(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520544
(P2025-520544A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 14/55	*(2006.01)*	C07K	14/55	ZNA	4B065
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28		4C076
C07K 19/00	*(2006.01)*	C07K	19/00		4C084
C12N 15/26	*(2006.01)*	C12N	15/26		4C085
C12N 15/62	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全242頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-573944(P2024-573944)
(86)(22)出願日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月14日(2025.2.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068486
(87)国際公開番号　WO2023/245097
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,842
(32)優先日　令和4年6月16日(2022.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/481,630
(32)優先日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/502,746
最終頁に続く

(71)出願人　506423475
セファロン エルエルシー
アメリカ合衆国・ペンシルバニア・１９３８０・ウェスト・チェスター・ブランディワイン・パークウェイ・１４５
(74)代理人　110003708
弁理士法人鈴榮特許綜合事務所
(72)発明者　ウィルソン・ジュニア、デイビッド・エス.
アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 １９３８０、ウェスト・チェスター、ブランディーワイン・パークウェイ １４５
(72)発明者　ヤップ、キム・トラン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 １９３８０、ウェスト・チェスター、ブラ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＰＤ１抗体－減弱ＩＬ２免疫複合体とその用途

(57)【要約】
この明細書では、ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合する、修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、及びそれらを含む免疫複合体を開示する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質であって、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含み、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、高親和性ｈＩＬ２受容体及び中親和性ｈＩＬ２受容体の両者に対する効力が、非修飾ｈＩＬ２と比較して低下している、修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２】
前記２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択される、請求項１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項３】
前記３８位における置換は、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ及びＲ３８Ｋから選択される、請求項１又は２に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項４】
配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項５】
前記３位における置換はＴ３Ａである、請求項４に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項６】
配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項７】
前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、請求項６に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項８】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記高親和性ｈＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力が、約１，０００倍低下している、先行する請求項のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記中親和性ｈＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効効力が、約１０，０００倍低下している、先行する請求項のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１０】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合している、請求項１～９のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１１】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、請求項１０に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１２】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、請求項１０又は１１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１３】
前記修飾ｈＩＬ２は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、請求項１２に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１４】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、請求項１０又は１１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。

【請求項１５】
修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質であって、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位におけるＤ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換及び３８位におけるＲ３８Ｅ置換を含む、修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１６】
配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、請求項１５に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１７】
Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む、請求項１５又は１６に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１８】
配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、請求項１７に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項１９】
配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２０】
前記３位における置換はＴ３Ａである、請求項１９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２１】
配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、請求項２０に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２２】
配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２３】
配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、請求項１５～２２のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２４】
前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、請求項２３に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２５】
配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、請求項２４に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２６】
配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、請求項２５に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２７】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合している、請求項１５～２６のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２８】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、請求項２７に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項２９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、請求項２７又は２８に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項３０】
前記修飾ｈＩＬ２は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、請求項２９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。

【請求項３１】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、請求項２７又は２８に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【請求項３２】
ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片であって、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
b）配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
c）配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；又は、
d）配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３３】
a）配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
b）配列番号３８４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
c）配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は、
d）配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
を含む、請求項３２に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３４】
ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域を含む、請求項３２又は３３に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３５】
ＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換及びＧ２３７Ａ置換を含む、請求項３４に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３６】
a）配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
b）配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
c）配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；又は、
d）配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；

を含む、請求項３２～３５のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３７】
配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項３６に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３８】
配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質と融合している、請求項３２～３７のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項３９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、請求項３８に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４０】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、請求項３９に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４１】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、請求項３８～４０のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４２】
前記３位における置換はＴ３Ａである、請求項４１に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４３】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、請求項４２に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４４】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、請求項４１に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４５】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、請求項３８～４４のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４６】
前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、請求項４５に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４７】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、請求項４６に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４８】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、請求項４７に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項４９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、請求項３８～４８のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項５０】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、請求項３８～４９のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。

【請求項５１】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、請求項５０に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項５２】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又は抗原結合断片とリンカーを介して融合している、請求項３８～４９のいずれか一項に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
【請求項５３】
免疫複合体であって、
(a) 配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質；並びに、
(b) ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片、
を含み、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
(i) 配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(ii) 配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(iii) 配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
又は、
(iv) 配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む免疫複合体。
【請求項５４】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択される、請求項５３に記載の免疫複合体。
【請求項５５】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３８位における置換は、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ及びＲ３８Ｋから選択される、請求項５３又は５４に記載の免疫複合体。
【請求項５６】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択され、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３８位における置換はＲ３８Ｅである、請求項５３～５５のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項５７】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、請求項５３～５６のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項５８】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ及びＲ３８Ｅ置換を含む、請求項５３～５６のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項５９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、請求項５８に記載の免疫複合体。
【請求項６０】
配列番号６０８、６１４、６１１、６２０、６０７、６１０、６１７、６０９又は３０７に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、請求項５３～５７のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項６１】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、請求項５３～６０のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項６２】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３位における置換はＴ３Ａである、請求項６１に記載の免疫複合体。
【請求項６３】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、請求項６２に記載の免疫複合体。
【請求項６４】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、請求項６１に記載の免疫複合体。
【請求項６５】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、請求項５３～６４のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項６６】
前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、請求項６５に記載の免疫複合体。
【請求項６７】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、請求項６６に記載の免疫複合体。
【請求項６８】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、請求項６７に記載の免疫複合体。
【請求項６９】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、請求項５３～６８のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項７０】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、請求項５３～６９のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項７１】
修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、請求項７０に記載の免疫複合体。
【請求項７２】
前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、請求項５３～６９のいずれか一項に記載の免疫複合体。
【請求項７３】

前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
b）配列番号３８４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
c）配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は、
d）配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
を含む、請求項５３～７２のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項７４】
前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、ＩｇＧ１重鎖定常領域を含む、請求項５３～７３のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項７５】
前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、ＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換及びＧ２３７Ａ置換を含む、請求項７４に記載の免疫複合体。

【請求項７６】
前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
b）配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
c）配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；又は、
d）配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
を含む、請求項５３～７５のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項７７】
前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項７６に記載の免疫複合体。

【請求項７８】
配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；及び、
配列番号５３２に示すアミノ酸配列を含む重鎖修飾ｈＩＬ２タンパク質融合物
を含む、請求項５３～７７のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項７９】
請求項１～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項３２～５２のいずれか一項に記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体を含む、医薬組成物。

【請求項８０】
請求項１～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項３２～５２のいずれか一項に記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項８１】
請求項１～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項３２～５２のいずれか一項に記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項８２】
請求項８１に記載のベクターを含む形質転換細胞。

【請求項８３】
対象の疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項１０～１４及び２７～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は請求項７９に記載の医薬組成物を前記対象に投与して前記疾患又は障害を治療することを含む方法。
【請求項８４】
前記疾患又は障害はがんである、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
前記がんは黒色腫である、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
前記がんは非小細胞肺がんである、請求項８４に記載の方法。
【請求項８７】
疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、請求項１０～１４及び２７～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は請求項７９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項８８】
前記疾患又は障害はがんである、請求項８７に記載の使用。
【請求項８９】
前記がんは黒色腫である、請求項８８に記載の使用。
【請求項９０】
前記がんは非小細胞肺がんである、請求項８８に記載の使用。
【請求項９１】
疾患又は障害の治療のための、請求項１０～１４及び２７～３１のいずれか一項に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、請求項５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は請求項７９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項９２】
前記疾患又は障害はがんである、請求項９１に記載の使用。
【請求項９３】
前記がんは黒色腫である、請求項９２に記載の使用。
【請求項９４】
前記がんは非小細胞肺がんである、請求項９２に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、米国仮特許出願第63/352,842号（出願日：2022年6月16日）、米国仮特許出願第63/481,630号（出願日：2023年1月26日）及び米国仮特許出願第63/502,746号（出願日：2023年5月17日）の優先権を主張し、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＸＭＬ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2023年6月5日に作成された前記ＸＭＬコピーの名前は102085.021703_Sequence Listing.xmlで、サイズは696,000バイトである。
【０００３】
技術分野
この明細書では、ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合する、修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、及びそれらを含む免疫複合体を開示する。
【背景技術】

【０００４】
ヒトＩＬ２（ｈＩＬ２）は、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞が産生する１型の４つのαヘリックスバンドルを有するグリコシル化サイトカインである。オートクリン及びパラクリンＩＬ２シグナル伝達は、ＩＬ２Ｒα（ＣＤ２５）、ＩＬ２Ｒβ（ＣＤ１２２）及びＩＬ２Ｒγ（ＣＤ１３２）を含む高親和性三量体受容体複合体、又はＩＬ２Ｒβ（ＣＤ１２２）及びＩＬ２Ｒγ（ＣＤ１３２）を含む中親和性二量体受容体複合体のいずれかの関与で生じる。ＩＬ２には、Ｔ細胞の増殖を刺激してエフェクターＴ細胞、メモリーＴ細胞及び活性化ＮＫ細胞を産生するだけではなく、免疫恒常性の維持のための抑制性の制御性Ｔ細胞を刺激できるという点で、２つの相反する多面的な役割がある。低用量のＩＬ２は、主に制御性Ｔ細胞と一部のエフェクターＴ細胞及びＮＫ細胞を刺激し、高用量のＩＬ２は、広く細胞傷害性Ｔ細胞、エフェクターＴ細胞、ＮＫ細胞及び制御性Ｔ細胞を刺激する。しかし、自己免疫疾患の治療やがんの免疫療法におけるＩＬ２の使用は、ＩＬ２の投与に伴うオフターゲット効果と毒性によって制限されてきた。

【発明の概要】

【０００５】
この明細書は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質を開示し、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、高親和性ｈＩＬ２受容体及び中親和性ｈＩＬ２受容体の両者に対する効力が、前記非修飾ｈＩＬ２と比較して低下している。

【０００６】
この明細書は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位におけるＤ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換及び３８位におけるＲ３８Ｅ置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質も開示する。

【０００７】
この明細書は、ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片も開示し、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
b）配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
c）配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；又は、
d）配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む。

【０００８】
この明細書は、
(a) 配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位

における置換を含む修飾ｈＩＬ２タンパク質；並びに、
(ｂ) ｈＰＤ１に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片、
含む免疫複合体も開示し、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
(ｉ) 配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(ｉｉ) 配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(ｉｉｉ) 配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
又は、
(ｉｖ) 配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む。

【０００９】

この明細書は、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片又は免疫複合体を含む医薬組成物も開示する。

【００１０】

この明細書は、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片又は免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド、並びに、前記ポリヌクレオチドを含むベクター及び前記ベクターを含む形質転換細胞も開示する。

【００１１】

この明細書は、対象の疾患又は障害を治療する方法を開示し、前記方法は、治療有効量のこの明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物を前記対象に投与して前記疾患又は障害を治療することを含む。

【００１２】

疾患を治療するための医薬の製造における、この明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物の使用、及び、疾患又は障害の治療のための、この明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物の使用も開示する。

【００１３】

この概要及び以下の詳細な説明は、図面と併せてみた場合、理解が更に深まる。開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、抗ｈＰＤ１抗体又はその抗原結合断片、及び免疫複合体を説明するために、図面には、修飾ｈＩＬ２タンパク質、抗ｈＰＤ１抗体又はその抗原結合断片、及び免疫複合体の代表的な態様を示しているが、修飾ｈＩＬ２タンパク質、抗ｈＰＤ１抗体又はその抗原結合断片、及び免疫複合体は、開示した特定の態様に限定されない。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】図１Ａ、図１Ｂ、図１Ｃ、図１Ｄ、図１Ｅ、図１Ｆ、図１Ｇ及び図１Ｈは、実施例１で説明する代表的な抗体－ｈＩＬ２免疫複合体を示す。減弱されていないヒトＩＬ２サイトカイン（灰色の長方形）を、抗体の２本の重鎖又は２本のκ軽鎖の、Ｎ末端又はＣ末端のいずれかに、直接（ｄｆ）、又はＬ６リンカー（Ｌ６）を介して融合させた。

【図２】図２Ａ、図２Ｂ、図２Ｃ、図２Ｄ、図２Ｅ、図２Ｆ、図２Ｇ及び図２Ｈは、ヒト

ＩＬ２Ｒαと免疫複合体のｈＩＬ２との結合を妨害するように設計されたｈＣＤ２５（１－１６４）細胞外ドメインを有する代表的な抗体－ｈＩＬ２免疫複合体を示す。Ｎ末端バリアントでは、ヒトＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン（黒の三角）を、Ｌ２０リンカー（明るい灰色の線）を介して減弱されていないｈＩＬ２サイトカイン（灰色の長方形）に融合させた。次いで、減弱されていないｈＩＬ２サイトカインを、直接融合（ｄｆ）させるか、Ｌ６リンカーを用いて抗体に融合させた。Ｃ末端バリアントでは、ｈＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン部分を、直接融合（ｄｆ）させるか、Ｌ６リンカーを用いて抗体に融合させ、続いてＬ２０リンカーにより減弱されていないｈＩＬ２サイトカインに融合させた。

【図３】図３は、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン部分を有する代表的な１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２免疫複合体を示す図である。ｈＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン部分を、Ｌ６リンカーを介して各重鎖のＣ末端で１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２に融合させ、次いで、実施例２で説明するように、Ｌ２０リンカーによって、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβへの結合を調節すると予測される置換を有するｈＩＬ２サイトカイン部分（減弱されたｈＩＬ２）を融合させた。

【図４】図４Ａ、図４Ｂ、図４Ｃ及び図４Ｄは、抗ｈＰＤ１抗体に曝露する前の、飽和濃度（１０μＭ）の抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下における、抗ｈＰＤ１抗体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧ４とJurkat細胞上のヒトＰＤ１受容体との結合を分析する実験結果を示す。

【図５】図５は、Ｌ６リンカー（Ｌ６）（左）又は直接融合（ｄｆ）（右）のいずれかによる代表的な抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体を示す。ＦｃドメインにおけるＬ２３５Ｅ（ＬＥ）又はＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ）修飾を伴う又は伴わない、ｈＩｇＧ４又はｈＩｇＧ１　Ｆｃドメインを有する抗ｈＰＤ１抗体を、抗体重鎖のＣ末端において減弱されたｈＩＬ２サイトカインと融合した。ｈＩＬ２サイトカインにおける様々な置換を、効力減弱のために導入した。

【図６】図６Ａ及び図６Ｂは、飽和濃度（２８０ｎＭ）の抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体の存在下で、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（図６Ａ）又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（図６Ｂ）が、Jurkat細胞上の抗ｈＰＤ１受容体と結合することを示す競合アッセイの結果である。

【図７】図７は、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体である２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－Ｌ６－ｈＩｇＧ４－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）及びＡ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）が、ヒトＰＤＬ１とヒトＰＤ１受容体との結合を阻害しないことを示す、ＰＤ１／ＰＤＬ１阻害バイオアッセイによる競合アッセイの結果である。

【図８】図８は、実施例１８に記載する、C57BL/6マウスに定着した皮下ＭＣ３８同系腫瘍の増殖に対する、溶媒、抗ＰＤ１代替抗体（抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ）及び抗ＰＤ１－減弱ｈＩＬ２代替免疫複合体（抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）又は抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ））の投与の効果を分析する実験結果を示す。薬剤は、１日目、５ｍｇ／ｋｇを週２回、４週間腹腔内に投与した。グラフ上の点は、１群につき平均１０匹のマウスの平均腫瘍体積を表す。

【図９】図９Ａ、図９Ｂ及び図９Ｃは、ＭＣ３８結腸腺癌モデルマウスにおける抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２代替免疫複合体である抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）の有効性を決定するために行った実験の結果を示す。図９Ａは、試験薬剤（５ｍｇ／ｋｇを１日目、４日目及び８日目に投与）の最初の投与後８日間、３～４日ごとに測定した皮下腫瘍体積（mm^3）の平均を示す。腫瘍の増殖曲線は、１群あたり１５匹の平均を表す。図９Ｂに、フローサイトメトリーによる９日目の腫瘍のイムノフェノタイピングの結果をまとめ、様々なＣＤ８$^+$Ｔ細胞サ

ブセットの割合を、全ＣＤ８$^+$Ｔ細胞の平均絶対数に対する割合として示す。図９Ｃは、９日目におけるイムノフェノタイピングの結果を示し、これは、免疫複合体代替物への曝露後の腫瘍で、ＣＤ８$^+$エフェクターメモリーＴ細胞の大幅な増加と制御性Ｔ細胞の減少傾向（細胞数／μＬ）があったことを示す。

【図１０】図１０は、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体で処置したNOD-Prkdc^{em26Cd52}IL2rg^{em26Cd22}/NjuCrl（ＮＣＧ）マウスにおける移植片対宿主病の促進を分析する実験結果を示し、ＮＣＧ－ＰＢＭＣモデルにおいて有意な体重減少が示されている。

【図１１】図１１Ａ及び図１１Ｂは、ＮＣＧ－ＰＢＭＣモデルにおける、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で処置したNOD-Prkdc^{em26Cd52}IL2rg^{em26Cd22}/NjuCrl（ＮＣＧ）マウスの血液１ｍＬ当たりのＣＤ８$^+$エフェクターメモリーＴ細胞（図１１Ａ）及びＣＤ４$^+$エフェクターメモリーＴ細胞（図１１Ｂ）の用量依存増大を分析する実験結果を示す。

【図１２】図１２は、ＮＣＧ－ＰＢＭＣにおける、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で処置したNOD-Prkdc^{em26Cd52}IL2rg^{em26Cd22}/NjuCrl（ＮＣＧ）マウスの血液１ｍＬ当たりの制御性Ｔ細胞の減少を示す。

【図１３】図１３Ａ及び図１３Ｂは、曝露前の飽和濃度（１０μＭ）の抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下で、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（「Ｈ７－７６７」と命名）（図１３Ｂ）がJurkat細胞上のヒトＰＤ１受容体に結合し続けることを示す。

【図１４】図１４Ａ及び図１４Ｂは、ＣＭ５センサーチップに固定化したＨ７－７６７によって捕捉された組換えヒトＰＤ－１の結合と、それに続くＨ７－７６７、キイトルーダ（登録商標）若しくはオプジーボ（登録商標）（図１４Ａ）、又はＰＤＬ１若しくはＰＤＬ２（図１４Ｂ）のいずれかの結合を表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって評価したグラフである。

【図１５】図１５は、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ及びＨ７－７６７が、ヒトＰＤＬ１とヒトＰＤ１受容体の結合を阻害しないことを、ｈＰＤ１／ｈＰＤＬ１阻害バイオアッセイにより示す。

【図１６】図１６Ａ、図１６Ｂ、図１６Ｃ及び図１６Ｄは、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体に曝露する前の、飽和濃度（１０μＭ）の抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下における、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）及びＡ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）の、Jurkat細胞上のヒトＰＤ１受容体への結合をフローサイトメトリーによって評価したグラフである。

【図１７】図１７は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ａ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）及び関連のない抗体対照１Ｈ３－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）の、カニクイザルＰＤ１を組換え発現するＨＥＫ-２９３Ｔ細胞への結合をフローサイトメトリーによって評価したグラフである。

【図１８】図１８Ａ、図１８Ｂ、図１８Ｃ及び図１８Ｄは、抗ｈＰＤ１ ＃１又は抗ｈＰＤ１ ＃２の存在下における抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）及びＡ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）のアンタゴニスト活性を示す。図１８Ａ及び図１８Ｂは、固定濃度の抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体の存在下における抗ｈＰＤ１ ＃１又は抗ｈＰＤ１ ＃２の滴定の結果を示す。図１８Ｃ及び図１８Ｄは、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２免疫複合体を、固定濃度（１００ｎＭ）の抗ｈＰＤ１ ＃１（図１８Ｃ）又は抗ｈＰＤ１ ＃２（図１８Ｄ）で滴定した

逆の実験の結果を示す。
【図１９】図１９は、Ｃ５７ＢＬ／６マウスに定着した皮下ＭＣ３８同系腫瘍の増殖における、抗マウスＰＤ１／減弱ＩＬ２代替免疫複合体を含む様々な薬剤の投与の効果を示す。各増殖曲線は、処置群あたり１０匹のマウスの平均腫瘍体積を表す。
【図２０】図２０は、抗ｍＰＤ１－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒが投与され、定着した初代腫瘍の長期間の完全退行を示した、図１９に示した１回目のＭＣ３８腫瘍実験のマウスと比較する、腫瘍ナイーブマウスにおけるＭＣ３８腫瘍細胞の増殖能力を示す。両コホートの動物（１群につき１０マウス）の原発腫瘍の位置とは反対側の左脇腹に、5×10^5個のＭＣ３８腫瘍細胞を皮下移植した。代替の薬剤である抗ｍＰＤ１－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒに以前に曝露されたマウスは、持続的な免疫を獲得していたことから腫瘍は増殖しなかったが、対応するナイーブマウス対照は、脇腹部に典型的な腫瘍の増殖が見られた。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
代表的な態様の詳細な説明
開示した修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体は、この開示の一部を構成する図面と併せて以下の詳細な説明を参照することで、より容易に理解できる。開示した修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体は、明細書に記載及び／又は示した特定の修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体に限定されず、明細書で使用する用語は、特定の態様を例としてのみ説明するものであり、特許請求の範囲の修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の限定は意図しないことを理解されたい。
【００１６】
特別に言及する場合を除き、考えられるメカニズム、作用機序又は改善理由に関する記載は、例示のみを目的とし、開示した修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体は、そのような示唆されたメカニズム、作用機序又は改善理由の正確性又は不正確性によって制約されない。
【００１７】
この文書全体で、明細書は、修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体、並びに、修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の使用方法を説明する。明細書が、修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体に関連する特徴及び態様を説明し、請求する場合、そのような特徴及び態様は、修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の使用方法にも等しく適用できる。同様に、明細書が、修飾ｈＬＩ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の使用方法に関連する特徴及び態様を説明し、請求する場合、そのような特徴及び態様は、修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体にも等しく適用できる。
【００１８】
数値の範囲が明細書に示され、又は規定されている場合、その範囲には、端点とその範囲内の全ての個々の整数及び分数が含まれ、また、それらの端点と内部の整数及び分数の全ての可能な組合せで形成されるより狭い範囲が含まれ、そのより狭い範囲が明示的に示されているかのように、記載された範囲内のより大きな値のグループのサブグループを形成する。明細書において数値の範囲が記載された値よりも大きいと記載されている場合でも、その範囲は有限で、その上限は明細書の開示の範囲内で実行可能な値によって制限される。明細書において数値の範囲が記載された値よりも小さいと記載されている場合でも、その範囲の下限は、ゼロ以外の値によって制限される。修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の範囲は、範囲を定義する際に示した特定の値に限定されることは意図されない。全ての範囲は両端を含み、組み合わせることができる。

【００１９】
数値が「約」を使用して、近似値として表現される場合、特定の数値が別の態様を形成することが理解される。特定の数値への言及は、文脈が明らかに他の事項を指示する場合を除き、少なくともその特定の値を含む。数値範囲、カットオフ値又は特定の数値で使用される用語「約」は、示された数値が最大で１０％変動する可能性があることを示すために使用される。したがって、用語「約」は、特定の値から、±１０％以下の変動、±５％以下の変動、±１％以下の変動、±０．５％以下の変動又は±０．１％以下の変動を包含するために使用される。
【００２０】
明細書において、明確にするために別々の態様で説明されている開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の特定の特徴は、単一の態様で組み合わせて提供できることも理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の態様で説明されている開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片及び免疫複合体の様々な特徴は、別々に、又は任意のサブコンビネーションで提供することもできる。
【００２１】
この明細書では、単数形には複数形も含む。
【００２２】
明細書及び特許請求の範囲全体で、説明の側面に関連する様々な用語が使用される。このような用語は、特に定めない限り、当該技術分野における通常の意味である。他の具体的に定義された用語は、この明細書で行った定義と一致する方法で解釈される。
【００２３】
用語「含む」は、用語「本質的にからなる」及び「からなる」によって包含される例を含むことを意図し、同様に、用語「本質的にからなる」は、用語「からなる」によって包含される例を含むことを意図する。
【００２４】
用語「抗体分子」は、広い意味で用いられ、全長の免疫グロブリン分子とその抗原結合断片を含む。
【００２５】
免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、５つの主要なクラス、すなわちＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭに分類できる。ＩｇＡ及びＩｇＧは、アイソタイプＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４に更に分類される。脊椎動物の抗体軽鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、２つの明確に異なるタイプ、すなわちκ及びλのいずれか分類できる。
【００２６】
「抗原結合断片」とは、親全長抗体の抗原結合特性を保持する免疫グロブリン分子（すなわち「その抗原結合断片」）の一部分を指す。代表的な抗原結合断片は、重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２及び／又は３；軽鎖ＣＤＲ１、２及び／又は３；重鎖可変領域（ＶＨ）；軽鎖可変領域（ＶＬ）；並びにそれらの組合せを有してもよい。抗原結合断片は、Ｆａｂ断片、ＶＬ、ＶＨ、定常軽鎖（ＣＬ）及び重鎖定常１（ＣＨ１）ドメインからなる一価の断片；Ｆ（ａｂ）$_2$断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって結合し２つのＦａｂ断片を含む二価の断片；ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；抗体の単一アームのＶＬ及びＶＨドメインからなるＦｖ断片；並びにＶＨドメイン又はＶＬドメインからなるドメイン抗体（ｄＡｂ）断片（Ward et al., Nature 341:544- 546, 1989）を含む。ＶＨドメインとＶＬドメインは、組換え及び合成リンカーによる連結によって、様々な種類の一本鎖抗体を形成でき、ここで、ＶＨ／ＶＬドメインは、分子内で、又はＶＨドメインとＶＬドメインが別々の一本鎖抗体として発現される場合には分子間で、対を形成して、例えば、国際公開第98/44001号、同第88/01649号、同第94/13804号及び同第92/01047号に記載の一本鎖Ｆｖ又はダイアボディのような一価の抗原結合部位を形成する。これらの抗体断片は、当業者に広く知られた技術によって得られ、断片

は、全長抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングされる。

【００２７】

「免疫特異的に結合」というフレーズは、開示した抗体分子が、分子の混合集団を含む試料中の他の分子と優先的に結合することなく、その標的（抗ｈＰＤ１抗体分子の場合ｈＰＤ１）に優先的に結合する能力を指す。ｈＰＤ１と免疫特異的に結合する抗体分子は、異なる抗原特異性を有する抗体を実質的に含まない（例．抗ｈＰＤ１抗体は、ｈＰＤ１以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、ｈＰＤ１と免疫特異的に結合する抗体分子は、カニクイザル（Macaca fascicularis）ＰＤ１を含むｈＰＤ１のオーソログのような他の抗原と交差反応性を有することもある。この明細書で開示する抗体分子は、天然で産生したｈＰＤ１、及び哺乳動物又は原核細胞で組み換えにより調製されたＰＤ１の両者に免疫特異的に結合できる。

【００２８】

抗体可変領域は、３つの「抗原結合部位」によって分けられた４つの「フレームワーク」領域からなる。抗原結合部位は、様々な用語で特定されている：(i) 相補性決定領域（ＣＤＲ）（ＶＨ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）に３つ及びＶＬ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）に３つ）は、配列の可変性に基づく（Wu and Kabat J Exp Med 132:211-50, 1970；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991）；及び (ii)「超可変領域」（「ＨＶＲ」又は「ＨＶ」、ＶＨ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）に３つ及びＶＬ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）に３つ）は、Chothia及びLesk（Chothia and Lesk Mol Biol 196:901-17, 1987）によって定義された、構造が超可変である抗体可変ドメインの領域を指す。ＣＤＲのＡｂＭ定義も広く使用されている；これは、KabatとChothiaのナンバリングスキーム間の妥協であり、Oxford MolecularのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェア（Rees, A.R., Searle, S.M.J., Henry, A.H. and Pedersen, J.T. (1996) In Sternberg M.J.E. (ed.), Protein Structure Prediction. Oxford University Press, Oxford, 141-172）が使用したため、このように呼ばれている。他の用語には、「ＩＭＧＴ－ＣＤＲ」（Lefranc et al., Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003）及び「残基使用を決定する特異性（ＳＤＲＵ）」（Almagro Mol Recognit 17:132-43, 2004）がある。International ImMunoGeneTics（ＩＭＧＴ）データベース（http://www_imgt_org）は、抗原結合部位の標準化したナンバリングと定義を提供する。ＣＤＲ、ＨＶ及びＩＭＧＴの記述の間の対応は、Lefranc et al., Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003に記載されている。

【００２９】

「フレームワーク」又は「フレームワーク配列」は、抗原結合部位以外の可変領域の残りの配列である。上記のように、抗原結合部位は様々な用語で特定できるので、フレームワークの正確なアミノ酸配列は、抗原結合部位がどのように特定されたかによって異なる。

【００３０】

「ヒト抗体」、「完全ヒト抗体」及び類似の用語は、フレームワーク及び抗原結合部位の両者がヒト起源の配列に由来する重鎖及び軽鎖可変領域を有する抗体を指す。抗体が定常領域を含む場合、定常領域もヒト起源の配列に由来する。ヒト抗体は、抗体の可変領域がヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン又は再構成された免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られる場合、ヒト起源の配列に「由来する」重鎖及び／又は軽鎖可変領域を含む。そのような系には、ファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリー、及びこの明細書に記載するヒト免疫グロブリン遺伝子座を有するマウス又はニワトリなどの非ヒトトランスジェニック動物が含まれる。「ヒト抗体」は、例えば、天然で生じる体細胞突然変異や可変ドメイン（フレームワーク及び抗原結合部位）又は定常ドメインにおける置換の意図的な導入のため、ヒト生殖細胞系列又は再構成された免疫グロブリン配列と比較すると、アミノ酸の相違が含まれていてもよい。通常、「ヒト抗体」は、ヒト生殖

細胞系列又は再配列された免疫グロブリン遺伝子がコードするアミノ酸配列に対して、アミノ酸配列が少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一である。場合によって、「ヒト抗体」は、例えばKnappik et al., J Mol Biol 296:57-86, 2000に記載の、ヒトフレームワークの配列の分析から得られたコンセンサスフレームワーク配列、又は、例えばShi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010及び国際公開第2009/085462号に記載の、ファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーに組み込まれた合成ＨＣＤＲ３を含んでいてもよい。抗原結合部位がヒト以外の種に由来する抗体は、「ヒト抗体」の定義には含まれない。

【００３１】

ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来するものであるが、合成ＣＤＲ及び／若しくは合成フレームワークを組み込んだファージディスプレイなどの系を用いて調製してもよく、又はin vitro変異を誘発して、可変領域若しくは定常領域若しくは両者における抗体特性を改善でき、その結果、in vivoでヒト抗体生殖系列レパートリーに天然では存在しない抗体が得られる。

【００３２】

「組換え抗体」には、以下のような組換え手段：ヒト免疫グロブリンの遺伝子を導入若しくは染色体を移入した動物（例．マウス）又はそこから調製されたハイブリドーマ（以下で更に説明）から単離した抗体；該抗体を発現するように形質転換した宿主細胞から単離した抗体；組換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離した抗体；及び、ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングを含む他の手段によって調製、発現、作製又は単離した抗体、又はＦａｂアーム交換によってin vitroで調製された抗体：によって調製、発現、作製又は単離される全ての抗体が含まれる。

【００３３】

「モノクローナル抗体」とは、分子の組成が単一の抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体の組成は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性と親和性、又は二重特異性モノクローナル抗体の場合、２つの異なるエピトープに対して二重の結合特異性を示す。したがって、モノクローナル抗体とは、抗体重鎖のＣ末端のリシンの欠失といったよく知られた改変を除き、各重鎖及び各軽鎖のアミノ酸組成が単一の抗体集団を指す。モノクローナル抗体は、抗体集団内でグリコシル化が均一でなくてもよい。モノクローナル抗体は、単一特異性若しくは多重特異性、又は一価、二価若しくは多価であってもよい。二重特異性抗体は、モノクローナル抗体という用語に含まれる。

【００３４】

「エピトープ」は、抗体が特異的に結合する抗原の一部分を指す。エピトープは、通常、アミノ酸や多糖側鎖のような化学的に活性な（例．極性、非極性、疎水性）表面の部分からなり、特定の三次元構造特性と特定の電荷特性を有することがある。エピトープは、立体配座の空間単位を形成する連続及び／又は不連続アミノ酸から構成されることがある。不連続エピトープでは、抗原の線状配列の様々な部分のアミノ酸が、タンパク質分子の折り畳みによって３次元空間内で近接している。

【００３５】

「バリアント」は、置換、付加又は欠失などの１以上の修飾により、参照ポリペプチド又は参照ポリヌクレオチドとは異なるポリペプチド又はポリヌクレオチドを指す。この明細書では、用語「変異」は、ポリペプチド又はポリヌクレオチドに対する１以上の意図的な置換を意味することが意図される。

【００３６】

「治療」、「処置」及び類似の用語は、治療的な処置及び予防又は防止手段の両者を指し、症状の重篤度及び／又は頻度の低下、症状及び／又は症状の根底にある原因の排除、症状及び／又はそれらの根底にある原因の頻度又は可能性の低下、並びに疾患又は障害によって直接的又は間接的に引き起こされた損傷の改善又は修復を含む。治療／処置は、そ

れを受けていない対象の予測生存期間と比較して、生存期間を延長することも含む。治療／処置される対象には、疾患又は障害を有するもののみならず、疾患又は障害を有しやすいものや、疾患又は障害を予防すべきものも含む。

【００３７】

この明細書では、「対象に投与」及び同様の用語は、開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、免疫複合体又は医薬組成物を対象に注入して、対象の標的細胞、組織又は体の部分を、開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質又はそれを含む免疫複合体と接触させる手順を示す。

【００３８】

用語「治療有効量」は、特定の生物学的又は治療的結果（例えば、限定されるものではないが、明細書で開示し、説明し又は例示する生物学的又は治療的結果）を達成するのに有効な、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質、免疫複合体又は医薬組成物の量を指す。治療有効量は、個体の病状、年齢、性別、及び体重、並びに修飾ｈＩＬ２タンパク質、免疫複合体又は医薬組成物が対象に所望の応答を引き起こす能力などの要因によって変化してもよい。治療有効量の代表的な指標には、例えば、患者のウェルビーイングの改善、症状の減少、症状進行の停止又は遅延、及び／又は症状の消失が含まれる。

【００３９】

この明細書では、用語「対象」は、動物、特に哺乳動物を意味することが意図される。そのため、この方法は、ヒト及びヒト以外の動物に適用できるが、最も好ましくはヒトに使用する。この明細書では、「対象」及び「患者」は同じ意味である。

【００４０】

この明細書では、免疫複合体及び融合タンパク質は同じ意味である。

【００４１】

修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質

この明細書では、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ｈＩＬ２タンパク質を開示し、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、高親和性ｈＩＬ２受容体及び中親和性ｈＩＬ２受容体の両者に対する効力が、非修飾ｈＩＬ２と比較して低下している。開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質は、この明細書では、「減弱」ＩＬ２ともいう。

【００４２】

２０位における適切な置換は、例えば、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅのいずれかである。

【００４３】

３８位における適切な置換は、例えば、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ又はＲ３８Ｋのいずれかである。

【００４４】

一部の態様では、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換のいずれかは、Ｒ３８Ｅ置換と組み合わせることができる。

【００４５】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０８、６１１、６１４又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修

飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４２に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４３に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１５０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６２０に示すアミノ酸配列を含む。配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及び／又はＣ１２５Ａ置換を更に含むことができる。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｃ１２５Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及びＣ１２５Ａ置換を更に含む。

【００４６】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含んでもよい。

【００４７】

この明細書では、用語「効力低下」及び、ＩＬ２活性の「効力低下」並びに「減弱」などの関連する用語は、ＩＬ２依存アッセイにおける非修飾ｈＩＬ２と比較したＥＣ$_{50}$値の増加によって決定される修飾ｈＩＬ２の効力の低下を指す。明細書で説明するように、修飾ｈＩＬ２の効力低下は、高親和性及び中親和性ＩＬ２受容体の両者で生じる。効力を決定するＩＬ２依存アッセイは、明細書で説明する組換えヒト赤白血病ＴＦ１（ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ）又はヒトナチュラルキラーＮＫ-９２細胞増殖アッセイであってもよい。ある態様では、効力を決定するＩＬ２依存アッセイは、組換えヒト赤白血病ＴＦ１（ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ）細胞増殖アッセイである。別の態様では、効力を決定するＩＬ２依存アッセイは、ヒトナチュラルキラーＮＫ-９２細胞増殖アッセイである。別の効力を決定するＩＬ２依存アッセイは、明細書で説明するＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ又はヒトナチュラルキラーＮＫ-９２ ｐＳＴＡＴ５アッセイであってもよい。修飾されていないｈＩＬ２は、Proleukin（登録商標、結合していないシステインを除去するＣ１２５Ｓ置換以外は天然のヒトＩＬ２のアミノ酸配列を有し、残基Ｔ３に通常のヒト炭水化物発現を有さない）などの原核生物が発現するｈＩＬ２であってもよく、又は修飾されていないｈＩＬ２は、ＣＨＯ又はＨＥＫ細胞株などの哺乳動物細胞株で発現される、配列番号３４５に示すアミノ酸配列を有するか、又はＣ１２５Ｓ置換を伴う配列番号３４５に示すアミノ酸配列を有するｈ

ＩＬ２であってもよい。

【００４８】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における置換を更に含むことができる。適切な置換には、例えばＴ３Ａが含まれる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む。

【００４９】

あるいは、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失を更に含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む。

【００５０】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含むことができる。１２５位における置換は、Ｃ１２５Ａとすることができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１９に示すアミノ酸配列を含む。

【００５１】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。高親和性ｈＩＬ２受容体でのｈＩＬ２効力のより大きな低下は、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質において可能で、許容される可能性があるが、そのような減少は、細胞増殖アッセイ条件の制限のために、明細書に記載した方法では定量できない可能性がある。

【００５２】

加えて、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【００５３】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、最大で約１０，０００倍の高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下及び最大で約１０，０００倍の中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親

和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下、及び約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【００５４】

明細書で例示するように、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合できる。ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合できる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば、抗ＰＤ１抗体重鎖のＣ末端アミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合できる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している。

【００５５】

修飾ｈＩＬ２タンパク質と抗体又はその抗原結合断片の融合は、修飾ｈＩＬ２タンパク質が、Ｔ細胞、特に腫瘍浸潤リンパ球といったＰＤ１発現細胞上のヒト中親和性ＩＬ２受容体と結合して活性化する能力を、回復できる。一部の態様では、抗体又はその抗原結合断片と融合したｈＩＬ２タンパク質は、ＰＤ１発現細胞上の中親和性ＩＬ２受容体に対して、野生型ｈＩＬ２の中親和性ＩＬ２受容体に対する効力と同等の効力を示す。

【００５６】

修飾ｈＩＬ２タンパク質と抗体又はその抗原結合断片の融合は、抗体又はその抗原結合断片の標的であるＰＤ１を発現する細胞にＩＬ２のシグナルを選択的に伝達するために使用できる。理論に拘束されるものではないが、特定の細胞集団を修飾ｈＩＬ２タンパク質の標的とすることで、オフターゲットの全身毒性を引き起こすことなく、ＩＬ２の治療効果（例．抗腫瘍免疫）を劇的に増幅できると考えられている。

【００５７】

この明細書では、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位におけるＤ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換及び３８位におけるＲ３８Ｅ置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質も開示する。

【００５８】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６２０に示すアミノ酸配列を含む。配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及び／又はＣ１２５Ａ置換を更に含むことができる。一部の態様では、配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｃ１２５Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及びＣ１２５Ａ置換を更に含む。

【００５９】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含んでもよい。一部の態

様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む。
【００６０】
修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における置換を更に含むことができる。適切な置換には、例えばＴ３Ａが含まれる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む。
【００６１】
あるいは、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失を更に含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む。
【００６２】
修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含むことができる。１２５位における置換は、Ｃ１２５Ａとすることができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１９に示すアミノ酸配列を含む。
【００６３】
修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。高親和性ｈＩＬ２受容体でのｈＩＬ２効力のより大きな低下は、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質において可能で、許容される可能性があるが、そのような減少は、細胞増殖アッセイ条件の制限のために、明細書に記載した方法では定量できない可能性がある。
【００６４】
加えて、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。
【００６５】
修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、最大で約１０，０００倍の高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下及び最大で約１０，０００倍の中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親

和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下、及び約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【００６６】

明細書で例示するように、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合できる。ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合できる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、例えば、抗ＰＤ１抗体重鎖のＣ末端アミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合できる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している。

【００６７】

修飾ｈＩＬ２タンパク質と抗体又はその抗原結合断片の融合は、修飾ｈＩＬ２タンパク質が、Ｔ細胞、特に腫瘍浸潤リンパ球といったＰＤ１発現細胞上のヒト中親和性ＩＬ２受容体と結合して活性化する能力を、回復できる。一部の態様では、抗体又はその抗原結合断片と融合したｈＩＬ２タンパク質は、ＰＤ１発現細胞上の中親和性ＩＬ２受容体に対して、野生型ｈＩＬ２の中親和性ＩＬ２受容体に対する効力と同等の効力を示す。

【００６８】

修飾ｈＩＬ２タンパク質と抗体又はその抗原結合断片の融合は、抗体又はその抗原結合断片のＰＤ１標的を発現する細胞にＩＬ２のシグナルを選択的に伝達するために使用できる。理論に拘束されるものではないが、特定の細胞集団を修飾ｈＩＬ２タンパク質の標的とすることで、オフターゲットの全身毒性を引き起こすことなく、ＩＬ２の治療効果（例．抗腫瘍免疫）を劇的に増幅できると考えられている。

【００６９】

ヒト抗ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）抗体

この明細書では、ｈＰＤ１に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片を開示し、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、

a）配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；

b）配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；

c）配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；

又は、

d）配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４１１；

を含む。

【００７０】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配

列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む（この明細書では「Ｈ７－６３２」という）。

【００７１】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む（この明細書では「２Ｈ７」という）。

【００７２】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む（この明細書では「Ｃ５１Ｅ６－５」という）。

【００７３】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む（この明細書では「Ａ２」という）。

【００７４】

開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、以下の活性：

・ＰＤＬ１がＰＤ１と結合することを阻害しないＰＤ１との結合；

・臨床で使用する標準治療の抗ＰＤ１抗体（例．キイトルーダ（登録商標）及びオプジーボ（登録商標））の存在下でのＰＤ１との結合；

・ＰＤ１に対して高度に選択的で、他の関連するＢ７ファミリーのメンバーとは免疫特異的に結合しない；

・ヒト活性化Ｔ細胞上のＰＤ１との結合（フローサイトメトリー結合アッセイによるＥＣ$_{50}$は約０．１～０．２ｎＭ）；

の１以上を示すことができる。

【００７５】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる（この明細書では「Ｈ７－６３２」という）。

【００７６】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号３８４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる（この明細書では「２Ｈ７」という）。

【００７７】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる（この明細書では「Ｃ５１Ｅ６－５」という）。

【００７８】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる（この明細書では「Ａ２」という）。

【００７９】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、ＩｇＧ１の重鎖定常領域を含むことができる。
【００８０】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、定常領域に置換又は欠失を有して、ＦｃγＲＩＩＩＡによる抗体依存性細胞傷害、ＦｃγＲＩ及びＦｃγＲＩＩａに依存する抗体依存性細胞貪食、並びにＣ１ｑ結合による補体依存性細胞傷害といったＦｃが媒介する免疫エフェクター機能を最小化できる。一部の態様では、ヒト抗体分子は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換を含む。一部の態様では、ヒト抗体分子は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＧ２３７Ａ置換を含む。一部の態様では、ヒト抗体分子は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ及びＧ２３７Ａ置換を含む。
【００８１】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる（この明細書では「Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ」という）。
【００８２】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる（この明細書では「２Ｈ７－ｈＩｇＧ４」という）。
【００８３】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる（この明細書では「Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４」という）。
【００８４】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる（この明細書では「Ａ２－ｈＩｇＧ４」という）。
【００８５】
ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ｈＩＬ２タンパク質と融合できる。ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質と融合できる。
【００８６】
抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、修飾していないｈＩＬ２と比較して、高親和性ｈＩＬ２受容体及び中親和性ｈＩＬ２受容体の両者に対して効力の低下を示す可能性がある。
【００８７】
修飾ｈＩＬ２の２０位における適切な置換は、例えば、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅのいずれかである。
【００８８】
修飾ｈＩＬ２タンパク質の３８位における適切な置換は、例えば、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ又はＲ３８Ｋのいずれかである。
【００８９】
一部の態様では、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換のいずれかは、Ｒ３８Ｅ置換と組み合わせることができる。
【００９０】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０８、６１１、６１４又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４２に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４３に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１５０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６２０に示すアミノ酸配列を含む。配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及び／又はＣ１２５Ａ置換を更に含むことができる。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｃ１２５Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及びＣ１２５Ａ置換を更に含む。

【００９１】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含むことができる。

【００９２】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における置換を更に含むことができる。適切な置換には、例えばＴ３Ａが含まれる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む。

【００９３】

あるいは、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失を更に含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む。

【００９４】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含むことができる。１２５位における置換は、Ｃ１２５Ａとすることができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１９に示すアミノ酸配列を含む。

【００９５】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。高親和性ｈＩＬ２受容体でのｈＩＬ２効力のより大きな低下は、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質において可能で、許容される可能性があるが、そのような減少は、細胞増殖アッセイ条件の制限のために、明細書に記載した方法では定量できない可能性がある。

【００９６】

加えて、修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【００９７】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、最大で約１０，０００倍の高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下及び最大で約１０，０００倍の中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と融合しない場合、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下、及び約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【００９８】

修飾ｈＩＬ２タンパク質と抗体又はその抗原結合断片の融合は、修飾ｈＩＬ２タンパク

質が、Ｔ細胞、特に腫瘍浸潤リンパ球といったＰＤ１発現細胞上のヒト中親和性ＩＬ２受容体と結合して活性化する能力を、回復できる。一部の態様では、抗体又はその抗原結合断片と融合したｈＩＬ２タンパク質は、ＰＤ１発現細胞上の中親和性ＩＬ２受容体に対して、野生型ｈＩＬ２の中親和性ＩＬ２受容体に対する効力と同等の効力を示す。

【００９９】

修飾ｈＩＬ２タンパク質は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合できる。一部の態様では、ｈＩＬ２タンパク質は、抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している。ｈＩＬ２は、例えば、抗体重鎖のＣ末端アミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合できる。一部の態様では、ｈＩＬ２タンパク質は、抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している。

【０１００】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片と修飾ｈＩＬ２タンパク質の融合は、ＰＤ１を発現する細胞にＩＬ２のシグナルを選択的に伝達するために使用できる。理論に拘束されるものではないが、ＰＤ１を発現する特定の細胞集団を修飾ｈＩＬ２タンパク質の標的とすることで、オフターゲットの全身毒性を低下させ又は最小限としながら、ＩＬ２の治療効果（例．抗腫瘍免疫）を劇的に増幅できると考えられている。

【０１０１】

免疫複合体

ここでは、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質及びこの明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片を含む免疫複合体を開示する。免疫複合体は、

(a) 配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ｈＩＬ２タンパク質；並びに、

(b) ｈＰＤ１と免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片、ここで、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、

(i) 配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；

(ii) 配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；

(iii) 配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；又は、

(iv) 配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；を含む、

を含むことができる。

【０１０２】

免疫複合体の修飾ｈＩＬ２部分の２０位における適切な置換は、例えばＤ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅのいずれかである。

【０１０３】

免疫複合体の修飾ｈＩＬ２部分の３８位における適切な置換は、例えばＲ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ又はＲ３８Ｋのいずれかである。

【０１０４】

一部の態様では、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換のいずれかは、Ｒ３８Ｅ置換と組み合わせることができる。

【０１０５】

免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０８、６１１、６１４又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含むことができる。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１３９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４２に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４３に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４６に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号１５０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号３４４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０８に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６０９に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１０に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１１に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１４に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、修飾ｈＩＬ２タンパク質は配列番号６２０に示すアミノ酸配列を含む。配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及び／又はＣ１２５Ａ置換を更に含むことができる。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｃ１２５Ａ置換を更に含む。一部の態様では、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０のいずれかに示すアミノ酸配列を有する修飾ＩＬ２タンパク質は、Ｔ３Ａ置換及びＣ１２５Ａ置換を更に含む。

【０１０６】
免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含むことができる。
【０１０７】
免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における置換を更に含むことができる。適切な置換には、例えばＴ３Ａが含まれる。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む。
【０１０８】
あるいは、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失を更に含むことができる。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む。一部の側面では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む。
【０１０９】
免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含むことができる。１２５位における置換は、Ｃ１２５Ａとすることができる。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号２１５に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、Ｔ３Ａ置換、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、アミノ酸１～３の欠失、Ｄ２０Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、配列番号２１９に示すアミノ酸配列を含む。
【０１１０】
免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。高親和性ｈＩＬ２受容体でのｈＩＬ２効力のより大きな低下は、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質において可能で、許容される可能性があるが、そのような減少は、細胞増殖アッセイ条件の制限のために、明細書に記載した方法では定量できない可能性がある。
【０１１１】
加えて、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるEC_{50}値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。
【０１１２】
免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細

胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、最大で約１０，０００倍の高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下及び最大で約１０，０００倍の中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下、及び約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。

【０１１３】

免疫複合体のｈＩＬ２タンパク質部分は、抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合できる。一部の態様では、免疫複合体のｈＩＬ２タンパク質部分は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している。免疫複合体のｈＩＬ２タンパク質部分は、例えば、抗体重鎖のＣ末端アミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合できる。一部の態様では、免疫複合体のｈＩＬ２タンパク質部分は、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している。

【０１１４】

修飾ｈＩＬ２タンパク質とヒト抗体分子又はその抗原結合断片の融合は、修飾ｈＬＩ２タンパク質が中親和性ＩＬ２受容体を活性化する能力を回復できる。一部の態様では、免疫複合体は、中親和性ＩＬ２受容体を、野生型ｈＩＬ２による中親和性ＩＬ２受容体の活性化と同等の程度まで活性化できる。

【０１１５】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１６】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１７】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１８】

一部の態様では、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１９】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる。

【０１２０】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号３８４に示すア

ミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる。

【０１２１】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる。

【０１２２】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むことができる。

【０１２３】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、ＩｇＧ１の重鎖定常領域を含むことができる。

【０１２４】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、定常領域に置換又は欠失を有して、ＦｃγＲＩＩＩＡによる抗体依存性細胞傷害、ＦｃγＲＩ－及びＦｃγＲＩＩａに依存する抗体依存性細胞貪食、並びにＣ１ｑ結合による補体依存性細胞傷害といったＦｃが媒介する免疫エフェクター機能を最小化できる。一部の態様では、免疫複合体のヒト抗体分子部分は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換を含む。一部の態様では、免疫複合体のヒト抗体分子部分は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＧ２３７Ａ置換を含む。一部の態様では、免疫複合体のヒト抗体分子部分は、アミノ酸のナンバリングがＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ及びＧ２３７Ａ置換を含む。

【０１２５】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部は、配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる。

【０１２６】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部は、配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる。

【０１２７】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部は、配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる。

【０１２８】

ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部は、配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含むことができる。

【０１２９】

免疫複合体は以下の特性：

・ＰＤＬ１とＰＤ１の結合を阻害しないＰＤ１との結合；

・臨床で使用する標準治療の抗ＰＤ１抗体（例．キイトルーダ（登録商標）及びオプジーボ（登録商標））の存在下でのＰＤ１との結合；

・ＰＤ１に対して高度に選択的で、他の関連するＢ７ファミリーのメンバーとは免疫特異的に結合しない；

・ヒト活性化Ｔ細胞上のＰＤ１との結合（フローサイトメトリー結合アッセイによるＥＣ$_{50}$は約０．１～０．２ｎＭ）；

・例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少な

くとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下；
の１以上を有することができる。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える高親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力低下を示す可能性がある。高親和性ｈＩＬ２受容体でのｈＩＬ２効力のより大きな低下は、明細書に記載した修飾ｈＩＬ２タンパク質において可能で、許容される可能性があるが、そのような減少は、細胞増殖アッセイ条件の制限；
・例えば明細書に記載したｈＩＬ２依存細胞増殖アッセイにおけるＥＣ$_{50}$値の比較において、非修飾ｈＩＬ２と比較して、少なくとも約２００倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１，０００倍、少なくとも約２，０００倍、少なくとも約５，０００倍、少なくとも約６，５００倍又は少なくとも約１０，０００倍の、中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下、
のために、明細書に記載した方法では定量できない可能性がある。一部の態様では、免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分は、非修飾ｈＩＬ２と比較して、約１０，０００倍を超える中親和性ＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力低下を示す可能性がある；
・ＧｖＨＤモデル動物におけるＰＤ１を発現するヒトメモリーＴ細胞サブセットの回復と増加
・カニクイザルへの１ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇの単回投与後における、体重、血液化学又は血液学的パラメーターへの最小限の影響又は影響なし。

【０１３０】

一部の態様では、免疫複合体は、Ｌ２３５Ａ置換及びＧ２３７Ａ置換を伴うヒトＩｇＧ１フレームワークを含むヒト抗ｈＰＤ１抗体の抗体重鎖のＣ末端と融合した、Ｔ３Ａ置換、Ｒ３８Ｅ置換、Ｄ２０Ａ置換及びＣ１２５Ａ置換を含む修飾ｈＬＩ２タンパク質を含む。一部の態様では、免疫複合体は、配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖及び配列番号５３２に示すアミノ酸配列を含む重鎖－ｈＩＬ２タンパク質融合物を含む。

【０１３１】

開示した免疫複合体は、ＰＤ１発現Ｔ細胞にＩＬ２のシグナルを選択的に伝達できる。ヒト抗体分子又はその抗原結合断片、免疫複合体の一部分は、単に、修飾ｈＩＬ２をＰＤ１を発現する細胞に送達するために使用され、オプジーボ（登録商標）及びキイトルーダ（登録商標）といった従来の抗ＰＤ１阻害抗体のように、ＰＤ１受容体の機能はブロックしない。明細書で開示する免疫複合体の主な作用機序は、ＩＬ２のＴ細胞選択活性によるものである。ヒトＰＤ１受容体は、主に強力な腫瘍反応性を有するＴ細胞の少数のサブセットで発現している。理論に拘束されるものではないが、このＴ細胞集団を免疫複合体の修飾ｈＩＬ２タンパク質部分の標的とすることで、ＰＤ１の発現を欠く細胞集団によるオフターゲットの全身性のＩＬ２毒性を低下させ又は最小限としながら、抗腫瘍免疫を劇的に増幅できると考えられている。

【０１３２】

医薬組成物、ポリヌクレオチド、ベクター及び細胞

ここでは、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、この明細書に開示したヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又はこの明細書に開示した免疫複合体を含む医薬組成物を開示する。一部の態様では、医薬組成物は、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質を含む。一部の態様では、医薬組成物は、この明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片を含む。一部の態様では、医薬組成物は、この明細書に開示した免疫複合体を含む。

【０１３３】

ここでは、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、この明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片又はこの明細書に開示した免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを開示する。一部の態様では、ポリヌクレオチドは、この明細

書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質をコードする核酸配列を含む。一部の態様では、ポリヌクレオチドは、この明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片をコードする核酸配列を含む。一部の態様では、ポリヌクレオチドは、この明細書に開示した免疫複合体をコードする核酸配列を含む。

【０１３４】

ここでは、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質、この明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片又はこの明細書に開示した免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含むベクターを開示する。一部の態様では、ベクターは、この明細書に開示した修飾ｈＩＬ２タンパク質をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、ベクターは、この明細書に開示したヒト抗体分子又はその抗原結合断片をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、ベクターは、この明細書に開示した免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む。

【０１３５】

ここでは、この明細書に開示するベクターを含む形質転換細胞も開示する。

【０１３６】

治療方法と用途

この明細書では、対象の疾患又は障害を治療する方法を開示し、前記方法は、治療有効量のこの明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物を前記対象に投与して前記疾患を治療することを含む。

【０１３７】

疾患を治療するための医薬の製造における、この明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物の使用も開示する。疾患又は障害の治療のための、この明細書に開示した免疫複合体又は医薬組成物の使用も開示する。

【０１３８】

開示した免疫複合体及び医薬組成物は、対象の免疫系を刺激することが有益である疾患又は障害を治療するために使用できる。一部の態様では、対象の免疫応答は不十分で、開示した免疫複合体及び医薬組成物は、対象の免疫応答を刺激する。免疫複合体の抗体部分は、例えば免疫細胞の表面に発現した抗原と結合することで、修飾ｈＩＬ２タンパク質を対象の免疫細胞に導く役割を果たすことができる。修飾ｈＬＩ２タンパク質－ヒト抗ｈＰＤ１抗体の開示した免疫複合体では、例えば、免疫複合体の抗ＰＤ１抗体（又はその抗原結合断片）部分は、Ｔ細胞上に発現したＰＤ１に結合でき、それによって、修飾ｈＩＬ２タンパク質をＴ細胞に送達する。特定の細胞を修飾ＩＬ２タンパク質の標的とすることで、抗原の発現を欠く細胞集団によるオフターゲットの全身毒性を引き起こすことなく、ＩＬ２タンパク質の治療効果を劇的に増幅できる。開示した方法及び用途は、例えば、がん、自己免疫疾患及び炎症性疾患、並びに慢性の感染症及び感染疾患を治療するために使用できる。代表的ながんには、膀胱がん、脳腫瘍、頭頸部がん、膵臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、結腸がん、大腸がん、直腸がん、胃がん、前立腺がん、血液のがん、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮がん、骨がん及び腎臓がんが含まれる。代表的な自己免疫疾患及び炎症性疾患には、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、１型糖尿病、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、ベーチェット病、多発血管炎性肉芽腫症、高安病、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、シェーレン症候群、円形脱毛症及び炎症性ミオパチーが含まれる。代表的な感染疾患には、ＨＩＶ及びＢ型肝炎が含まれる。

【０１３９】

一部の態様では、疾患はがんである。方法及び用途は、治療有効量のこの明細書に開示した修飾ｈＬＩ２タンパク質－抗体複合体を対象に投与して、がんを治療することを含むことができる。一部の側面では、がんは黒色腫である。一部の側面では、がんは非小細胞肺がんである。

【実施例】

【０１４０】
以下の実施例は、明細書で開示する一部の態様を更に説明するために提供する。実施例は、開示した態様を例示することを意図しており、限定することは意図していない。
【０１４１】
一般的方法
プロトコルＡ
ヒトＰＤ１と、抗ｈＰＤ１抗体又は抗ｈＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合体との結合のフローサイトメトリーによるスクリーニング
抗体及び抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質について、ｈＰＤ１への結合を試験するために、完全な滴定曲線で特性評価した。ヒトＰＤ１のアミノ酸１－１８５（配列番号３４６）をコードする哺乳動物ベクターを、Jurkat細胞株にトランスフェクトして、ヒトＰＤ１の膜貫通ドメインの一部分と細胞外ドメインを安定に発現させ、このトランスフェクトされた細胞株を使用して、抗ｈＰＤ１抗体の結合を決定した。Jurkat＋ｈＰＤ１細胞を洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ、０．２％熱不活性化ウシ胎児血清）中100,000細胞／ウェルで９６ウェルプレートに加えた。細胞を、４℃で、ヒトＦｃＲブロッキング試薬（Miltenyi）の１：５０希釈により１０分間ブロックし、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。
【０１４２】
抗体又は抗体－減弱ｈＩＬ２免疫複合体（融合タンパク質）を、８点曲線のためにＦＡＣＳ緩衝液で６倍に段階希釈し、氷上のヒトＰＤ１を発現するJurkat細胞に容量１００μＬで１時間加えた。細胞を洗浄し、アロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃモノクローナル抗体の１：４０希釈を含むＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。細胞を再度洗浄し、Sytox Green（Thermo Fisher）の１：１０００希釈を含むＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁し、BD FACS Canto II、BD Celesta又はBD Fortessa（BD Biosciences）でフローサイトメトリー分析を行った。幾何平均蛍光強度（ｇＭＦＩ）を、FlowJoソフトウェアバージョン10で計算した。半最大有効濃度（EC_{50}）の値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたるアロフィコシアニンのｇＭＦＩから計算した。
【０１４３】
プロトコルＢ
ヒトＰＤ１と、抗ｈＰＤ１抗体又は抗ｈＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合体との結合のフローサイトメトリー競合スクリーニング
抗体及び抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、飽和濃度の抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（米国特許出願公開第2009/0217401号に記載された、ニボルマブの重鎖及び軽鎖の可変領域の配列を含む、クローン５Ｃ４、マウスＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａバックグラウンド上にフォーマット）（配列番号３４８及び３４９）又は抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（国際公開第2008/156712号に記載された、ペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖の可変領域の配列を含む、クローン１０９Ａ－Ｈ／Ｋ０９Ａ－Ｌ－１１、マウスＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａバックグラウンド上にフォーマット）（配列番号３５０及び３５１）の存在下で、ヒトＰＤ１に結合する能力について試験した。
【０１４４】
抗体又は抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、飽和量（１０μＭ）の抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａが存在する場合としない場合の８点滴定曲線のために、６倍に段階希釈した。簡潔に説明すると、（上記プロトコルＡで説明した）ｈＰＤ１を安定に発現するJurkat細胞を洗浄し、ヒッキング試薬の１：５０希釈を含むＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。細胞を４℃で１０分間インキュベートし、洗浄した。細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液で１０μＭに希釈した抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２８７Ａで、容量１００μＬに再懸濁し、４℃で１時間インキュベートした。細胞を洗浄し、８点曲線のために６倍に段階希釈した、抗体又は抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質１００μＬと

、４℃で１時間インキュベートした。結合した抗ｈＰＤ１抗体又は抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を検出するために、細胞を再度洗浄し、アロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃモノクローナル抗体の１：４０希釈とともに、氷上で４５分間インキュベートした。細胞を洗浄し、Sytox Green（Thermo Fisher）の１：１０００希釈を含むＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。比較のために、ヒトＰＤ１を安定して発現するJurkat細胞を、滴定した抗体又は抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質（抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａを含まない）のみとインキュベートし、続いて、アロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃ二次抗体の１：４０希釈とインキュベートした。対照として、抗ｈＰＤ１ ＃１及び抗ｈＰＤ１ ＃２の可変領域をｈＩｇＧ４フレームワークにクローニングし、抗ｈＰＤ１ ＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１ ＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａを添加する場合としない場合で評価した。フローサイトメトリーをBD Canto II, BD Celesta又はBD Fortessa（BD Biosciences）フローサイトメーターで行い、ｇＭＦＩを、FlowJoソフトウェアバージョン10で計算した。EC_{50}を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたるアロフィコシアニンのｇＭＦＩから計算した。

【０１４５】

プロトコルＣ

抗ｈＰＤ１非アンタゴニスト抗体、又は抗ｈＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合体の特性を評価するための細胞ベースのスクリーニング

ヒトＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の、ｈＰＤ１とそのリガンドｈＰＤＬ１（配列番号５８４）の結合を阻止する能力を明らかにした。抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、in vitroの細胞ベースのヒトＰＤ１／ＰＤＬ１阻害バイオアッセイ（Promega, Cat# J1255）を使用して、アンタゴニスト又は非アンタゴニストとして特徴を明らかにした。この共培養アッセイでは、２つの細胞株：ＦｃγＲ１１ｂ人工抗原提示細胞／チャイニーズハムスター卵巣Ｋ１（ａＡＰＣ／ＣＨＯ-Ｋ１）及びJurkatエフェクター細胞、を利用した。ａＡＰＣ／ＣＨＯ-Ｋ１細胞は、ヒトＰＤＬ１リガンドと細胞表面タンパク質の両者を安定的に発現して、コグネイトＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を活性化し、Jurkatエフェクター細胞は、活性化Ｔ細胞核因子応答エレメント（ＮＦＡＴ－ＲＥ）の制御下でｈＰＤ１とルシフェラーゼレポーターを発現する。これらの細胞を非アンタゴニスト抗体の存在下で共培養した場合、ｈＰＤ１／ｈＰＤＬ１相互作用によりＴＣＲシグナル伝達が阻害され、発光は検出されない。ｈＰＤＬ１（配列番号５８４）とｈＰＤ１の相互作用に拮抗する抗体の存在下では、阻害シグナルが破壊され、発光が検出される。

【０１４６】

製造業者の指示に従い、解凍使用アッセイを行った。手短に説明すると、最初にａＡＰＣ／ＣＨＯ-Ｋ１細胞を解凍し、平底９６ウェルプレートに１ウェル当たり３０，０００細胞を播種し、３７℃、５％CO_2のインキュベーター中で、１８時間培養した。細胞が接着した後、培地を除去し、２００ｎＭ又は１０００ｎＭの抗体又は抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、４０μＬのアッセイ緩衝液（ＲＰＭＩ１６４０培地＋１％ＦＢＳ）で希釈し、ａＡＰＣ／ＣＨＯ-Ｋ１細胞に加えた。陰性対照として、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）クローンＣ３（配列番号５８５及び５８６）を標的とするヒトＩｇＧ４アイソタイプモノクローナル抗体を使用した。ｈＰＤ１を発現するJurkatエフェクター細胞を、１ウェル当たり２４，０００細胞（４０μＬ）加えた。試験を行った固定化抗体の最終濃度は、１００ｎＭ又は５００ｎＭであった。一部の実施例では、この共培養アッセイにより、様々な濃度の抗ｈＰＤ１１又は抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質について試験を行い、５倍滴定系列における最高濃度は５００ｎＭであった（図７）。

【０１４７】

３７℃、５％CO_2インキュベーター中で更に１８～２０時間インキュベートし、共培養アッセイを続けた。発光シグナルを読み取るために、プレートを室温にして、各ウェル

に８０μＬのBio-Glo（商標）試薬を加えた。プレートを暗所、室温で１５分間インキュベートし、Victor X照度計（Perkin Elmer）で発光を読み取った。３回の測定の相対発光単位（ＲＬＵ）を平均し、GraphPad Prism 7ソフトウェアでグラフ化した。

【０１４８】

プロトコルＤ

ｈＩＬ２バリアントの減弱を試験するためのin vitroリン酸化ＳＴＡＴ５アッセイ

リン酸化ＳＴＡＴ５アッセイを用いて抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＩＬ２受容体活性化活性の減弱レベルの特性を明らかにした。バリアントを、ｈＩＬ２応答ヒトナチュラルキラーＮＫ-９２細胞及び組換えヒト赤白血病ＴＦ１細胞の両者で試験した。ＮＫ-９２細胞株は、生理学的レベルの高親和性ｈＩＬ２受容体（ＩＬ２Ｒαβγ）を自然に発現するが、ＩＬ２Ｒγ（配列番号３５２）を自然に発現するＴＦ１細胞株は、中親和性ｈＩＬ２受容体複合体（ＩＬ２Ｒβγ）の発現のために、ヒトＣＤ１２２（ＩＬ２Ｒβ）（配列番号３５３）も安定して発現するように組み換えた。このＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ安定細胞株は、ＩＬ２Ｒα（配列番号３５４）を発現しない。ＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株の両者を用いて、これらの細胞ベースの効力アッセイにおけるＩＬ２効力の減弱レベルを、固定濃度スクリーニング及び完全な滴定曲線として評価した。

【０１４９】

固定濃度スクリーニングを行うために、100,000個のＮＫ-９２細胞又はＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞を、５０μＬのヒトＩＬ２サイトカインが存在しない新鮮な増殖培地中、９６ウェルに播種し、CO_2インキュベーター中、３７℃で一晩インキュベートした。１５～１６時間後、ヒトＩＬ２飢餓細胞を、ＮＫ-９２細胞アッセイでは、２５．７ｎＭの組換えｈＩＬ２（ｒｈＩＬ２と表記）（配列番号３４５）又は抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質で、ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞アッセイでは、３３．３ｎＭのｈＩＬ２又はｈＩＬ２バリアントで処置した。細胞を３７℃、５％CO_2で１０分間インキュベートした。細胞を、Cytofix緩衝液（BD Biosciences）によって３７℃で１０分間固定し、次いで、Perm緩衝液III（BD Biosciences）によって氷上で３０分間処理した後、透過処理した。固定化し透過処理された細胞を、１試料につき０．５μＬのAlexa Fluor-647結合抗Ｓｔａｔ５抗体（BD Biosciences）を用いて、暗所、室温で、４５分間染色した後に、ｈＩＬ２依存Ｓｔａｔ５リン酸化が検出された。細胞を洗浄し、試薬をBD Pharmingen緩衝液（BD Biosciences）で希釈した。染色した細胞をFACS-Celestaサイトメーター（BD Biosciences）で取得し、FlowJoソフトウェアバージョン10.7.2で分析した。アッセイはコホートで行ったが、ｒｈＩＬ２を用い、プレートごとに正規化した。選択した抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の減弱の程度を、ＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株の両者について、１２００ｎＭから７ｐＭの８点、６倍連続滴定曲線で評価した。ｐＳｔａｔ５曲線について、上記の方法と同じ方法で行った。EC_{50}値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたる幾何平均蛍光強度（ｇＭＦＩ）から計算した。ｒｈＩＬ２からの活性の倍数変化は、バリアントのEC_{50}値をｈＩＬ２のEC_{50}で割ることで計算した。

【０１５０】

プロトコルＥ

抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の減弱を試験するためのin vitro細胞ベースの増殖アッセイ

抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、減弱されたｈＩＬ２活性についてもＩＬ２依存細胞増殖アッセイで試験した。５０μＬのｈＩＬ２サイトカインが存在しない新鮮な増殖培地に懸濁した10,000個のＮＫ-９２細胞（高親和性受容体ｈＩＬ２Ｒαβγを発現）又はＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞（中親和性受容体ｈＩＬ２Ｒβγを発現）を、９６ウェルU底細胞培養プレートに播種した。最高濃度が９９６ｎＭの抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の８点、６倍連続滴定を、新鮮な培地で希釈し、ウェル中の細胞の上に重ねた。細胞を、３７℃の５％CO_2インキュベーター中で、ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞では３日間、ＮＫ-９２細胞では４日間、インキュベートした。増殖を測定するために、ウェルにCell-T

iter-Glo（Promega）を加え、室温で１０分間インキュベートし、VictorX Multilabel Plate Reader（Perkin Elmer）により、１ウェル当たり０．１秒間、発光を読み取った。ＥＣ$_{50}$を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたる相対発光単位（ＲＬＵ）から計算した。ｒｈＩＬ２からの活性の倍数変化は、バリアントのＥＣ$_{50}$値をｈＩＬ２のＥＣ$_{50}$で割ることで計算した。アッセイはコホートで行ったが、ｒｈＩＬ２のＥＣ$_{50}$を用い、プレートごとに正規化した

【０１５１】

実施例１　抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質バリアントの最適化と中親和性及び高親和性ｈＩＬ２受容体複合体に対するｈＩＬ２活性の決定

抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の最適な構造を決定するために、減弱されていないｈＩＬ２を、抗体の可変領域において図１に示す様々な方法で１Ｈ３－ｈＩｇＧと命名した抗ＤＮａｓｅ Ｉ抗体（クローン１Ｈ３）（配列番号３７９、配列番号３７４）に融合させた。バリアントには、hIL-2 Nterm light chain df（配列番号３７９、配列番号３５６）及びhIL-2 Nterm heavy chain df（配列番号３５８、配列番号３７４）と表記され、ヒト抗ＤＮａｓｅ Ｉ抗体（クローン１Ｈ３）免疫グロブリンｈＩｇＧ１の重鎖若しくはκ軽鎖のＮ末端に、直接融合（ｄｆ）したｈＩＬ２、又は、hIL-2 Nterm light chain L6 fusion（配列番号３７９、配列番号３５７）及びhIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion（配列番号３５９、配列番号３７４）と表記され、６アミノ酸リンカー（Ｌ６）（配列番号３５５）を介して融合したｈＩＬ２が含まれた。ｈＩＬ２部分が重鎖又は軽鎖のＣ末端にｄｆ又はＬ６を介して融合したバリアントも製造し、hIL-2 Cterm heavy chain df（配列番号３６０、配列番号３７４）、hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion（配列番号３６１、配列番号３７４）、hIL-2 Cterm light chain df（配列番号３７９、配列番号３６２）、hIL-2 Cterm light chain L6 fusion（配列番号３７９、配列番号３６３）と表記した。さらに、重鎖又はκ軽鎖のＮ末端又はＣ末端に、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン（アミノ酸１－１６４）（配列番号１２６）を融合して、ＩＬ２受容体であるＣＤ２５とＩＬ２の結合を阻害するバリアントも製造した（図２）。これらの構築物では、ヒトＣＤ２５細胞外ドメイン（アミノ酸１－１６４）（配列番号１２６）は、２０アミノ酸リンカー（Ｌ２０）（配列番号３６４）を介してヒトＩＬ２と融合し、次いで、Ｎ末端で１Ｈ３－ｈＩｇＧ１の重鎖又は軽鎖と、直接融合するか、Ｌ６リンカー（配列番号３５５）を介して融合した：hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain df（配列番号３６５、配列番号３７４）、hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion（配列番号３６６、配列番号３７４）、hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain df（配列番号３７９、配列番号３６７）、hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain L6 fusion（配列番号３７９、配列番号３６８）。最後に、重鎖、κ軽鎖のＣ末端に、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン部分（配列番号１２６）を融合させたバリアントの最終セットを製造した：hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain df（配列番号３６９、配列番号３７４）、hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion（配列番号３７０、配列番号３７４）、hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain df（配列番号３７９、配列番号３７１）、hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain L6 fusion（配列番号３７９、配列番号３７２）。標準的な技術により、これらの抗体－ｈＩＬ２融合タンパク質を製造し、発現させ、プロテインＡで精製した。上記１６種のＮ又はＣ末端及びリンカーバリアントは、プロトコルＤで説明したように、８点の６倍連続滴定を使用して、in vitroの細胞ベースのリン酸化ＳＴＡＴ５アッセイで評価した。

【０１５２】

FlowJoバージョン10ソフトウェアで計算した幾何平均蛍光強度（ｇＭＦＩ）の、８点、６倍連続滴定曲線から算出したＥＣ$_{50}$を、表１にまとめる。また、各バリアントについて、ｒｈＩＬ２からの倍数変化を、ｒｈＩＬ２陽性対照の活性と比較した減弱レベルの測定値として計算した。一部のＥＣ$_{50}$値は、GraphPad Prism 7ソフトウェアでは計算できず、「計算せず（ＮＣ）」と表示された；しかし、用量滴定曲線から、これらの

バリアントでは減弱はなかった。

【０１５３】

高親和性ｈＩＬ２受容体（ＮＫ-９２）又は中親和性ｈＩＬ２受容体（ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ）を発現する細胞株でｒｈＩＬ２と比較した場合、ｈＩＬ２部分と免疫グロブリン重鎖のＮ末端又はＣ末端との融合は、ＩＬ２活性の低下を引き起こさなかった。ＩＬ２と抗体成分の間に６アミノ酸リンカー（Ｌ６）を使用する融合と比較した場合、ｈＩＬ２と融合タンパク質の抗体成分との直接融合（ｄｆ）は、ＩＬ２活性の変化を引き起こさなかった。同様に、ｒｈＩＬ２と比較した場合、ＩＬ２成分と抗体成分の重鎖又は軽鎖との融合は、ＩＬ２活性の変化を引き起こさなかった。ｈＩＬ２とｈＣＤ２５／ｈＩＬ２Ｒα部分が融合した、Ｎ又はＣ末端及びリンカーの全ての融合タンパク質バリアントは、細胞上のｈＩＬ２受容体であるＣＤ２５への融合タンパク質の結合が減少すると予測された。実験では、これらの構築物のｈＩＬ２活性は、高親和性ＩＬ２受容体（ＮＫ-９２）に対して、大幅に減弱（少なくとも４５倍）し、中親和性ｈＩＬ２受容体（ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ）に対して、１８倍の減弱を示した。

【０１５４】

【表１】

表1　融合タンパク質ドメインバリアントのpSTAT5 EC_{50}及び倍数変化

融合タンパク質のHC又はLC成分	HC及びLCの配列番号	pSTAT5 EC_{50} (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	用量滴定曲線に基づく減弱 (NK-92)	pSTAT5 EC_{50} (TF1+ IL-2Rβ)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	用量滴定曲線に基づく減弱 (TF1+IL-2Rβ)
hIL-2 Nterm heavy chain df	358, 374	<0.1[a]	1[a]	減弱なし	1.11	2	減弱なし
hIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion	359, 374	NC[a]	NC[a]	減弱なし	0.19	0	減弱なし
hIL-2 Nterm light chain df	379, 356	<0.1[a]	1[a]	減弱なし	0.52	1	減弱なし
hIL-2 Nterm light chain L6 fusion	379, 357	<0.1[a]	0[a]	減弱なし	0.13	0	減弱なし
hIL-2 Cterm heavy chain df	360, 374	<0.1[a]	0[a]	減弱なし	<0.1	0	減弱なし
hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion	361, 374	NC[a]	NC[a]	減弱なし	<0.1	0	減弱なし
hIL-2 Cterm light chain df	379, 362	NC[a]	NC[a]	減弱なし	1.15	1	減弱なし
hIL-2 Cterm light chain L6 fusion	379, 363	<0.1[a]	0[a]	減弱なし	0.25	0	減弱なし
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain df	365, 374	7.42	1052	減弱	190.50[a]	314[a]	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion	366, 374	2.24	318	減弱	10.70	18	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain df	379, 367	106.80	15149	減弱	328.50[a]	542[a]	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain L6 fusion	379, 368	4.45	631	減弱	27.88	46	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain df	369, 374	1.89	149	減弱	93.89[a]	104[a]	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion	370, 374	6.09	479	減弱	90.53[a]	101[a]	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain df	379, 371	0.58	45	減弱	156.90[a]	174[a]	減弱
hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain L6 fusion	379, 372	1.76	138	減弱	221.90[a]	247[a]	減弱

NC = 計算せず；[a] = 完全な4パラメーターのロジスティック曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１５５】

実施例２　抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質バリアントの製造と組換えヒトＣＤ２５及び／又はヒトＣＤ１２２に対する結合速度定数の決定

様々なＮ末端又はＣ末端免疫グロブリン重鎖融合タンパク質におけるｈＩＬ２活性の低下が認められなかったので、「１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２」と命名したhIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion（配列番号３６１、３７４）を、ｈＩＬ２部分に置換を有する抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質バリアントの基本構築物として使用した。ヒトＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及び／若しくはヒトＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβ、又はＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒγ（ヒトＩＬ２Ｒサブユニット）のいずれかの認識における残基の役割を調べる

ために、ヒトＩＬ２の残基の１つ及び／又は複数のアミノ酸を置換した。ｈＩＬ２部分に置換を有する抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の３００を超えるバリアントを製造し、６回評価した。これらのバリアントは、まずフローベースのリン酸化ＳＴＡＴ５（ｐＳＴＡＴ５）アッセイにより、ＩＬ２依存細胞株（ＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ）に対して固定濃度で、そして用量滴定曲線でスクリーニングした。リン酸化ＳＴＡＴ５は、ＩＬ２活性の下流のシグナルであり、ＩＬ２効力のスナップショット測定として使用した。ＩＬ２依存細胞増殖アッセイも行い、３～４日間、ＩＬ２活性を測定した。減弱されたｈＩＬ２選択の基準には、(1) ＮＫ-９２細胞株及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株での５０％を超えるアゴニスト活性によるＩＬ２効力の低下；及び、(2) 中程度～高い生産収率、が含まれた。

【０１５６】

ヒト抗ＤＮａｓｅ Ｉ抗体－ｈＩＬ２融合タンパク質を、ヒトＩＬ２又はヒトＩＬ２バリアント（配列番号１～３４４、３７７、３７８及び５７５）と、ヒト抗ＤＮａｓｅ Ｉ抗体（クローン１Ｈ３、ヒトＩｇＧ１アイソタイプ）の重鎖のＣ末端を、Ｌ６リンカーを介して融合させることで製造し、ｈＩｇＧ１軽鎖（１Ｈ３－ｈκＬＣ；配列番号３７４）と組み合わせて、（表２８に示す）１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質を製造した。また、マウス抗黄熱病ウイルス抗体－ｈＩＬ２融合タンパク質を、ヒトＩＬ２バリアントと、免疫エフェクター機能の低下のためのＤ２６５Ａ置換を有するマウス抗黄熱病ウイルス抗体（クローン２Ｄ１２、マウスＩｇＧ１アイソタイプ）の重鎖のＣ末端を、Ｌ６リンカーを介して融合させることで製造し、２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１軽鎖（２Ｄ１２－ｍκＬＣ；配列番号３７６）と組み合わせて、（表２８に示す）２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質を製造した。これらのマウス抗黄熱病ウイルス抗体－ｈＩＬ２融合タンパク質の一部を、ヒトＩｇＧ１定常領域上にフォーマットし、２Ｄ１２－ｈκ軽鎖（２Ｄ１２－ｈκＬＣ；配列番号５７３）と組み合わせたものを使用して、これまでの説明と同じ方法で製造した。ＩＬ２アミノ酸置換の反復を６回行い、群１～群６と命名した。標準的な技術により、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２、２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２及び２Ｄ１２－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質を製造し、発現させ、プロテインＡで精製した。

【０１５７】

群１には、ＩＬ２受容体サブユニットＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβ又はＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒγのいずれかのみへの結合に関与すると予測されるヒトＩＬ２中の置換又は置換の組合せを有する、一連の２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２又は２Ｄ１２－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質のみが含まれた。この群の融合タンパク質は、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒαへの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：Ｆ４２Ｋ（配列番号１）、Ｖ６９Ａ（配列番号２）、Ｖ６９Ｅ（配列番号３）、Ｖ６９Ｆ（配列番号４）、Ｖ６９Ｇ（配列番号５）、Ｖ６９Ｈ（配列番号６）、Ｖ６９Ｉ（配列番号７）、Ｖ６９Ｋ（配列番号８）、Ｖ６９Ｌ（配列番号９）、Ｖ６９Ｍ（配列番号１０）、Ｖ６９Ｑ（配列番号１１）、Ｖ６９Ｓ（配列番号１２）、Ｖ６９Ｔ（配列番号１３）、Ｖ６９Ｗ（配列番号１４）、Ｖ６９Ｙ（配列番号１５）、Ｖ６９Ｒ（配列番号５８１）、（Ｆ４２Ｋ／Ｆ４４Ｋ）（配列番号１６）、（Ｆ４４Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号１７）、（Ｆ４２Ｋ／Ｖ６９Ｒ）（配列番号１８）、（Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）（配列番号１９）、（Ｆ４２Ｋ／Ｆ４４Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２０）、（Ｆ４２Ａ／Ｙ４５Ａ／Ｌ７２Ｇ）（配列番号５７４）、（Ｒ３８Ａ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２２）、（Ｋ４３Ｅ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２３）、（Ｋ４３Ｔ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２４）、（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｅ６２Ａ）（配列番号２５）、（Ｐ６５Ｒ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２６）、（Ｐ６５Ｓ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２７）、（Ｖ６９Ａ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２８）、（Ｖ６９Ｄ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号２９）又は（Ｖ６９Ｒ／Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号３０）。この群の置換には、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβへの結合を調節すると予測される以下の置換が含まれた

：Ｄ２０Ａ（配列番号３１）、Ｄ２０Ｎ（配列番号３２）、Ｄ２０Ｋ（配列番号３３）、Ｎ８８Ａ（配列番号３４）、Ｎ８８Ｇ（配列番号３５）、Ｎ８８Ｈ（配列番号３６）、Ｎ８８Ｋ（配列番号３７）、（Ｄ２０Ａ／Ｄ８４Ａ）（配列番号３８）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ１５Ａ）（配列番号３９）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ）（配列番号４０）、（Ｄ２０Ａ／Ｎ８８Ａ）（配列番号４１）、（Ｄ２０Ａ／Ｓ８７Ａ）（配列番号４２）、（Ｄ８４Ａ／Ｎ８８Ａ）（配列番号４３）、（Ｅ１５Ａ／Ｎ８８Ａ）（配列番号４４）又は（Ｓ８７Ａ／Ｎ８８Ａ）（配列番号４５）。群１は、ＩＬ２とＣＤ１３２／ＩＬ２－Ｒγの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換も含んでいた：Ｑ１２６Ｌ（配列番号３７７）又はＱ１２６Ｅ（配列番号３７８）。群１で検討したＩＬ２置換は、複数のＩＬ２レセプターサブユニットへの結合を調節するとは予測されなかった。

【０１５８】

群２には、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα結合のみに関与すると予測されるヒトＩＬ２における１以上の置換を有する、一連の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質が含まれた。この群の融合タンパク質は、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒαへの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：Ｒ３８Ａ（配列番号４６）、Ｒ３８Ｄ（配列番号４７）、Ｒ３８Ｅ（配列番号４８）、Ｒ３８Ｑ（配列番号４９）、Ｆ４２Ｒ（配列番号５０）、Ｆ４２Ａ（配列番号５１）、Ｆ４２Ｄ（配列番号５２）、Ｆ４２Ｈ（配列番号５３）、Ｋ４３Ａ（配列番号５４）、Ｋ４３Ｅ（配列番号５５）、Ｋ４３Ｑ（配列番号５６）、Ｙ４５Ａ（配列番号５７）、Ｙ４５Ｋ（配列番号５８）、Ｙ４５Ｓ（配列番号５９）、Ｙ４５Ｒ（配列番号６０）、Ｅ６１Ａ（配列番号６１）、Ｅ６１Ｒ（配列番号６２）、Ｅ６１Ｋ（配列番号６３）、Ｅ６２Ａ（配列番号６４）、Ｅ６２Ｒ（配列番号６５）、Ｅ６２Ｋ（配列番号６６）、Ｅ６２Ｙ（配列番号６７）、Ｅ６８Ｙ（配列番号６８）、Ｅ６８Ａ（配列番号６９）、Ｅ６８Ｋ（配列番号７０）、Ｅ６８Ｒ（配列番号７１）、Ｅ６８Ｌ（配列番号７２）、Ｌ７２Ｙ（配列番号７３）、Ｌ７２Ｒ（配列番号７４）、Ｌ７２Ａ（配列番号７５）、Ｌ７２Ｄ（配列番号７６）、Ｌ７２Ｈ（配列番号７７）、Ｌ７２Ｆ（配列番号７８）、（Ｒ３８Ｄ／Ｅ６１Ｒ）（配列番号７９）、（Ｒ３８Ｄ／Ｅ６１Ｒ／Ｋ４３Ｅ）（配列番号８０）又は（Ｔ３Ａ／Ｆ４２Ａ／Ｙ４５Ａ／Ｌ７２Ｇ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号８１）。ＩＬ２アミノ酸配列にＴ３Ａ置換を導入して、ヒトＩＬ２の予測されるＯ結合グリコシル化部位を除去し（例えば国際公開第2012/107417号を参照）、ＩＬ２アミノ酸配列にＣ１２５Ａ置換を導入して、不対システイン残基を除去した（例えば国際公開第2018/184964号を参照）。群２で検討したＩＬ２置換は、ＩＬ２とＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒγの結合を調節しないと予測され、また、複数のＩＬ２受容体サブユニットへの結合を調節するとも予測されなかった。

【０１５９】

群３には、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβ結合のみに関与すると予測されるヒトＩＬ２における１以上の置換を有する、一連の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質が含まれた。この群の融合タンパク質は、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβへの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：Ｅ１５Ａ（配列番号８２）、Ｅ１５Ｒ（配列番号８３）、Ｅ１５Ｋ（配列番号８４）、Ｈ１６Ａ（配列番号８５）、Ｈ１６Ｙ（配列番号８６）、Ｈ１６Ｅ（配列番号８７）、Ｌ１９Ａ（配列番号８８）、Ｄ２０Ｉ（配列番号８９）、Ｄ２０Ｓ（配列番号９０）、Ｄ２０Ｈ（配列番号９１）、Ｄ２０Ｔ（配列番号９２）、Ｄ２０Ｗ（配列番号９３）、Ｄ２０Ｙ（配列番号９４）、Ｄ２０Ｒ（配列番号９５）、Ｄ２０Ｆ（配列番号９６）、Ｒ８１Ａ（配列番号９７）、Ｄ８４Ａ（配列番号９８）、Ｄ８４Ｒ（配列番号９９）、Ｄ８４Ｋ（配列番号１００）、Ｓ８７Ａ（配列番号１０１）、Ｎ８８Ｙ（配列番号１０２）、Ｎ８８Ｄ（配列番号１０３）、Ｎ８８Ｒ（配列番号１０４）、Ｎ８８Ｅ（配列番号１０５）、Ｎ８８Ｆ（配列番号１０６）、Ｎ８８Ｉ（配列番号１０７）、Ｉ９２Ａ（配列番号１０８）、Ｉ９２Ｙ（配列番号１０９）、Ｉ９２Ｓ（配列番号１１０）、Ｉ９２Ｆ（配列番号１１１）、Ｉ９２Ｒ（配列番号１１２）、Ｉ９２Ｄ（配列番号１１３）、Ｉ９２Ｅ（配列番号１１４）、Ｅ９５Ａ（配列番号１１５）、Ｅ９５Ｒ（配列番号１１６）、Ｅ９５Ｋ（配列番号１１７）、（Ｄ２０Ｙ／Ｈ１６Ｅ）（配列

番号１１８）、（Ｄ２０Ｙ／Ｈ１６Ａ）（配列番号１１９）、（Ｄ２０Ｙ／Ｈ１６Ｙ）（配列番号１２０）、（Ｄ２０Ｙ／Ｉ９２Ａ）（配列番号１２１）、（Ｄ２０Ｙ／Ｉ９２Ｓ）（配列番号１２２）、（Ｄ２０Ｙ／Ｉ９２Ｒ）（配列番号１２３）、（Ｄ２０Ｙ／Ｅ９５Ｒ）（配列番号１２４）又は（Ｄ２０Ｙ／Ｅ９５Ａ）（配列番号１２５）。

【０１６０】

群４には、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβとの結合に関与すると予測される残基への１以上の置換を有する、ＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα細胞外ドメイン部分（配列番号１２６）、２０アミノ酸リンカー（Ｌ２０）（配列番号３６４）及びヒトＩＬ２バリアントと融合した１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２ ＨＣを含む一連の融合タンパク質が含まれた。この群の融合タンパク質は、ＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβへの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：Ｅ１５Ａ（配列番号８２）、Ｄ２０Ｉ（配列番号８９）、Ｄ２０Ｓ（配列番号９０）、Ｄ２０Ｈ（配列番号９１）、Ｄ２０Ｗ（配列番号９３）、Ｄ２０Ｙ（配列番号９４）、Ｄ２０Ｒ（配列番号９５）、Ｄ２０Ｆ（配列番号９６）、Ｄ８４Ｋ（配列番号１００）、Ｓ８７Ａ（配列番号１０１）、Ｎ８８Ｙ（配列番号１０２）、Ｎ８８Ｄ（配列番号１０３）、Ｎ８８Ｒ（配列番号１０４）、Ｎ８８Ｅ（配列番号１０５）、Ｎ８８Ｆ（配列番号１０６）、Ｎ８８Ｉ（配列番号１０７）、Ｉ９２Ａ（配列番号１０８）、Ｅ９５Ａ（配列番号１１５）又はＥ９５Ｋ（配列番号１１７）。抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のこの一群は、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＣＤ２５（１－１６４）－Ｌ２０－ｈＩＬ２と表記される。

【０１６１】

群５には、ＩＬ２とＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及びＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβ又はＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒγの結合に関与すると予測されるＩＬ２中の置換の組合せを有する、一連の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２が含まれた。さらに、一部のバリアントは、ｈＩＬ２部分のＮ末端の最初の３アミノ酸が欠失（Δ１－３ＡＰＴ）していた。群５の融合タンパク質は、ＩＬ２とＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及びＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：（Ｆ４２Ｄ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１２７）、（Ｆ４２Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１２８）、（Ｆ４２Ｋ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１２９）、（Ｆ４２Ａ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３０）、（Ｆ４２Ｈ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３１）、（Ｙ４５Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３２）、（Ｙ４５Ｋ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３３）、（Ｒ３８Ｎ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３４）、（Ｒ３８Ｇ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３５）、（Ｒ３８Ｈ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３６）、（Ｒ３８Ｉ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３７）、（Ｒ３８Ｌ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３８）、（Ｒ３８Ｍ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１３９）、（Ｒ３８Ｆ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４０）、（Ｒ３８Ｐ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４１）、（Ｒ３８Ｓ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４２）、（Ｒ３８Ｔ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４３）、（Ｒ３８Ｗ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４４）、（Ｒ３８Ｙ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４５）、（Ｒ３８Ｖ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４６）、（Ｒ３８Ａ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４７）、（Ｒ３８Ｑ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１４８）、（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）（配列番号１４９）、（Ｒ３８Ｄ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５０）、（Ｋ４３Ｅ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５１）、（Ｅ６１Ａ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５２）、（Ｅ６２Ａ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５３）、（Ｅ６２Ｙ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５４）、（Ｌ７２Ｄ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５５）、（Ｌ７２Ｈ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５６）、（Ｌ７２Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１５７）、（Ｆ４２Ｄ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１５８）、（Ｆ４２Ｒ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１５９）、（Ｆ４２Ｈ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６０）、（Ｆ４２Ａ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６１）、（Ｈ１６Ａ／Ｆ４２Ａ）（配列番号５７５）、（Ｋ４３Ｅ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６２）、（Ｙ４５Ｒ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６３）、（Ｙ４５Ｋ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６４）、（Ｅ６２Ａ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６５）、（Ｅ６２Ｙ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６６）、（Ｌ７２Ｄ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６７）、（Ｌ７２Ｈ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６８）、（Ｌ７２Ｒ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１６９）、（Ｒ３８Ｄ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１７０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１７１）、（Ｒ３８Ｑ／Ｉ９２Ｄ）（配

列番号１７２）、（Ｒ３８Ａ／Ｉ９２Ｄ）（配列番号１７３）、（Ｒ３８Ｅ／Ｎ８８Ｒ）（配列番号１７４）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｒ）（配列番号１７５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｋ）（配列番号１７６）、（Ｆ４２Ａ／Ｙ４５Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１７７）、（Ｆ４２Ｈ／Ｙ４５Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１７８）、（Ｒ３８Ｄ／Ｅ６１Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１７９）、（Ｒ３８Ｅ／Ｅ６１Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１８０）、（Ｒ３８Ｑ／Ｅ６１Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１８１）、（Ｒ３８Ａ／Ｅ６１Ｒ／Ｄ２０Ａ）（配列番号１８２）、（Ｒ３８Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ）（配列番号１８３）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｒ３８Ｄ）（配列番号１８４）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｒ３８Ｅ）（配列番号１８５）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｒ３８Ｑ）（配列番号１８６）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｆ４２Ｒ）（配列番号１８７）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｆ４２Ａ）（配列番号１８８）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｆ４２Ｄ）（配列番号１８９）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｆ４２Ｈ）（配列番号１９０）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｆ４２Ｋ）（配列番号１９１）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｋ４３Ａ）（配列番号１９２）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｋ４３Ｅ）（配列番号１９３）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｋ４３Ｑ）（配列番号１９４）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｙ４５Ａ）（配列番号１９５）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｙ４５Ｋ）（配列番号１９６）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｙ４５Ｓ）（配列番号１９７）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｙ４５Ｒ）（配列番号１９８）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６１Ａ）（配列番号１９９）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６２Ａ）（配列番号２００）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６２Ｒ）（配列番号２０１）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６２Ｋ）（配列番号２０２）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６２Ｙ）（配列番号２０３）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６８Ｙ）（配列番号２０４）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６８Ａ）（配列番号２０５）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｅ６８Ｌ）（配列番号２０６）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ｙ）（配列番号２０７）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ｒ）（配列番号２０８）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ａ）（配列番号２０９）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ｄ）（配列番号２１０）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ｈ）（配列番号２１１）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｌ７２Ｆ）（配列番号２１２）、（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｄ２０Ａ／Ｓ８７Ａ）（配列番号２１３）、（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ）（配列番号２１４）、（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号２１５）、（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）（配列番号２１６）、（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号２１７）、（Δ１－３ＡＰＴ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）（配列番号２１８）又は（Δ１－３ＡＰＴ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号２１９）。群５の融合タンパク質は、ＩＬ２とＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及びＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒへの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換を含んでいた：（Ｒ３８Ｅ／Ｑ２２Ａ）（配列番号２２０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｔ１２３Ａ）（配列番号２２１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ１２９Ａ）（配列番号２２２）、（Ｒ３８Ｅ／Ｓ１３０Ａ）（配列番号２２３）、（Ｒ３８Ｅ／Ｑ１２６Ａ）（配列番号２２４）、（Ｒ３８Ｅ／Ｑ１２６Ｄ）（配列番号２２５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｑ１２６Ｖ）（配列番号２２６）、（Ｒ３８Ｅ／Ｑ２２Ａ／Ｓ１３０Ａ）（配列番号２２７）、（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｑ１２６Ｄ）（配列番号２２８）又は（Ｄ２０Ａ／Ｅ９５Ａ／Ｑ１２６Ｄ）（配列番号２２９）。群５の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＩＬ２配列における変異（ナンバリングはＩＬ２配列による）を、配列番号１２７～２２９及び５７５に列挙する。

【０１６２】

群６には、ＩＬ２とＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及びＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβの結合に関与するが、ＩＬ２とＣＤ１３２／ＩＬ２Ｒγの結合には関与しないと予測されるヒトＩＬ２中の置換の組合せを有する、一連の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２が含まれた。群６の融合タンパク質は、ＩＬ２とＣＤ２５／ＩＬ２Ｒα及びＣＤ１２２／ＩＬ２Ｒβの結合を調節すると予測されるＩＬ２の以下の置換の組合せを含んでいた：（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｒ）（配列番号２３０）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｎ）（配列番号２３１）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｄ）（配列番号２３２）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｑ）（配列番号２３３）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｇ）（配列番号２３４）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｈ）（配列番号２３５）、（Ｄ２

０Ａ／Ｅ６１Ｉ）（配列番号２３６）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｌ）（配列番号２３７）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｋ）（配列番号２３８）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｍ）（配列番号２３９）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｆ）（配列番号２４０）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｐ）（配列番号２４１）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｓ）（配列番号２４２）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｔ）（配列番号２４３）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｗ）（配列番号２４４）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｙ）（配列番号２４５）、（Ｄ２０Ａ／Ｅ６１Ｖ）（配列番号２４６）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｎ）（配列番号２４７）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｑ）（配列番号２４８）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｅ）（配列番号２４９）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｇ）（配列番号２５０）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｉ）（配列番号２５１）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｌ）（配列番号２５２）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｍ）（配列番号２５３）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｐ）（配列番号２５４）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｓ）（配列番号２５５）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｔ）（配列番号２５６）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｗ）（配列番号２５７）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｙ）（配列番号２５８）、（Ｄ２０Ａ／Ｆ４２Ｖ）（配列番号２５９）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ａ）（配列番号２６０）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｎ）（配列番号２６１）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｄ）（配列番号２６２）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｑ）（配列番号２６３）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｅ）（配列番号２６４）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｇ）（配列番号２６５）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｈ）（配列番号２６６）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｉ）（配列番号２６７）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｌ）（配列番号２６８）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｍ）（配列番号２６９）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｆ）（配列番号２７０）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｐ）（配列番号２７１）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｓ）（配列番号２７２）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｔ）（配列番号２７３）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｗ）（配列番号２７４）、（Ｄ２０Ａ／Ｙ４５Ｖ）（配列番号２７５）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｎ）（配列番号２７６）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｑ）（配列番号２７７）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｅ）（配列番号２７８）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｇ）（配列番号２７９）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｉ）（配列番号２８０）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｌ）（配列番号２８１）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｋ）（配列番号２８２）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｍ）（配列番号２８３）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｐ）（配列番号２８４）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｓ）（配列番号２８５）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｔ）（配列番号２８６）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｗ）（配列番号２８７）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｙ）（配列番号２８８）、（Ｉ９２Ｄ／Ｆ４２Ｖ）（配列番号２８９）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ａ）（配列番号２９０）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｎ）（配列番号２９１）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｄ）（配列番号２９２）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｑ）（配列番号２９３）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｅ）（配列番号２９４）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｇ）（配列番号２９５）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｈ）（配列番号２９６）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｉ）（配列番号２９７）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｌ）（配列番号２９８）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｍ）（配列番号２９９）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｆ）（配列番号３００）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｐ）（配列番号３０１）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｓ）（配列番号３０２）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｔ）（配列番号３０３）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｗ）（配列番号３０４）、（Ｉ９２Ｄ／Ｙ４５Ｖ）（配列番号３０５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ２０Ｈ）（配列番号３０６）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ２０Ｓ）（配列番号３０７）、（Ｆ４２Ａ／Ｎ８８Ｒ）（配列番号３０８）、（Ｆ４２Ａ／Ｎ８８Ｄ）（配列番号３０９）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ａ）（配列番号３１０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｎ）（配列番号３１１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｑ）（配列番号３１２）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｅ）（配列番号３１３）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｇ）（配列番号３１４）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｈ）（配列番号３１５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｉ）（配列番号３１６）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｌ）（配列番号３１７）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｍ）（配列番号３１８）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｆ）（配列番号３１９）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｐ）（配列番号３２０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｓ）（配列番号３２１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｔ）（配列番号３２２）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｗ）（配列番号３２３）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｙ）（配列番号３２４）、（Ｒ３８Ｅ／Ｄ８４Ｖ）（配列番号３２５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ａ）（配列番号３２６）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｒ）（配列番号３２７）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｎ）（配列番号３２８）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｑ）（配列番号３２９）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｅ）（配列番号３３０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９

２Ｇ）（配列番号３３１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｈ）（配列番号３３２）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｌ）（配列番号３３３）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｋ）（配列番号３３４）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｍ）（配列番号３３５）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｆ）（配列番号３３６）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｐ）（配列番号３３７）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｓ）（配列番号３３８）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｔ）（配列番号３３９）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｗ）（配列番号３４０）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｙ）（配列番号３４１）、（Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｖ）（配列番号３４２）、（Ｒ３８Ｅ／Ｈ１６Ｅ）（配列番号３４３）又は（Ｒ３８Ｋ／Ｄ２０Ａ）（配列番号３４４）。群６の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＩＬ２配列における変異（ナンバリングはＩＬ２配列による）を、配列番号２３０～３４４に列挙する。

【０１６３】

精製した１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２バリアントタンパク質の組換えヒトＣＤ２５及びヒトＣＤ１２２に対する結合速度定数を、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）で決定した。簡潔に説明すると、Octet（登録商標）Red96機器（Pall ForteBio）を使用して２５℃で結合実験を行った。Ｃ末端にポリヒスチジンタグが付与されたヒトＣＤ２５及びヒトＣＤ１２２細胞外ドメインを抗Ｈｉｓ２センサー（Pall ForteBio）に捕捉した。受容体をロードしたセンサーを、各１Ｈ３－ｈＩｇＧ－Ｌ６－ｈＩＬ２バリアントの、最高濃度３００ｎＭから開始する７点連続３倍希釈物に浸した。１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質を、０．１％ＢＳＡ、０．０２％Tween（登録商標）20を加えたリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＭＳ）からなるアッセイ緩衝液（ｐＨ７．２）で希釈した。ロードされたセンサーを、１０ｍＭのグリシン緩衝液（ｐＨ１．７）で再生した。一価結合モデルを使用して速度定数を計算した。

【０１６４】

組換えヒトＣＤ２５及び組換えヒトＣＤ１２２と結合した７４種の免疫グロブリン－ｈＩＬ２融合タンパク質バリアントの結合定数（k_{on}）、解離定数（k_{off}）及び平衡定数（K_D）を表２に示す。

【０１６５】

【表２－１】

表2　1H3-hIgG-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質と組換えﾋﾄCD25又はCD122のOctet（登録商標）BLIによる結合速度定数

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 融合ﾀﾝﾊﾟｸ質	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	IL-2置換により標的となる予測される受容体のｻﾌﾞﾕﾆｯﾄ	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 WT	345	N/A	3.20E-10	5.90E+05	1.90E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15A)	82	CD122	2.04E-09	1.15E+05	2.35E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15R)	83	CD122	3.41E-09	9.48E+04	3.23E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15K)	84	CD122	1.39E-09	1.71E+05	2.37E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16A)	85	CD122	1.68E-09	1.71E+05	2.87E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16Y)	86	CD122	1.46E-09	1.50E+05	2.20E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16E)	87	CD122	1.40E-09	1.57E+05	2.20E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L19A)	88	CD122	1.76E-09	2.03E+05	3.57E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I)	89	CD122	1.16E-09	1.70E+05	1.98E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S)	90	CD122	6.24E-10	1.74E+05	1.09E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H)	91	CD122	1.13E-09	1.88E+05	2.12E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W)	93	CD122	1.01E-09	1.87E+05	1.90E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y)	94	CD122	1.42E-09	1.51E+05	2.14E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R)	95	CD122	1.21E-09	1.44E+05	1.75E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F)	96	CD122	1.57E-09	1.75E+05	2.75E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A)	46	CD25	5.55E-09	1.82E+05	1.01E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D)	47	CD25	1.86E-09	8.84E+05	1.64E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E)	48	CD25	8.74E-09	3.31E+05	2.89E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q)	49	CD25	6.33E-09	4.83E+05	3.05E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R)	50	CD25	2.63E-09	1.59E+06	4.20E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A)	51	CD25	9.25E-09	9.89E+05	9.15E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D)	52	CD25	4.51E-09	1.70E+06	7.64E-03

【０１６６】

【表２－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H)	53	CD25	6.84E-09	8.23E+05	5.63E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43A)	54	CD25	4.79E-09	2.59E+05	1.24E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E)	55	CD25	5.66E-09	4.52E+05	2.56E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43Q)	56	CD25	2.28E-09	4.49E+05	1.02E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45A)	57	CD25	3.66E-09	4.29E+05	1.57E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45K)	58	CD25	9.03E-09	5.22E+05	4.71E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45S)	59	CD25	2.45E-09	5.05E+05	1.24E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R)	60	CD25	1.96E-09	6.46E+05	1.27E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61A)	61	CD25	7.00E-09	3.21E+05	2.25E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61R)	62	CD25	8.84E-09	1.22E+06	1.08E-02
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61K)	63	CD25	1.56E-08	3.16E+05	4.94E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A)	64	CD25	1.23E-08	3.79E+05	4.67E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62R)	65	CD25	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62K)	66	CD25	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y)	67	CD25	1.55E-08	2.91E+05	4.50E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68Y)	68	CD25	8.18E-09	1.80E+05	1.47E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68A)	69	CD25	4.49E-09	1.45E+05	6.52E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68K)	70	CD25	9.63E-09	2.54E+05	2.44E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68R)	71	CD25	1.16E-08	2.54E+05	2.96E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68L)	72	CD25	8.62E-09	1.02E+05	8.82E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92R)	112	CD122	2.54E-09	1.08E+05	2.76E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D)	113	CD122	7.94E-09	4.95E+04	3.93E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92E)	114	CD122	2.41E-09	8.54E+04	2.06E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95A)	115	CD122	3.11E-09	1.47E+05	4.58E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95R)	116	CD122	2.29E-09	1.14E+05	2.61E-04

【０１６７】

【表２－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95K)	117	CD122	3.25E-09	1.25E+05	4.07E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/S87A)	213	CD25+CD122	3.25E-08	1.24E+05	4.05E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/E95A)	214	CD25+CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/Q126D)	228	CD25+CD132	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Q126D)	229	CD122+CD132	3.34E-09	4.87E+04	1.62E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R)	79	CD25	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/K43E)	80	CD25	結合は認められず		

【０１６８】

組換えヒトＣＤ１２２と結合した７４種の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質の結合（k_{on}）定数、解離（k_{off}）定数及び平衡定数（K_D）を表３に示す。

【０１６９】

【表３－１】

表3　1H3-hIgG-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質と組換えﾋﾄCD122のOctet（登録商標）BLIによる結合速度定数

1H3-hIgG-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	IL-2置換により標的となる予測される受容体のｻﾌﾞﾕﾆｯﾄ	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 WT	345[a]	N/A	5.60E-09	7.00E+05	3.90E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15A)	82[b]	CD122	8.89E-09	1.75E+05	1.56E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15R)	83	CD122	3.69E-09	1.46E+05	5.38E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15K)	84	CD122	3.56E-09	2.42E+05	8.62E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16A)	85	CD122	1.78E-09	1.55E+06	2.76E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16Y)	86	CD122	4.36E-09	9.97E+05	4.35E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16E)	87	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L19A)	88	CD122	1.03E-08	4.72E+05	4.87E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I)	89	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S)	90	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H)	91	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W)	93	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y)	94	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R)	95	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F)	96	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A)	46	CD25	1.38E-08	2.08E+05	2.87E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D)	47	CD25	2.20E-09	4.28E+05	9.42E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E)	48	CD25	5.81E-09	4.64E+05	2.69E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q)	49	CD25	1.01E-09	2.81E+05	2.84E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R)	50	CD25	5.47E-09	5.42E+05	2.96E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A)	51	CD25	5.97E-09	4.19E+05	2.50E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D)	52	CD25	1.04E-08	2.38E+05	2.46E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H)	53	CD25	6.33E-09	4.45E+05	2.81E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43A)	54	CD25	1.03E-08	2.85E+05	2.94E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E)	55	CD25	5.47E-09	3.65E+05	2.00E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43Q)	56	CD25	4.21E-09	5.14E+05	2.17E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45A)	57	CD25	4.93E-09	4.51E+05	2.22E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45K)	58	CD25	6.56E-09	3.55E+05	2.33E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45S)	59	CD25	6.96E-09	5.07E+05	3.53E-03

【０１７０】

【表３－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R)	60	CD25	7.58E-09	4.36E+05	3.31E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61A)	61	CD25	1.34E-08	3.13E+05	4.18E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61R)	62	CD25	1.30E-08	4.56E+05	5.91E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61K)	63	CD25	1.56E-08	3.16E+05	4.94E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A)	64	CD25	1.23E-08	3.79E+05	4.67E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62R)	65	CD25	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62K)	66	CD25	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y)	67	CD25	1.55E-08	2.91E+05	4.50E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68Y)	68	CD25	8.18E-09	1.80E+05	1.47E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68A)	69	CD25	4.49E-09	1.45E+05	6.52E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68K)	70	CD25	1.05E-08	2.02E+05	2.12E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68R)	71	CD25	8.51E-09	2.27E+05	1.93E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68L)	72	CD25	2.72E-09	7.79E+04	2.12E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72Y)	73	CD25	6.39E-09	1.94E+05	1.24E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72R)	74	CD25	1.96E-08	3.07E+04	6.01E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72A)	75	CD25	9.08E-09	1.47E+05	1.34E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72D)	76	CD25	9.52E-09	1.57E+05	1.50E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72H)	77	CD25	9.03E-09	1.65E+05	1.49E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72F)	78	CD25	5.04E-09	2.28E+05	1.15E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R81A)	97	CD122	7.08E-09	2.20E+05	1.56E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84A)	98	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84R)	99	CD122	1.88E-08	4.73E+05	8.88E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (S87A)	101	CD122	7.09E-09	3.31E+05	2.34E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88Y)	102	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88D)	103	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88R)	104	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88E)	105	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88F)	106	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88I)	107	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92A)	108	CD122	3.38E-09	1.95E+06	6.58E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92Y)	109	CD122	1.23E-08	4.53E+05	5.57E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92S)	110	CD122	結合は認められず		

【０１７１】

【表３－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92F)	111	CD122	5.45E-09	1.03E+05	5.59E-04
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92R)	112	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D)	113	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92E)	114	CD122	1.62E-09	9.33E+05	1.51E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95A)	115	CD122	8.17E-09	2.87E+05	2.35E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95R)	116	CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95K)	117	CD122	3.81E-09	6.58E+05	2.51E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/S87A)	213	CD25+CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/E95A)	214	CD25+CD122	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/Q126D)	228	CD25+CD132	9.16E-09	3.75E+05	3.44E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Q126D)	229	CD122+CD132	結合は認められず		
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R)	79	CD25	1.29E-08	3.68E+05	4.73E-03
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/K43E)	80	CD25	7.47E-09	4.52E+05	3.38E-03

[a] 配列番号345に示す配列は野生型hIL-2に対応
[b] 配列番号57に示す配列はIL-2配列のみを減弱する

【０１７２】

実施例３　固定濃度の細胞ベースの効力ｐＳＴＡＴ５スクリーニングによる高親和性及び中親和性ｈＩＬ２受容体に対する減弱試験

実施例２に記載の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の減弱を、プロトコルＤで説明するＮＫ-９２（高親和性ｈＩＬ２受容体を発現）及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ（中親和性ｈＩＬ２受容体を発現）細胞株を用い、固定濃度ｐＳＴＡＴ５スクリーニングにおいて試験した。遊離サイトカイン野生型ｒｈＩＬ２からの、抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の幾何平均蛍光強度（ｇＭＦＩ）の倍数変化、ＩＬ２活性の減少の測定値、を表４～表８に示す。固定濃度スクリーニングでは、倍数変化は、ｒｈＩＬ２のｇＭＦＩをバリアントのｇ

ＭＦＩで割ることで計算した。完全な滴定曲線による実験では、ｒｈＩＬ２からの倍数変化は、ｒｈＩＬ２のＥＣ$_{50}$値をバリアントのＥＣ$_{50}$で割ることで計算した。倍数変化は、整数に四捨五入した。ｒｈＩＬ２のｇＭＦＩと比較した、ＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株におけるｇＭＦＩの減少は、高及び中親和性受容体の両者でのＩＬ２活性の減弱を示した。実施例２に記載した群１のバリアントの、固定濃度の細胞ベースの効力ｐＳＴＡＴ５スクリーニングは行わなかった。

【０１７３】

試験を行った各バリアントのＩＬ２アゴニスト活性も評価し、完全若しくは部分ＩＬ２アゴニストとして、又はＩＬ２活性を有さない（不活性）ものとしての特性を明らかにした。ｒｈＩＬ２陽性対照が示す最大ｇＭＦＩレベルに達した１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質の用量滴定曲線は、完全アゴニスト活性を有する抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とみなされた。部分アゴニスト活性は、ｒｈＩＬ２最大ｇＭＦＩを１００％とし、完全な活性に対する割合として計算した。最高濃度１２００ｎＭにおける最大ｇＭＦＩが、ｒｈＩＬ２最大ｇＭＦＩの１０％未満である抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、アゴニスト活性がない（不活性）とみなした。一部のＥＣ$_{50}$値と減弱レベルは、活性が最大に達せず、GraphPad Prism 7ソフトウェアで正確に計算できなかったことから、これらの値は推定値である。

【０１７４】

ｐＳＴＡＴ５固定濃度の結果は、一部の単一の残基置換が高親和性細胞株（ＮＫ-９２）に対するＩＬ２活性を減弱させ、高親和性ＩＬ２受容体のＩＬ２活性を大幅に減弱（組換えｈＩＬ２からの２０倍を超える減弱）させるために、α鎖及びβ鎖又はα鎖及びγ鎖への結合を調節した置換の組合せが必要であることを実証した。

【０１７５】

【表４】

表４　群2の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の固定濃度pSTAT5ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞにおけるrhIL-2からの倍数変化

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	hIL-2からの倍数変化 (NK-92)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D)	47	7	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E)	48	12	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q)	49	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R)	50	7	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A)	51	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H)	53	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E)	55	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43Q)	56	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45A)	57	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45K)	58	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45S)	59	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R)	60	10	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68Y)	68	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68A)	69	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68L)	72	2	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72Y)	73	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72A)	75	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72F)	78	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R)	79	NT-1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/K43E)	80	NT-1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/F42A/Y45A/L72G/C125A)	81	10	1

NT-1 = 最初にpSTAT5完全滴定で試験済みで、固定濃度ｱｯｾｲのﾃﾞｰﾀはない

【０１７６】

【表５－１】

表5　群3の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の固定濃度pSTAT5ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞにおけるrhIL-2からの倍数変化

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	hIL-2からの倍数変化 (NK-92)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15A)	82	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15R)	83	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E15K)	84	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16A)	85	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16Y)	86	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16E)	87	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L19A)	88	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I)	89	12	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S)	90	4	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H)	91	10	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W)	93	16	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y)	94	17	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R)	95	19	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F)	96	17	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R81A)	97	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84A)	98	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84R)	99	3	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84K)	100	2	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (S87A)	101	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88Y)	102	22	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88D)	103	2	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88R)	104	3	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88E)	105	10	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88F)	106	19	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88I)	107	9	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92A)	108	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92Y)	109	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92S)	110	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92F)	111	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92R)	112	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D)	113	3	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92E)	114	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95A)	115	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95R)	116	1	NT-1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95K)	117	1	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20T)	92	3	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A)	31	7	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16E)	118	6	4

【０１７７】

【表５－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16A)	119	10	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16Y)	120	10	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/I92A)	121	11	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/I92S)	122	11	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/I92R)	123	12	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/E95R)	124	12	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/E95A)	125	11	5

NT-1 = 最初にpSTAT5完全滴定で試験済みで、固定濃度ｱｯｾｲのﾃﾞｰﾀはない

【０１７８】

【表６】

表６　群4の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の固定濃度pSTAT5ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞにおけるrhIL-2からの倍数変化

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	hIL-2からの倍数変化 (NK-92)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A)	82	17	1
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20I)	89	21	15
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S)	90	2	14
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20H)	91	22	15
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W)	93	23	15
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y)	94	23	16
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20R)	95	23	16
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20F)	96	23	18
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K)	100	23	17
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A)	101	17	2
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88Y)	102	23	18
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D)	103	23	17
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R)	104	24	17
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88E)	105	25	18
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88F)	106	25	18
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88I)	107	25	20
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (I92A)	108	15	3
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95A)	115	14	1
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K)	117	25	8

【０１７９】

【表７－１】

表7　群5の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の固定濃度pSTAT5ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞにおけるrhIL-2からの倍数変化

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	hIL-2からの倍数変化 (NK-92)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D/D20A)	127	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R/D20A)	128	10	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/D20A)	129	10	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/D20A)	130	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H/D20A)	131	12	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R/D20A)	132	11	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45K/D20A)	133	11	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38N/D20A)	134	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38G/D20A)	135	13	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38H/D20A)	136	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38I/D20A)	137	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38L/D20A)	138	11	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38M/D20A)	139	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38F/D20A)	140	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38P/D20A)	141	13	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38S/D20A)	142	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38T/D20A)	143	13	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38W/D20A)	144	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Y/D20A)	145	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38V/D20A)	146	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/D20A)	147	13	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/D20A)	148	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20A)	149	15	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/D20A)	150	15	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E/D20A)	151	13	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61A/D20A)	152	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A/D20A)	153	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y/D20A)	154	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72D/D20A)	155	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72H/D20A)	156	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72R/D20A)	157	10	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D/I92D)	158	12	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R/I92D)	159	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	160	12	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/I92D)	161	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E/I92D)	162	13	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R/I92D)	163	13	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45K/I92D)	164	13	1

【０１８０】

【表７－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A/I92D)	165	13	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y/I92D)	166	14	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72D/I92D)	167	14	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72H/I92D)	168	14	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72R/I92D)	169	14	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	170	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	171	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/I92D)	172	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/I92D)	173	13	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/N88R)	174	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84R)	175	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84K)	176	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/Y45R/D20A)	177	11	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H/Y45R/D20A)	178	12	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/D20A)	179	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/E61R/D20A)	180	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/E61R/D20A)	181	12	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/E61R/D20A)	182	13	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38A)	183	6	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38D)	184	21	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38E)	185	21	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38Q)	186	19	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42R)	187	21	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42A)	188	21	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42D)	189	22	12
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42H)	190	22	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K)	191	21	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/K43A)	192	5	7
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/K43E)	193	13	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/K43Q)	194	5	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45A)	195	4	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45K)	196	22	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45S)	197	5	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45R)	198	25	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E61A)	199	10	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62A)	200	23	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62R)	201	25	17
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62K)	202	25	15
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62Y)	203	25	10
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68Y)	204	8	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68A)	205	5	8
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68L)	206	7	9
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72Y)	207	1	5

【０１８１】

【表７－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72R)	208	12	9
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72A)	209	2	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72D)	210	21	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72H)	211	14	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72F)	212	2	6
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K/Y45R)	214	21	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	215	16	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	216	18	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	217	18	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E)	218	13	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E/C125A)	219	15	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q22A)	220	12	0
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/T123A)	221	12	0
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I129A)	222	13	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/S130A)	223	12	0
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q126A)	224	13	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q126D)	225	15	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q126V)	226	14	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q22A/S130A)	227	13	1

【０１８２】

【表８－１】

表8　群6の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の固定濃度pSTAT5ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞにおけるrhIL-2からの倍数変化

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	hIL-2からの倍数変化 (NK-92)	hIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61R)	230	25	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61N)	231	15	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61D)	232	11	0
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61Q)	233	16	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61G)	234	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61H)	235	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61I)	236	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61L)	237	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61K)	238	17	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61M)	239	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61F)	240	14	0
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61P)	241	15	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61S)	242	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61T)	243	16	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61W)	244	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61Y)	245	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61V)	246	17	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42N)	247	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42Q)	248	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42E)	249	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42G)	250	17	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42I)	251	17	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42L)	252	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42M)	253	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42P)	254	17	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42S)	255	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42T)	256	16	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42W)	257	16	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42Y)	258	17	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42V)	259	18	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45A)	260	15	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45N)	261	14	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45D)	262	18	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45Q)	263	17	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45E)	264	18	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45G)	265	18	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45H)	266	16	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45I)	267	13	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45L)	268	13	2

【０１８３】

【表８－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45M)	269	16	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45F)	270	13	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45P)	271	25	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45S)	272	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45T)	273	24	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45W)	274	19	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45V)	275	21	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42N)	276	29	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42Q)	277	29	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42E)	278	30	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42G)	279	32	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42I)	280	31	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42L)	281	31	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42K)	282	26	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42M)	283	28	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42P)	284	29	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42S)	285	30	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42T)	286	28	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42W)	287	18	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42Y)	288	22	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42V)	289	30	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45A)	290	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45N)	291	4	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45D)	292	29	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45Q)	293	25	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45E)	294	27	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45G)	295	20	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45H)	296	7	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45I)	297	20	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45L)	298	5	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45M)	299	14	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45F)	300	10	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45P)	301	28	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45S)	302	11	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45T)	303	28	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45W)	304	27	4
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45V)	305	28	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20H)	306	17	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20S)	307	17	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/N88R)	308	18	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/N88D)	309	18	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84A)	310	18	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84N)	311	18	1

【０１８４】

【表８－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84Q)	312	18	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84E)	313	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84G)	314	18	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84H)	315	19	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84I)	316	20	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84L)	317	19	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84M)	318	20	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84F)	319	20	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84P)	320	20	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84S)	321	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84T)	322	20	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84W)	323	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84Y)	324	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84V)	325	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92A)	326	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92R)	327	22	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92N)	328	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92Q)	329	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92E)	330	22	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92G)	331	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92H)	332	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92L)	333	17	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92K)	334	24	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92M)	335	20	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92F)	336	16	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92P)	337	24	5
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92S)	338	22	2
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92T)	339	22	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92W)	340	23	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92Y)	341	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92V)	342	21	1
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/H16E)	343	25	3
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38K/D20A)	344	17	3

【０１８５】

実施例４　細胞ベースの効力ｐＳＴＡＴ５用量滴定スクリーニングによる高親和性及び中親和性ｈＩＬ２受容体それぞれに対するＩＬ２融合タンパク質の減弱試験

実施例２に記載した抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質（群２～６の１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質）の減弱を、プロトコルＤで説明するＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株を用い、ｐＳＴＡＴ５滴定曲線で試験した。

【０１８６】

Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７のｐＳＴＡＴ５陽性シグナルのｇＭＦＩを使用して、４パラメーターのロジスティック曲線を生成し、次いで、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ７ソフトウェアを使用して、EC_{50}値を計算した。これらの値を、減弱の測定値として組換えｈＩＬ２（ｒｈＩＬ２）対照と比較した。Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７のｇＭＦＩで計算したｒｈＩＬ２からの活性の倍数変化を、表９～表１３にまとめる。

【０１８７】
ｒｈＩＬ２からの倍数変化の増加は、ｈＩＬ２活性の減弱の程度を示した。ｐＳＴＡＴ５滴定曲線の試験を行った抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、アゴニスト活性も評価し、完全活性、部分活性又は活性なし（不活性）とした。用量滴定曲線がｒｈＩＬ２として最大ｇＭＦＩレベルに達した抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、完全なアゴニスト活性を有するバリアントとみなした。部分アゴニスト活性を、実施例３で説明したように計算した。ｒｈＩＬ２と比較して活性が１０％未満の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、不活性に分類した。一部のｒｈＩＬ２からの倍数変化は、完全な４パラメーターのロジスティック曲線が生成されず、GraphPad Prism 7ソフトウェアで正確に計算できなかった（計算せず又は「ＮＣ」と表記）ことから、これらの値は推定値である（表９～表１３で[a]として注釈）。しかし、これらのバリアントは、グラフ上でｒｈＩＬ２に対して１０，０００倍を超える減弱を示した（データは示していない）。これは、表９～表１３で「グラフ上で〉10,000, NC」と表記している。
【０１８８】
ｐＳＴＡＴ５の完全な滴定曲線は、α鎖とβ鎖の両者への結合を調節する置換が、α鎖又はβ鎖のみへの結合についての単一の置換と比較して、高親和性ＩＬ２受容体に対するＩＬ２活性を大幅に減弱させた、実施例３で示した結果と同様の結果を示した。ｐＳＴＡＴ５の完全な滴定アッセイは、さらに、不活性を引き起こす置換を有するバリアントと高度に減弱されたバリアントを区別できた。最後に、用量滴定曲線の比較は、固定濃度アッセイよりも減弱のレベルが正確であった。
【０１８９】

【表９】

表９　群2の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質のrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+ IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+ IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A)	46	2	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D)	47	55	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E)	48	99-136	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R)	50	65	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D)	52	193	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43A)	54	3 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R)	57	81 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61A)	61	3 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61R)	62	22 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61K)	63	14 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A)	64	6 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62R)	65	>10,000	部分、80%	38	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62K)	66	2048	完全	10	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y)	67	18	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68K)	70	2 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68R)	71	3 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72R)	74	2 [a]	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72D)	76	4 [a]	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72H)	77	1 [a]	部分、80%	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R)	79	479	部分、80%	NT	NT
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/K43E)	80	598	完全	NT	NT
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/F42A/Y45A/L72G/C125A)	81	360 - 1426	完全	0	完全

NT = 試験せず

[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１９０】

【表１０－１】

表10　群3の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質ﾊﾞﾘｱﾝﾄのrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+ IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+ IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16E)	87	63	完全	63	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L19A)	88	0	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I)	89	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S)	90	28	部分、80%	277 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H)	91	>10,000 [a]	部分、90%	2767 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W)	93	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y)	94	>10,000 [a]	部分、50 - 70%	84 - 143 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R)	95	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F)	96	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84A)	98	NT	NT	14	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84R)	99	16	完全	244 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84K)	100	14	部分、90%	195 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88Y)	102	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88D)	103	21	部分、90%	130	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88R)	104	5- 27	部分、80% - 完全	289 - 556	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88E)	105	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88F)	106	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88I)	107	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92Y)	109	NT	NT	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92S)	110	NT	NT	8	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92R)	112	NT	NT	31	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D)	113	8 - 20	完全	68 - 365 [a]	部分、70 - 90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95R)	116	NT	NT	5	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20T)	92	8	完全	167 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A)	31	21	部分、80%	117 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16E)	94	52 [a]	部分、80%	2159 [a]	部分、30%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16A)	119	>10,000 [a]	部分、40%	30 [a]	部分、20%

【０１９１】

【表１０－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16Y)	120	>10,000 [a]	部分、40%	343 [a]	部分、20%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/I92A)	121	>10,000 [a]	部分、20%	4 [a]	部分、10%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/I92S)	122	>10,000 [a]	部分、10%	12 [a]	部分、10%

NT = 試験せず； NC = GraphPad Prism 7では計算せず

[a] = 完全な4パラメーターのロジスティック曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１９２】

【表１１】

表11　群4の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質のrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A)	82	184	完全	20	完全
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20I)	89	>10,000 [a]	部分、80%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S)	90	2403	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20H)	91	>10,000 [a]	部分、80%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W)	93	>10,000 [a]	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y)	94	>10,000 [a]	部分、90%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20R)	95	>10,000 [a]	部分、80%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20F)	96	>10,000 [a]	部分、70%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K)	100	>10,000	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A)	101	305	完全	44	完全
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88Y)	102	>10,000 [a]	部分、50%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D)	103	393	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R)	104	274	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88E)	105	>10,000 [a]	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88F)	106	>10,000 [a]	部分、80%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88I)	107	7780	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (I92A)	108	26	完全	95	完全
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95A)	115	30	完全	16	完全
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K)	117	792	完全	434 [a]	部分、60%

NC = GraphPad Prism 7では計算せず

[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１９３】

【表１２－１】

表12　群5の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合タンパク質のrhIL-2からの倍数変化とアゴニスト活性

バリアント	hIL-2バリアントの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/D20A)	129	>10,000 [a]	部分、30%	219 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/D20A)	130	>10,000 [a]	部分、70%	96 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38N/D20A)	134	4497	部分、70%	121 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38G/D20A)	135	2811	部分、70%	139 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38H/D20A)	136	1752	部分、80%	107 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38I/D20A)	137	658	部分、70%	107 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38L/D20A)	138	532	部分、80%	125 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38M/D20A)	139	786	部分、90%	85 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38F/D20A)	140	1072	部分、80%	124 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38P/D20A)	141	337	部分、70%	337 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38S/D20A)	142	571	部分、70%	571 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38V/D20A)	146	765	部分、70%	765 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/D20A)	147	619	部分、80%	70 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/D20A)	148	4700	部分、80%	91 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	149	>10,000 [a]	部分、60% - 完全	409 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/D20A)	150	>10,000 [a]	部分、70%	172 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43E/D20A)	151	584	部分、90%	231 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R/I92D)	159	801 [a]	部分、40%	52 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	160	194	完全	801 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/I92D)	161	338 [a]	部分、70%	194 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	170	>10,000 [a]	部分、80%	338 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	171	>10,000 [a]	部分、70%	51 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/I92D)	172	561	完全	48 [a]	部分、90%

【０１９４】

【表１２－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84R)	175	>10,000 [a]	部分、60%	50 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84K)	176	>10,000 [a]	部分、40%	45 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/D20A)	179	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、40%	62 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/E61R/D20A)	180	>10,000 [a]	部分、90%	181 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/E61R/D20A)	181	>10,000 [a]	部分、40%	115 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/E61R/D20A)	182	>10,000 [a]	部分、40%	130 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38A)	183	149 - 199	部分、70 - 80%	157 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38D)	184	>10,000	部分、60 - 70%	84 - 508 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38E)	185	>10,000 [a]	部分、70 - 90%	188 - 427 [a]	部分、70% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38Q)	186	3725	部分、70%	124 - 413 [a]	部分、80% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42R)	187	>10,000 [a]	部分、70%	87 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42A)	188	3000 - 5718 [a]	部分、90%	45 - 244 [a]	部分、70% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42D)	189	>10,000 [a]	部分、10%	1451 [a]	部分、30%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42H)	190	3579	部分、80%	411 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K)	191	>10,000 [a]	部分、50%	82 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/K43E)	193	386 – 553	部分、80 - 90%	46- 142 [a]	部分、50 - 80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45A)	195	62	部分、90%	300 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45K)	196	7951 [a]	部分、70%	205 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45R)	198	>10,000 [a]	部分、80%	293 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E61A)	199	367	部分、80%	195 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62A)	200	3265 [a]	部分、70%	230 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62R)	201	>10,000 [a]	不活性、5%	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、10%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62K)	202	>10,000 [a]	不活性、10%	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、10%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62Y)	203	>10,000 [a]	部分、70%	265 [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68Y)	204	131	部分、80%	61 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68A)	205	45	部分、60%	620 [a]	部分、60%

【０１９５】

【表１２－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68L)	206	187	部分、80%	172 [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72R)	208	1178	完全	499 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72D)	210	>10,000 [a]	部分、70%	456 - 504 [a]	部分、60 - 70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72H)	211	798	部分、70%	117 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K/Y45R)	214	>10,000 [a]	部分、60 -70%	155 185 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/S87A)	213	840 [a]	部分、70%	155 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	215	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、50%	183 - 584 [a]	部分、50 - 70%
hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	216	>10,000 [a]	部分、60 - 90%	77 - 484 [a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	217	>10,000 [a]	部分、90%	218-512 [a]	部分、50 - 60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E)	218	24 - 69	完全	6	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E/C125A)	219	49 - 619	部分、30 - 70%	165 - 619 [a]	部分、40 - 50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/Q126D)	225	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/Q126D)	228	>10,000 [a]	部分、60%	226 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Q126D)	229	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	不活性

NC = GraphPad Prism 7では計算せず

[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１９６】

【表１３】

表13　群6の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質のrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42N)	247	>10,000 [a]	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42Q)	248	>10,000 [a]	部分、50%	16 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42P)	254	>10,000 [a]	部分、60%	13 [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42S)	255	>10,000 [a]	部分、60%	17 [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45E)	264	4717	部分、80%	32 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42Q)	277	>10,000 [a]	部分、50%	24 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42I)	280	>10,000 [a]	部分、30%	117 [a]	部分、20%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42K)	282	>10,000 [a]	部分、50%	58 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42T)	286	>10,000 [a]	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20S)	307	>10,000 [a]	部分、50%	25 [a]	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/N88R)	308	>10,000 [a]	部分、70%	34 [a]	部分、30%

NC = GraphPad Prismでは計算せず

[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０１９７】

実施例５　細胞ベースの増殖アッセイによる高親和性及び中親和性ｈＩＬ２受容体に対する減弱試験

実施例２の群１～６の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質（２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２、２Ｄ１２－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２及び１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質）を選択し、ＩＬ２活性の減弱を、プロトコルＥで説明する、ＮＫ-９２細胞株とＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株の増殖アッセイで試験した。アッセイの結果を表１４～表１９に示す。

【０１９８】

実施例４のｐＳＴＡＴ５滴定曲線で大幅な減弱を示した１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質を、この細胞ベースの増殖アッセイで試験した。ｐＳＴＡＴ５は、ＩＬ２活性の下流のリードアウトにおいて、ＩＬ２依存活性の小さなスナップショットの可能性がある僅か１０分間の刺激を必要とする。増殖アッセイでは、細胞を、２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２、２Ｄ１２－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質、又は組換えｈＩＬ２対照と３～４日間インキュベートし、in vivoでのＩＬ２依存活性の生理学的により適切なリードアウトが得られた。この増殖アッセイでは、製造したがｐＳＴＡＴ５アッセイを行わなかった他の２Ｄ１２－ｍＩｇＧ１－Ｄ２６５Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２及び２Ｄ１２－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質のＩＬ２依存活性をアッセイした。

【０１９９】

細胞ベースのｐＳＴＡＴ５用量滴定実験と同様に、ｇＭＦＩに代えて相対発光単位（ＲＬＵ）から計算したＥＣ$_{50}$と結果の分析を、ＥＣ$_{50}$の計算後、実施例４と同様に行った。実施例４で確認された結果と同様、増殖曲線は、α鎖とβ鎖の両者への結合を調節する一部の置換が、α鎖又はβ鎖のみへの結合についての単一の置換と比較して、高親和性受容体に対するＩＬ２活性を大幅に減弱させたことを示した。これらの選択した１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－Ｌ６－ｈＩＬ２融合タンパク質は、ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株での増殖も試験し、同じ置換のいくつかは、中親和性受容体に対するＩＬ２活性を大幅に減弱したことが示された。

【０２００】

【表１４－１】

表１４　群1の2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2又は2D12-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の細胞ﾍﾞｰｽ増殖ｱｯｾｲにおけるrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (TF1+IL-2Rβ)
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K)	1	2	完全	0	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (Y45R)	60	3	完全	2	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69A)	2	0	完全	0	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69E)	3	13	部分、60%	83	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69H)	6	41	部分、60%	544	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69K)	8	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	3033	部分、40%
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69L)	9	1	完全	1	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69F)	4	0	完全	1	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69G)	5	108	完全	396	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69I)	7	1	完全	1	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69M)	10	2	完全	3	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69Q)	11	7	完全	16	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (V69R)	581	2392	部分、70%	2973	部分、50%
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69S)	12	6	完全	13	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69T)	13	3	完全	3	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69W)	14	0	完全	1	完全
2D12-hIgG1-L6-hIL-2 (V69Y)	15	1	完全	1	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A)	31	1	完全	>10,000 [a]	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20N)	32	0	完全	>10,000 [a]	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20K)	33	4	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (N88A)	34	0	完全	2289	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (N88G)	35	0	完全	2978	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (N88H)	36	1-3	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (N88K)	37	564-9557	部分、40%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (Q126L)	375	0-12	完全	118	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (Q126E)	376	0-3	完全	40	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K/F44K)	16	44	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性

【０２０１】

【表１４－２】

2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R)	17	1-2	完全	0-3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K/V69R)	18	1500	部分、80%	841	部分、80%
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (Y45R/V69R)	19	1	完全	3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A/D84A)	38	1	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A/E15A)	39	0	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、40%
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A/E95A)	40	0	完全	>10,000 [a]	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A/N88A)	41	6	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D20A/S87A)	42	0	完全	>10,000 [a]	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (D84A/N88A)	43	0	完全	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (E15A/N88A)	44	0	完全	4201	部分、80%
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (S87A/N88A)	45	0	完全	1521	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K/F44K/Y45R)	20	NT	NT	0	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42A/Y45A/L72G)	574	0-1	完全	0-3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (R38A/F42K/Y45R)	21	1	完全	0	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (R38E/F42K/Y45R)	22	1-3	完全	0	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (K43E/F42K/Y45R)	23	0	完全	3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (K43T/F42K/Y45R)	24	0	完全	3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/E62A)	25	1	完全	0-3	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (P65R/F42K/Y45R)	26	1	完全	0-2	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (P65S/F42K/Y45R)	27	1	完全	0-2	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (V69A/F42K/Y45R)	28	1	完全	0-4	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (V69D/F42K/Y45R)	29	1	完全	0-5	完全
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 (V69R/F42K/Y45R)	30	1-4	完全	0-6	完全

NT = 試験せず
NC = GraphPad Prism 7では計算せず
[a] = 完全なｴﾝﾄﾞﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２０２】

【表１５】

表15　群2の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の細胞ﾍﾞｰｽ増殖ｱｯｾｲにおけるrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+ IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A)	46	0	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D)	47	3	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E)	48	7	完全	1 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R)	50	6	完全	0 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42D)	52	10	完全	2	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (K43A)	54	1 [a]	完全	2	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Y45R)	60	4	完全	0 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61A)	61	0 [a]	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61R)	62	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E61K)	63	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62A)	64	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62R)	65	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	209	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62K)	66	>10,000 [a]	部分、40 - 70%	67 - 99	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E62Y)	67	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68K)	70	0	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E68R)	71	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72R)	74	3	完全	3	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72D)	76	2	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L72H)	77	1	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R)	79	36	完全	2	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/K43E)	80	27	完全	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/F42A/Y45A/L72G/C125A)	81	142	完全	1 - 2	部分、40% - 完全

NT = 試験せず
NC = GraphPad Prism 7では計算せず
[a] = 完全なﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２０３】

【表１６】

表16　群3の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の細胞ﾍﾞｰｽ増殖ｱｯｾｲにおけるrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

ﾊﾞﾘｱﾝﾄ	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	ｱｺﾞﾆｽﾄ活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16E)	87	0	完全	34	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (L19A)	88	NT	NT	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I)	89	NT	NT	8 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S)	90	1	完全	201 - 304	部分、80% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H)	91	239	完全	986 - 6461 [a]	部分、50 - 70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W)	93	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y)	94	880 - 2097 [a]	完全	383	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R)	95	NT	NT	262 - 275	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F)	96	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84A)	98	NT	NT	21	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84R)	99	9	完全	269 - 455	部分、80 - 90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D84K)	100	4	完全	354 - 385	部分、70% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88Y)	102	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88D)	103	0	完全	115 - 137	部分、70% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88R)	104	1 -5	部分、80% - 完全	959	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88E)	105	NT	NT	1162	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88F)	106	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (N88I)	107	NT	NT	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92Y)	109	NT	NT	1	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92S)	110	NT	NT	10	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92R)	112	NT	NT	13	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D)	113	15 - 20	完全	609 - 1006	部分、90% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (E95R)	116	NT	NT	8	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20T)	92	2	完全	124 - 149	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/H16E)	118	5	完全	8076 [a]	部分、80%

NT = 試験せず
NC = GraphPad Prism 7では計算せず
[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２０４】

【表１７】

表17　群4の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合タンパク質の細胞ベース増殖アッセイにおけるrhIL-2からの倍数変化とアゴニスト活性

バリアント	hIL-2バリアントの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A)	82	14	部分、90%	13	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S)	90	127	完全	8709 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W)	93	グラフ上で>10,000、NC [a]	不活性	グラフ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y)	94	グラフ上で>10,000、NC [a]	部分、50%	グラフ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K)	100	783	部分、90%	2051 [a]	部分、30%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A)	101	19	部分、90%	20	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D)	103	50	完全	3284 [a]	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R)	104	42	完全	6864 [a]	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K)	117	51	完全	164	部分、80%

NC = GraphPad Prism 7では計算せず

[a] = 完全な4パラメーターのロジスティック曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２０５】

【表１８－１】

表18　群5の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質の細胞ﾍﾞｰｽ増殖ｱｯｾｲにおけるrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/D20A)	129	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、20%	3060 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/D20A)	130	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	完全	2081 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38P/D20A)	141	86	完全	761	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38S/D20A)	142	140	完全	662	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38V/D20A)	146	11	完全	843	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	149	1183 - 2016	部分、70% - 完全	>10,000 [a]	部分、80% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/D20A)	150	2262 [a]	完全	680	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42R/I92D)	159	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、30%	1210	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	160	288 [a]	完全	242 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/I92D)	161	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、60%	2275	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	170	746 [a]	部分、90%	172	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	171	1611 [a]	完全	116	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84R)	175	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	完全	147	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D84K)	176	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、70%	315	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38D/E61R/D20A)	179	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、50%	984	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/E61R/D20A)	180	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	完全	417	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38Q/E61R/D20A)	181	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、80%	803	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38A/E61R/D20A)	182	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、60%	1031	完全

【０２０６】

【表１８－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38A)	183	42	部分、70%	537	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38D)	184	5315 [a]	部分、50%	492	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38E)	185	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	完全	439	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/R38Q)	186	572	完全	859	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42R)	187	2096	部分、70%	356	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42A)	188	369	部分、70%	73	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42D)	189	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42H)	190	641	部分、90%	320	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K)	191	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	272	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/K43E)	193	80	部分、90%	1876 [a]	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45A)	195	25	完全	82	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45K)	196	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、20%	383	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Y45R)	198	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	57	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E61A)	199	306 [a]	部分、80%	702	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62A)	200	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、20%	661	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62R)	201	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62K)	202	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E62Y)	203	721	部分、40%	982 [a]	部分、30%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68Y)	204	11	完全	469	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68A)	205	6	部分、50%	535	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/E68L)	206	15	完全	972	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72R)	208	655 [a]	部分、50%	316	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72D)	210	5415	不活性	125	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/L72H)	211	583 [a]	部分、60%	135	部分、80%

【０２０７】

【表１８－３】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/F42K/Y45R)	214	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC[a]	不活性	58 - 209	部分、40 - 80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/D20A/S87A)	213	123	完全	0	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	215	>10,000[a]	部分、30 - 90%	2102[a]	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	216	2338 - 5870	部分、80% - 完全	353 - 571	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	217	>10,000[a]	完全	1086[a]	部分、80% - 完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E)	218	4 -16	完全	32	部分、90%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (Δ1-3APT/D20A/R38E/C125A)	219	>10,000[a]	不活性 - 部分、50%	993[a]	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/Q126D)	228	>10,000[a]	部分、50%	597	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E95A/Q126D)	229	106[a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC[a]	不活性

NC = GraphPad Prism 7では計算せず
[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２０８】

【表１９－１】

表19　群6の1H3-hIgG1-L6-hIL-2融合タンパク質の細胞ベース増殖アッセイにおけるrhIL-2からの倍数変化とアゴニスト活性

バリアント	hIL-2バリアントの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ)
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/E61R)	230	3950 [a]	部分、10%	278	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42N)	247	>10,000 [a]	部分、50%	662	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42Q)	248	グラフ上で>10,000、NC [a]	部分、30%	630	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42I)	251	1307 [a]	部分、20%	494	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42L)	252	68	完全	533	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42M)	253	53	完全	370	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42P)	254	9374 [a]	部分、80%	702	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42S)	255	1286	部分、70%	687	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42T)	256	1474 [a]	部分、10%	622	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42W)	257	414 [a]	部分、70%	400	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/F42Y)	258	322	部分、70%	545	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A, F42V)	259	5796 [a]	部分、30%	579	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45A)	260	61	部分、80%	554	部分、80%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45N)	261	31	完全	390	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45D)	262	363	部分、60%	729	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45Q)	263	730 [a]	部分、70%	348	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45E)	264	1414 [a]	部分、60%	486	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45G)	265	613 [a]	部分、80%	392	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45H)	266	420 [a]	部分、70%	427	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45I)	267	39	部分、70%	137	部分、30%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45L)	268	11	完全	426	部分、70%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45M)	269	107	完全	449	部分、60%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45F)	270	25	部分、90%	272	部分、50%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/Y45P)	271	577 [a]	完全	710	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42Q)	277	7227 [a]	部分、30%	872	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42I)	280	4587 [a]	部分、10%	3644 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42K)	282	>10,000 [a]	部分、20%	848 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42T)	286	>10,000 [a]	部分、40%	1068 [a]	完全

【０２０９】

【表１９－２】

1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42W)	287	405 [a]	完全	3954 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42Y)	288	58	完全	106	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/F42V)	289	1075 [a]	部分、60%	343	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45A)	290	15	完全	285	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45Q)	293	53	完全	80	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45G)	295	41	完全	91	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45M)	299	7	完全	146	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45F)	300	33	完全	1650 [a]	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (I92D/Y45S)	302	20	完全	306	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20H)	306	13	不活性	2945	部分、40%
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/D20S)	307	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、50%	626	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/N88R)	308	8351 [a]	部分、70%	1456	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A/N88D)	309	1966 [a]	完全	86	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92K)	334	>10,000 [a]	部分、70%	239	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/I92P)	337	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38E/H16E)	343	658 [a]	完全	58	完全
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (R38K/D20A)	344	66	完全	369	部分、70%

NC = GraphPad Prism 7では計算せず
[a] = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２１０】

実施例６　抗ｈＰＤ１抗体の製造

いくつかの方法で、所望の特性を有する様々な抗ｈＰＤ１抗体を製造した。

【０２１１】

１つの方法では、ヒト抗体遺伝子（ヒト軽鎖（ＶＬＣＬ又はＶＫＣＫ）及びヒトＶＨ）とニワトリの重鎖定常領域を発現するトランスジェニックニワトリ（OmniChicken（登録商標））を使用して、抗ｈＰＤ１ヒトモノクローナル抗体を製造した（Ching et al., mAbs 2018）。トランスジェニックニワトリを、１００μｇのＦｃタグ化ヒトＰＤ１タンパク質（ｈｕＰＤ１－Ｆｃ、配列番号３８０）で１４日ごとに１４週間免疫した。

別の方法では、トランスジェニックニワトリを、ヒトＰＤ１（配列番号３４７）をコードするＤＮＡで６回遺伝的に免疫し、続いて、１００μｇのｈｕＰＤ１－Ｆｃ（配列番号３８０）で最終追加免疫した。各動物の血清免疫応答を、ストレプトアビジンを被覆したプレート上のビオチン化ヒトＰＤ１に対するＥＬＩＳＡでモニターした。

【０２１２】

免疫した動物から脾細胞を単離し、ゲルカプセル化微小環境（ＧＥＭ）アッセイ（Mettler Izquierdo, S., Varela, S., Park, M., Collarini, E. J., Lu, D., Pramanick, S., Rucker, J., Lopalco, L., Etches, R., & Harriman, W. (2016)に記載）により陽性抗体クローンについて試験した。多重顕微鏡法により、高効率の抗体発見が達成された。顕微鏡観察（Oxford, England), 65(4), 341-352）し、ヒトＰＤ１標識ビーズをスクリーニングした。陽性クローンの配列を決定し、重鎖と軽鎖の可変領域をクローニングし、単鎖可変断片に組み立て、免疫グロブリンのヒンジ領域及びＦｃ領域に融合させた（ＳｃＦｖ－Ｆｃ）。これらのユニークなｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質をＥｘｐｉ２９３細胞中で一過性に発現させ、上清の結合活性をｈｕＰＤ１－Ｆｃ（配列番号３８０）又はカニクイザルＰＤ１－Ｆｃ（配列番号３８１）で被覆したプレート上でのＥＬＩＳＡで試験した。合計で１０２個のユニークな抗ヒトＰＤ１可変重鎖及び可変軽鎖のペアを、この方法で特定した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４（配列番号３８２～３９１、４２４及び４２５）及びＡ２－ｈＩｇＧ４（配列番号４０２～４１１、４２８及び４２９）は、この方法で特定された抗体であった。

【０２１３】

他の方法により、Ｃ５１Ｅ６－ｈＩｇＧ４と表記する抗ｈＰＤ１抗体が特定され、これは、生殖系列の最適化によってＣ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４と命名する抗体（配列番号３９２～４０１、４２６、４２７）となり、ヒト化され、配列最適化によってＡｂｚ１ｍｏｄ－ｈＩｇＧ４と命名する抗体（配列番号４４９、４５０）となった。

【０２１４】

抗ＰＤ１可変領域の配列をヒトＩｇＧ４κ抗体として発現させ、一般的方法のプロトコルＡで説明するフローサイトメトリーを使用して、ＰＤ１発現細胞との結合能力を評価した。組換えヒトＰＤ１を発現するJurkat細胞株（Jurkat＋ｈＰＤ１細胞株）を使用して、抗体とヒトＰＤ１との結合を最初にスクリーニングした。抗体を最高濃度２８０ｎＭから段階希釈し、次いで、アロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を検出のために細胞に加えた。ヒットした９２種中、７９種の抗ＰＤ１抗体の結合のＥＣ$_{50}$は、３０ｎＭ未満（フローサイトメトリーによる）であった。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４（配列番号３８２～３９１、４２４及び４２５）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４（配列番号３９２～４０１、４２６及び４２７）、Ａ２－ｈＩｇＧ４（配列番号４０２～４１１、４２８及び４２９）、ＯＭＣ．１．Ｂ６－ｈＩｇＧ４（配列番号４３８及び４３９）、ＯＭＣ．１．Ｄ６－ｈＩｇＧ４（配列番号４４２及び４４３）、ＯＭＣ．２．Ｃ６－ｈＩｇＧ４（配列番号４４０及び４４１）、１Ｈ９－ｈＩｇＧ４（配列番号５７６及び５２５）、１Ｄ５－ｈＩｇＧ４（配列番号５７７及び５２７）及び２Ａ３．Ｈ７－ｈＩｇＧ４（配列番号４２４及び５２３）は、ヒトＰＤ１（配列番号３４６）を発現するJurkat細胞株において、ｈＰＤ１と中～高親和性で結合する抗体として特定された抗体に含まれた。ｈＰＤ１を組換え発現するJurkat細胞との結合の、複数の実験におけるフローサイトメトリーによる、ＥＣ$_{50}$の計算値は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、１Ｈ９－ｈＩｇＧ４、１Ｄ５－ｈＩｇＧ４及び２Ａ３．Ｈ７－ｈＩｇＧ４で０．１～０．３ｎＭであった。ｈＰＤ１を発現するJurkat細胞との結合の、フローサイトメトリーによるＥＣ$_{50}$の計算値は、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４で２～４ｎＭであり、Ａ２－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｂ６－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｄ６－ｈＩｇＧ４及びＯＭＣ．２．Ｃ６－ｈＩｇＧ４では３～１６ｎＭであった。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４、Ａ２－ｈＩｇＧ４、１Ｈ９－ｈＩｇＧ４、１Ｄ５－ｈＩｇＧ４、２Ａ３．Ｈ７－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｂ６－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｄ６－ｈＩｇＧ４及びＯＭＣ．２．Ｃ６－ｈＩｇＧ４の抗体滴定では、ｈＰＤ１を発現しないJurkat細胞株と結合しなかったことから、結合はｈＰＤ１に特異的

であった（データは示していない）。

【０２１５】

実施例７　抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ抗体の存在下における抗ｈＰＤ１抗体結合の特性評価

２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧ４を、一般的方法のプロトコルＢで説明するように、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ及び抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下でｈＰＤ１との結合競合について評価した。

【０２１６】

対照として、オプジーボ（登録商標）（ニボルマブ）を飽和濃度の１０μＭの抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下で滴定した（図４Ａ）。競合剤である抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下の用量滴定曲線は、競合剤抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａが存在しないオプジーボ（登録商標）の用量滴定曲線と比較して、大幅に減少（用量滴定曲線のグラフの右側への１００～１０００倍のシフト）した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４又はＡ２－ｈＩｇＧ４に曝露する前の、飽和濃度（１０μＭ）での抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの添加は、図４Ｂ～図４Ｄにおける１０倍未満のシフトが示すように、ｈＰＤ１と２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４又はＡ２－ｈＩｇＧ４の結合を妨げず、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下では、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧ４がＰＤ１との結合を競合しなかったことが示唆された。

【０２１７】

実施例８　ｈＰＤ１非アンタゴニスト抗体の特性評価

抗ｈＰＤ１抗体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧを、一般的方法のプロトコルＣで説明するように、in vitroの細胞ベースのヒトＰＤ１／ＰＤＬ１阻害バイオアッセイを使用して、ＰＤ１アンタゴニスト活性について試験した。Ａ２－ｈＩｇＧ４を除く全ての抗体を、最終濃度２００ｎＭで試験した。Ａ２－ｈＩｇＧ４は最終濃度５００ｎＭで試験した。

【０２１８】

抗ｈＰＤ１抗体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４、Ａ２－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｂ６－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．１．Ｄ６－ｈＩｇＧ４、ＯＭＣ．２．Ｃ６－ｈＩｇＧ４、１Ｈ９－ｈＩｇＧ４、１Ｄ５－ｈＩｇＧ４及び２Ａ３．Ｈ７－ｈＩｇＧ４は、全てが平均３０００相対発光単位（ＲＬＵ）レベルで発光し、陰性対照であるＫＬＨ－Ｃ３－ｈＩｇＧ４と同様のＲＬＵを示した（データは示していない）ので、これらの抗ｈＰＤ１抗体はいずれもｈＰＤ１アンタゴニスト活性を示さなかった。対照的に、ｈＰＤＬ１（配列番号５８４）とｈＰＤ１との結合を阻止する公知のｈＰＤ１アンタゴニストである抗ｈＰＤ１　＃１は、１４，０００ＲＬＵを超える発光を示した（データは示していない）。

【０２１９】

実施例９　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、ヒトＰＤ１を発現するJurkat細胞と結合する

様々な抗体及び抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を発現するベクターを構築するために、抗体、サイトカイン、サイトカイン受容体及びリンカーの配列をコードする対応するポリヌクレオチドを作製し、発現ベクターにクローニングした。抗体又は抗体融合タンパク質を、ヒト胎性腎臓（ＨＥＫ）２９３細胞中で一過性に発現させ、次いで、プロテインＡ又はプロテインＧ－セファロースによるアフィニティークロマトグラフィーで精製した。超遠心濾過により、精製したタンパク質を濃縮し、リン酸緩衝生理食塩水又は１００ｍＭのL-アルギニン及び１０ｍＭのL-ヒスチジンを含むリン酸緩衝生理食塩水に緩衝液交換し、次いで、タンパク質の濃度を決定した。

【０２２０】
いくつかの方法では、Ｓ２２８Ｐヒンジ安定化変異を有する２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧ４を、ｈＩＬ２に直接融合（ｄｆ）するか、ｈＩＬ２に免疫グロブリン重鎖のＣ末端でＬ６リンカーを使用して融合した。これらの抗ＰＤ１によって減弱されたｈＩＬ２融合タンパク質のイラストを、図５にまとめる。実施例２で説明したように、ｈＩＬ２活性を減弱させるｈＩＬ２の置換を有する様々な構築物を製造した。表２０に列挙した抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とｈＰＤ１との結合を、一般的方法のプロトコルＡで説明するように、ｈＰＤ１を発現するJurkat細胞株で試験した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４の可変領域（配列番号３８４及び３８５）を更に最適化し、アイソタイプを、エフェクター機能ヌル置換Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ、国際公開第1998/006248号に記載）を有するヒトＩｇＧ１に替えて、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ（配列番号４１４及び４１５）とした。最適化されたＨ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡも、ｈＩＬ２活性が減弱したｈＩＬ２のバリアント（ｈＩＬ２Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ；配列番号２１７）に直接融合（ｄｆ）させてＨ７－７６７（配列番号４１２～４１３、４１５～４２３、５３２）とし、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡとＨ７－７６７の両者のｈＰＤ１との結合を試験した（表２０）。EC_{50}値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定濃度全体の幾何平均蛍光強度（ｇＭＦＩ）から計算した。
【０２２１】
抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の製造により、ｈＰＤ１との結合を減少せず、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、依然としてヒトＰＤ１を発現するJurkat細胞と結合できた。ｈＩＬ２部分が減弱されていない各抗ｈＰＤ１抗体と比較した、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のEC_{50}の計算値を、表２０にまとめる。
【０２２２】

【表２０】

表２０　フローサイトメトリーによる抗hPD-1－減弱hIL-2融合タンパク質とhPD-1発現Jurkat細胞株の結合（EC_{50}）

抗hPD-1抗体	EC_{50} (nM)	対応する抗hPD-1－hIL-2融合タンパク質	EC_{50} (nM)
抗hPD-1 #1	0.3586	抗hPD-1 #1-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	0.5318
C51E6-5-hIgG4	2.048	C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	1.587
OMC.1.B6-hIgG4	7.422	OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	5.635
OMC.2.C6-hIgG4	11.52	OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	16.32
OMC.1.D6-hIgG4	15.96	OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	8.87
A2-hIgG4	5.968	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	10.67
D12-hIgG4	9.674	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	17.09
G12-hIgG4	5.36	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	7.578
2H7-hIgG4	0.2769	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0.1946
H7-632-hIgG1-LAGA	0.115	H7-767	0.218

【０２２３】

抗ｈＰＤ１抗体への減弱されたｈＩＬ２部分の付加は、減弱されたｈＩＬ２部分が存在しない抗ｈＰＤ１抗体と比較して、抗ｈＰＤ１－ｈＩＬ２融合タンパク質とJurkat＋ｈＰＤ１細胞との結合のＥＣ５０の増加が２倍未満であることが示すように、ヒトＰＤ１への結合を妨げなかった。

【０２２４】

実施例１０　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、抗ｈＰＤ１　＃１及び抗ｈＰＤ１　＃２抗体の存在下でｈＰＤ１と結合する

抗ｈＰＤ１　＃１及び抗ｈＰＤ１　＃２の存在下における、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融

合タンパク質とｈＰＤ１受容体との結合を、一般的方法のプロトコルＢ及び実施例７で説明するように試験した。飽和濃度の抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の存在下での、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７ＡとｈＰＤ１の結合を調べる逆の実験も行った。この形式では、ｈＰＤ１を発現するＪurkat細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液中、１ウェル当たり１００，０００細胞で播種し、抗ヒトＦｃγＲブロッキング試薬（Miltenyi）を用いて４℃で１０分間ブロッキングし、洗浄した。抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ａ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｈ７－７６７、及びアイソタイプ対照抗ＤＮａｓｅ　１Ｈ３－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）を１００μＬのＦＡＣＳ緩衝液で最終濃度２８０ｎＭに希釈し、ｈＰＤ１細胞を発現するJurkat細胞と氷上で１時間インキュベートした。細胞を洗浄し、最大濃度５０ｎＭから開始する抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの６倍連続滴定物を含むＦＡＣＳ緩衝液に、氷上で１時間、再懸濁した。細胞を洗浄し、フィコエリスリン結合抗マウスＩｇＧ軽鎖κモノクローナル抗体の１：１００希釈に、氷上で４５分間、再懸濁した。細胞を再度洗浄し、Sytox Green（Thermo Fisher）の１：１０００希釈を含むＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。フローサイトメトリー分析をBD FACS Canto II（BD Biosciences）を使用して行い、ｇＭＦＩを、FlowJoソフトウェアバージョン10で計算した。ＥＣ$_{50}$を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたるフィコエリスリンのｇＭＦＩから計算した。

【０２２５】

抗ｈＰＤ１抗体２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４及びＡ２－ｈＩｇＧ４への減弱させたｈＩＬ２の付加は、実施例７に記載の結果と同様、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下における、抗ｈＰＤ１タンパク質のヒトＰＤ１と結合する能力を減少させなかった（図１６Ｂ～図１６Ｄ）。この競合アッセイでは、Ｈ７－７６７についても試験を行い、図１３Ｂは、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下で、Ｈ７－７６７がｈＰＤ１受容体に結合し続けることを示す。対照的に、陽性対照抗ｈＰＤ１　＃１の結合は、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａの存在下で大幅に減少した（図１６Ａ、図１３Ａ）。

【０２２６】

逆競合アッセイでは、飽和濃度（２８０ｎＭ）の抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）又はＡ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）の存在下でも、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（図６Ａ）及び抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（図６Ｂ）は、Jurkat細胞上のｈＰＤ１と結合できることを、図６Ａ及び図６Ｂは示す。抗ｈＰＤ１融合タンパク質に曝露する前の飽和濃度の抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の結合曲線は、抗ｈＰＤ１　＃１－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（競合なし）又は抗ｈＰＤ１　＃２－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（競合なし）の結合曲線と重なった。結合曲線は、ｈＰＤ１と結合しない飽和濃度の陰性対照の融合タンパク質１Ｈ３－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）も重なった。

【０２２７】

実施例１１　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、組換え発現されたカニクイザルＰＤ１に結合する

抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とカニクイザルＰＤ１への結合を、カニクイザルＰＤ１が組換え発現するように一過性にトランスフェクトされたＳＶ４０ラージＴ細胞抗原を発現するヒト胎性腎臓２９３細胞株（ＨＥＫ-２９３Ｔ）を使用して、フローサイトメトリーにより試験した。各トランスフェクション反応では、２００万個のＨＥＫ-

２９３Ｔ細胞に、ヒトインフルエンザヘマグルチニンのタグが付与されたカニクイザルＰＤ１細胞外ドメインとハイグロマイシン耐性をコードする配列を含む哺乳動物ベクターであるｐＣＭＶ６－ｈｙｇｒｏ－ＨＡ－ｃｙｎｏ－ＰＤ１（１－１８５）（配列番号４４８）２μｇをトランスフェクトした。トランスフェクションはエレクトロポレーションによって行った。トランスフェクトした細胞をヒトＦｃγＲブロッキング試薬でブロックし、滴定量の抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質で染色した。さらに、フィコエリトリン結合抗ヘマグルチニンクローン１５Ｂ１２を細胞に加えてトランスフェクトした細胞を染色し、アロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃ二次クローンＨＰ６０１７（BioLegend Cat# 409306）を細胞に加えて結合した抗体を染色した。細胞をBD Canto IIで分析し、FlowJoソフトウェアバージョン10を使用して、生きたトランスフェクトされた（ヘマグルチニン陽性）細胞をゲーティングし、アロフィコシアニンのｇＭＦＩを計算した。ＥＣ$_{50}$値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたるｇＭＦＩから計算した。

【０２２８】

抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、ヒトＰＤ１を発現するJurkat Ｔ細胞で見られる結合プロファイルと同様の方法で、カニクイザルＰＤ１を発現するＨＥＫ-２９３Ｔ細胞に結合した（図１７）。カニクイザルＰＤ１発現ＨＥＫ-２９３Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）では５ｎＭ、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）では６ｎＭ、Ａ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）では１１ｎＭであった。コンパレータである抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質としてフォーマットされた抗ｈＰＤ１ ＃１及び抗ｈＰＤ１ ＃２も、それぞれ９ｎＭ及び２ｎＭのＥＣ$_{50}$値でカニクイザルＰＤ１に結合し、抗ｈＰＤ１抗体に減弱されたｈＩＬ２部分を付加してもカニクイザルＰＤ１への結合は妨げなられかったことが示唆された。

【０２２９】

実施例１２　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、活性化された初代ヒト及びカニクイザルＰＤ１に結合する

ｈＰＤ１を発現する活性化された初代Ｔ細胞と、抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の結合を、フローサイトメトリーで検査した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４又はＡ２－ｈＩｇＧ４が天然状態のｈＰＤ１と結合するか否かを試験するために、凍結保存したヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を解凍し、５０ｎｇ／ｍＬのホルボール12-ミリステート13-アセテート（ＰＭＡ）と１μｇ／ｍＬのイオノマイシンで活性化して、ｈＰＤ１受容体をアップレギュレーションした。活性化ＰＢＭＣを収集し、ヒトＦｃγＲブロッキング試薬（Miltenyi）の１：５０希釈を用いて４℃で１０分間ブロッキングし、滴定濃度の抗ｈＰＤ１抗体である２Ｈ７－ｈＩｇＧ４、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４、Ａ２－ｈＩｇＧ４、抗ｈＰＤ１ ＃１及びアイソタイプ対照で染色した。次いで、細胞をアロフィコシアニン結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃの１：２０希釈で染色して、結合した抗体を検出した。免疫サブセットを区別するために、抗ヒトＣＤ３、抗ＣＤ４及び抗ＣＤ８抗体を含む表面マーカーのカクテルを使用した。さらに、ｈＰＤ１、ｈＣＤ２５、ｈＣＤ１２２及びｈＣＤ１３２の発現について、試料を試験した。細胞をBD Fortessa（BD Biosciences）で分析し、FlowJoソフトウェアバージョン10を使用してＴ細胞サブセットをゲーティングし、次いでアロフィコシアニンのｇＭＦＩを計算した。ＥＣ$_{50}$値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたるｇＭＦＩから計算した。抗ｈＰＤ１－ｈＩＬ２融合タンパク質の結合を試験するために、凍結保存したＣＤ３＋Ｔ細胞をＰＭＡ／イオノマイシンで活性化し、フローサイトメトリー結合をこれまでの説明と同様に実施した。

【０２３０】

ヒトＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とカニクイザル活性化Ｔ細胞との結合も、フローサイトメトリーで試験した。カニクイザルのＰＢＭＣを、０．０８１μＭのＰＭＡと１．３４μＭのイオノマイシンの混合物で活性化した。２４時間後、カニクイザル交

差反応マーカーを用いたことを除き、上記ヒトＰＤ１初代細胞との結合と同じ手順で、細胞を染色した。FlowJoソフトウェアバージョン10を用いて、生きたＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞又はＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞をゲートし、次いで、アロフィコシアニンのｇＭＦＩを計算した。ＥＣ$_{50}$値を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、滴定した濃度にわたる抗ｈＰＤ１抗体又はｈＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｇＭＦＩから計算した。

【０２３１】

試験を行った一部のバリアントにおいて、減弱されたｈＩＬ２は、Ｏ結合グリコシル化部位を除去するＴ３Ａ置換、及び、遊離のシステイン残基を置換するＣ１２５Ａ置換も含んだ。

【０２３２】

ＰＭＡ及びイオノマイシンによる活性化後、ＣＤ４＋Ｔ細胞の４０～５０％がＰＤ１＋であり、ＣＤ８＋Ｔ細胞の３０～４０％がＰＤ１＋であった（データは示していない）。フローサイトメトリーによるヒト活性化ＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$の計算値は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４で０．１～０．７ｎＭ、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４で１２ｎＭ、Ａ２－ｈＩｇＧ４で３０ｎＭ、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で０．０４ｎＭであった。ヒト活性化ＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４で０．１～０．８ｎＭ、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４で１６ｎＭ、Ａ２－ｈＩｇＧ４で２２ｎＭ、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で０．０３ｎＭであった。Ｈ７－７６７とヒト活性化ＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は０．１９ｎＭ、ヒト活性化ＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞で０．１２ｎＭであった。カニクイザル活性化ＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４で０．０９ｎＭ、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で０．０４ｎＭであった。カニクイザル活性化ＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４で０．０８ｎＭ、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）で０．０３ｎＭであった。Ｈ７－７６７とカニクイザル活性化ＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞との結合のＥＣ$_{50}$は０．２６ｎＭ、カニクイザル活性化ＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞で０．２４ｎＭであった。このデータは、ｈＰＤ１抗体を抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質に変換した場合、活性化されたｈＰＤ１との結合のＥＣ$_{50}$の計算値が、ｈＰＤ１に結合する裸のｈＰＤ１抗体のＥＣ$_{50}$の計算値と同程度であることを示した。

【０２３３】

Ｈ７－７６７及びＨ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ抗ＰＤ１裸の抗体と初代未活性化ヒトＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞との結合を、フローサイトメトリーで試験した。凍結ヒトＣＤ３＋Ｔ細胞を解凍し、これまでに説明したようにフローサイトメトリーを行った。Ｈ７－７６７及びＨ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ抗ＰＤ１裸の抗体の両者は、ヒト未活性化ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞とは結合しなかった（データは示していない）。

【０２３４】

実施例１３　抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質と組換えヒト又はカニクイザルＰＤ１との結合の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）による定量

ハイスループットSPR Carterra（登録商標）LSA（商標）を用いて表面プラズモン共鳴結合分析を行い、抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の結合親和性を決定した。タンパク質を、０．０１％Tween（登録商標）20を含む１０ｍＭの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．５）で、２μｇ／ｍＬ又は１０μｇ／ｍＬに希釈し、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド／1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド（スルホ－ＮＨＳ／ＥＤＣ）カップリング化学を用いてＨＣ３０Ｍ（Carterra Bio）チップに結合させ、エタノールアミンでブロックした。非再生速度論的カップリング法により、市販の組換えＨｉｓタグ化ヒトＰＤ１及びＨｉｓタグ化カニクイザルＰＤ１（Acro Biosystems）への結合速度定数を決定した。

【０２３５】
抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、κ軽鎖フレームワークを有する修飾ヒトＩｇＧ１又は修飾ＩｇＧ４アイソタイプのいずれかで発現させた。Ｌ２３５Ｅ又はＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ、国際公開第1998/006248号に記載）（ＥＵナンバリングによる）置換をＦｃ領域に導入して、免疫グロブリン成分のエフェクター機能を妨げた。
【０２３６】
様々な抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質と組換えヒト又はカニクイザルＰＤ１タンパク質の結合の結合定数（k_a）、解離定数（k_d）及び平衡定数（K_D）を、滴定曲線及びCarterra Kineticsソフトウェアから決定した。生成した最大可能ＳＰＲ（R_{max}）及び残留標準偏差（Ｒｅｓ ＳＤ）も計算した。速度定数スクリーニングの結果を表２１にまとめ、抗ｈＰＤ１抗体への減弱されたｈＩＬ２部分の付加は、ヒトＰＤ１又はカニクイザルＰＤ１抗原とＰＤ１抗体の結合を調節しなかったことが示された。別の実験では、ＳＰＲで測定した定常状態の平衡解離定数（K_D）は、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ（配列番号４１４及び４１５）で１．２３×１０$^{-9}$Ｍ、Ｈ７－７６７で１．９３×１０$^{-9}$Ｍであった。
【０２３７】

【表２１－１】

表21　抗hPD-1及び抗hPD-1－hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質と組換えヒトPD-1及びｶﾆｸｲｻﾞﾙPD-1のハイスループットSPR Carterra LSAによる結合速度定数

		速度定数のまとめ									
		ヒトPD-1					カニクイザルPD-1				
	名称	k_a (M-1 s-1)	k_d (s-1)	K_D (M)	Rmax	Res SD	k_a (M-1 s-1)	k_d (s-1)	K_D (M)	Rmax	Res SD
抗hPD-1抗体	2H7-hIgG4-LE	2.60E+05	8.20E-04	3.10E-09	146	8.5	1.40E+05	1.00E-03	7.10E-09	186	6.5
	2H7-hIgG4-LAGA	1.70E+05	9.10E-04	5.30E-09	258	13	9.10E+04	1.10E-03	1.20E-08	295	11
	Abz1mod-hIgG4	1.40E+05	6.00E-05	4.26E-10	123	8.1	1.70E+05	6.20E-04	3.70E-09	183	10
	A2-hIgG4	3.70E+04	1.30E-03	3.60E-08	341	7.8	6.80E+04	4.00E-02	5.89E-07	238	4.8
	OMC.1.B6-hIgG4	7.70E+04	4.00E-03	5.20E-08	241	6.8	8.80E+04	4.40E-03	5.10E-08	262	5.5
	OMC.2.C6-hIgG4	5.70E+04	6.60E-04	1.20E-08	229	8.7	5.50E+04	7.40E-04	1.30E-08	268	8.9
	OMC.1.D6-hIgG4	4.10E+04	1.70E-03	4.20E-08	263	5.1	5.80E+04	4.00E-02	6.94E-07	182	4
	OMC476pH7-hIgG4	6.00E+04	1.10E-03	1.80E-08	225	8.9	7.80E+04	1.70E-02	2.21E-07	254	2.8
	OMC476pB11-hIgG4	5.00E+04	1.50E-03	3.00E-08	221	7	8.00E+04	2.60E-02	3.21E-07	204	2.7
	OMC476pG10-hIgG4	9.30E+04	4.10E-03	4.40E-08	256	4.9	1.20E+05	6.00E-02	4.87E-07	188	4.9
	OMC476pH10-hIgG4	1.00E+05	6.50E-03	6.40E-08	63	1.8	1.20E+05	5.90E-02	4.80E-07	81	3.8
	OMC476pE4-hIgG4	7.90E+04	8.80E-04	1.10E-08	216	9.6	1.00E+05	3.50E-02	3.31E-07	204	6.3
	D12-hIgG4	5.70E+04	4.60E-04	8.10E-09	234	9.9	5.90E+04	1.60E-02	2.72E-07	297	2.4
	G12-hIgG4	5.30E+04	2.60E-03	5.00E-08	477	8.5	8.60E+04	6.50E-02	7.54E-07	327	7.8
	EH12.2H7-mIgG1*	1.10E+05	2.20E-03	1.90E-08	309	5.2	8.60E+04	7.30E-03	8.50E-08	307	4.2
	J105-mIgG1*	6.20E+04	5.30E-03	8.60E-08	186	2.8	5.00E+04	6.60E-02	1.30E-09	92	1.2
	MIH4-mIgG1*	1.30E+05	1.40E-03	1.00E-08	117	3.8	1.30E+05	1.20E-01	8.91E-07	61	1.8
	J110-hIgG1	1.00E+05	1.00E-03	1.00E-08	346	15	4.10E+04	5.00E-02	1.20E-09	228	8.2
	ｵﾌﾞｼﾞｰﾎﾞ(登録商標)(ニボルマブ)	1.70E+05	1.70E-03	1.00E-08	55	2.6	1.50E+05	9.50E-04	6.40E-09	75	3.2
	ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ(登録商標)(ペムブロリズマブ)	2.90E+05	1.30E-03	4.50E-09	19	2.6	7.00E+05	4.00E-04	5.75E-07	53	3.7

【０２３８】

【表２１－２】

抗hPD1抗体－減弱hIL2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質											
2H7-hIgG1-LAGA-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1.50E+05	8.30E-04	5.40E-09	420	28	8.80E+04	9.70E-04	1.10E-08	502	21
2H7-hIgG4-LE-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1.90E+05	8.10E-04	4.30E-09	374	17	9.00E+04	1.00E-03	1.10E-08	449	15
2H7-hIgG4-LAGA-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1.70E+05	8.20E-04	4.80E-09	359	22	9.60E+04	9.80E-04	1.00E-08	429	17
2H7-hIgG1-LAGA-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1.80E+05	7.80E-04	4.30E-09	417	25	9.10E+04	9.70E-04	1.10E-08	505	19
hIgG4-LE-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1.90E+05	8.80E-04	4.70E-09	380	19	9.50E+04	1.10E-03	1.20E-08	429	17
2H7-hIgG4-LAGA-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2.20E+05	8.20E-04	3.70E-09	355	17	1.00E+05	1.10E-03	1.10E-08	418	16
2H7-hIgG1-LAGA-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1.30E+05	8.10E-04	6.20E-09	458	29	7.60E+04	1.00E-03	1.30E-08	532	23
2H7-hIgG4-LE-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2.00E+05	9.40E-04	4.70E-09	232	13	1.30E+05	1.10E-03	8.20E-09	262	10
2H7 hIgG4LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1.70E+05	7.30E-04	4.40E-09	400	20	8.10E+04	1.00E-03	1.30E-08	482	20

* 市販品、配列は不明

【０２３９】

実施例１４　ＰＤ１との結合について、抗ｈＰＤ１抗体及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質と、抗ｈＰＤ１　＃１及び抗ｈＰＤ１　＃２が競合するか否かの表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）による決定

サンドイッチ法を用い、抗ｈＰＤ１及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の相互の競合についてアッセイした。抗体及び対応する抗体－ＩＬ２サイトカイン融合タンパク質を、実施例１３で説明したアミンカップリング化学を使用して、ＨＣ３０Ｍチップに固定化した。実施例１３に記載した速度定数の分析に続き、８０ｎＭのヒトＰＤ１（Acro Biosystems, Cat # PD-1-H5221-100ug）をアレイ全体に注入した。競合する抗

ｈＰＤ１及び抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質（分析種）を３０μｇ／ｍＬに希釈し、続いてアレイに注入し、ＳＰＲで結合パラメーターを評価した。全ての抗ｈＰＤ１及び抗ｈＰＤ１－ｈＩＬ２融合タンパク質の評価を、２回行った。試験を行った一部のバリアントは、免疫グロブリンのエフェクター機能を妨げるＬ２３５Ｅ又はＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ）置換を有する修飾ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４κ軽鎖フレームワークを有していた。

【０２４０】

抗ｈＰＤ１又は抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のペアのスクリーニングにより、表２２に示すように、２つのビンを区別できた。群１の抗体及び融合タンパク質は、群２の全ての抗体及び融合タンパク質の存在下でｈＰＤ１と結合できたが、同じ群の全てのメンバーと競合した。群２の抗体及び融合タンパク質は、群１の全ての抗体及び融合タンパク質の存在下でｈＰＤ１と結合できたが、同じ群の全てのメンバーと競合した。表２２の群１に列挙した抗ｈＰＤ１はいずれも、キイトルーダ（登録商標）及びオプジーボ（登録商標）とは競合しなかった。

【０２４１】

【表２２】

表22 SPRによる抗hPD-1及び抗hPD-1－減弱hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質のﾋﾞﾆﾝｸﾞｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞからの群1及び群2

群1	群2
Abz1mod-hIgG4	ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ（登録商標）
OMC.1.B6-hIgG4	ｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ（登録商標）
OMC.1.D6-hIgG4	抗hPD-1 ｸﾛｰﾝEH12.2H7-mIgG1*
OMC.2.C6-hIgG4	抗hPD-1 ｸﾛｰﾝJ105-mIgG1*
OMC476pE4-hIgG4	
OMC476pH7-hIgG4	
OMC476pB11-hIgG4	
OMC476pH10-hIgG4	
OMC476pG10-hIgG4	
A2-hIgG4	
D12-hIgG4	
G12-hIgG4	
2H7-hIgG4-LE	
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	
抗PD-1 ｸﾛｰﾝMIH4 mIgG1	
抗PD-1 ｸﾛｰﾝJ110 hIgG1	

* 市販品、配列は不明

【０２４２】

実施例１５　抗ｈＰＤ１　＃１及び抗ｈＰＤ１　＃２の存在下における抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＰＤ１に対する拮抗作用

抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＰＤ１に対する拮抗作用を試験した。抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の特性評価を、一般的方法のプロトコルＣに従って行った。図７にその結果を示す。ＰＤ１アンタゴニストであるキイトルーダ（登録商標）又はオプジーボ（登録商標）と比較して、２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）、Ｃ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ

）及びＡ２－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）は、発光のレベルが低いことから、ヒトＰＤ１に対して非アンタゴニストである。Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ及びＨ７－７６７のアンタゴニスト活性も、一般的方法のプロトコルＣで説明するように試験した。図１５は、Ｈ７－６３２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ及びＨ７－７６７が、ｈＰＤＬ１（配列番号５８４）とｈＰＤ１受容体の相互作用を阻止しないことを示している。

【０２４３】

一般的方法のプロトコルＣで説明した細胞ベースの共培養アッセイによる競合アッセイのために、いくつかの修飾を行った。抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の試料を、固定濃度４００ｎＭに希釈し、その２０μＬを、滴定された抗ｈＰＤ１　＃１又は抗ｈＰＤ１　＃２の２０μＬに加えた。４０μＬの混合物をＣＨＯ細胞に加えた。４０μＬのＪｕｒｋａｔ　ＰＤ１エフェクター細胞を、ＣＨＯ細胞と抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の混合物の上に重ねた。この競合アッセイでは、最終濃度１００ｎＭの飽和した抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、滴定された抗ｈＰＤ１　＃１又は抗ｈＰＤ１　＃２と組み合わせて試験した。アッセイの残りは、一般的方法のプロトコルＣで説明したように行った。図１８Ａ及び図１８Ｂは、１００ｎＭの抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の添加が、ｈＰＤＬ１（配列番号５８４）と滴定された抗ｈＰＤ１　＃１の結合の阻止と競合しなかったことを示す。抗ｈＰＤ１　＃１の用量滴定曲線は、競合抗体が存在しない曲線と変化せず、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の存在は、高濃度であっても抗ｈＰＤ１　＃１の機能と競合しないことが示唆された。１００ｎＭの２Ｈ７－ｈＩｇＧ４－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）及び１００ｎＭのＣ５１Ｅ６－５－ｈＩｇＧ４－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ）の存在下では、高濃度の抗ｈＰＤ１　＃２で、抗ｈＰＤ１　＃２の発光（ＲＬＵ）が３５％の減少した（図１８Ｂ）が、標準偏差の値から、この減少が有意か否かは不明である。

【０２４４】

逆の実験では、抗ｈＰＤ１　＃１又は抗ｈＰＤ１　＃２を濃度４００ｎＭに希釈し、その２０μＬを、滴定された抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の２０μＬと組み合わせた。抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を連続滴定し、４０μＬの混合物をＣＨＯ細胞に加え、次いで４０μＬのJurkat ＰＤ１エフェクター細胞の上に重ねた。アッセイの残りは、一般的方法のプロトコルＣで説明したように行った。図１８Ｃ及び図１８Ｄは、１００ｎＭの抗ｈＰＤ１　＃１（図１８Ｃ）又は１００ｎＭの抗ｈＰＤ１　＃２（図１８Ｄ）の添加が、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のアンタゴニストとしての能力を損なわないことを示す。１８，０００相対発光単位（ＲＬＵ）を超える平坦な曲線は、アンタゴニスト活性に対する競合がなく、試験を行った抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、抗ｈＰＤ１　＃１又は抗ｈＰＤ１　＃２の存在下であっても、アンタゴニスト機能を発揮できたことを示した。

【０２４５】

実施例１６　細胞ベースの増殖アッセイを用いた抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の高親和性及び中親和性ｈＩＬ２受容体に対する減弱の試験

一般的方法のプロトコルＥで説明するＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株での細胞増殖アッセイを用いて、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のｈＩＬ２活性の減弱のレベルを評価した。対照となる融合タンパク質には、ｈＩＬ２と直接融合したヒトＩｇＧ４若しくはヒトＩｇＧ１骨格を有する、又は非標的減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の効果を示すためのリンカー（配列番号３５５）を有する、抗ＤＮａｓｅ　Ｉ抗体（１Ｈ３と命名）を組み込んだ融合タンパク質が含まれていた。これらの構築物のｈＩＬ２配列は、実施例２で説明した減弱されたｈＩＬ２活性の置換が含まれていた。完全、部分又は非アゴニストＩＬ２活性（不活性）も、実施例３と同様に評価した。試験を行った一部のバリアントは、κ軽鎖を有する修飾ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４アイソタイプで発現され、免疫グロブリンのエフェクター機能を妨げるためのＦｃ領域における追加のＬ２３５Ｅ又はＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ）置換を伴った。一部の抗体－サイトカイン融合タンパ

ク質では、ｈＩＬ２サイトカインは、軽鎖のＣ末端で融合した（ＬＣ融合）。

【０２４６】

相対発光単位（ＲＬＵ）から各抗体－サイトカイン融合タンパク質のＥＣ$_{50}$を、決定し、組換えヒトＩＬ２（ｒｈＩＬ２）と比較したＥＣ$_{50}$の倍数変化を計算した。ｒｈＩＬ２からの倍数変化とアゴニスト活性を表２３にまとめる。アゴニスト活性は、抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とｒｈＩＬ２の最大発光の比較により、完全、部分又は不活性と判定した。ｒｈＩＬ２として最大発光に達した抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の用量滴定曲線は、完全な活性を有するバリアントとみなされた。部分活性は、ｒｈＩＬ２の最大発光を１００％として、完全活性に対する割合として計算した。最高濃度１２００ｎＭにおける最大ＲＬＵが、ｒｈＩＬ２最大ＲＬＵの１０％未満である抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、アゴニスト活性がない又は不活性とみなした。一部のバリアントについては、表２３の^{a}で注釈しているように、最大発光に達しなかったため、ＥＣ$_{50}$値のみを推定した。

【０２４７】

【表２３－１】

表23 NK-92（高親和性IL-2R）及びTF1+IL-2Rβ（中親和性IL-2R）細胞株における抗体－減弱hIL2融合タンパク質のrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾆｽﾄ活性

	バリアント	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	ｱｺﾆｽﾄ活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化 (TF1+IL-2Rβ)	ｱｺﾆｽﾄ活性 (TF1+IL-2Rβ)
非標的抗体－減弱hIL-2融合ﾀﾝﾊﾟｸ質	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT)	0 [a]	完全	0 - 1	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT)	0 [a]	完全	0 - 1	完全
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT) LC 融合	0 [a]	完全	24	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT) LC 融合	0 [a]	完全	2	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20Y)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20Y)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、60%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
	1H3-hIgG1-df-hIL-2 (D20Y)	8539 [a]	部分、90%	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38P)	>10,000 [a]	部分、80%	4132 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38S)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、90%	9225 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38D)	118 [a]	部分、90%	8591 [a]	部分、90%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38Q/E95A)	153	完全	5738 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/F42H/E95A)	>10,000 [a]	完全	1368 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	190	完全	437	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	377 [a]	完全	296	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	794 [a]	完全	393	完全
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	868 [a]	部分、90% - 完全	>10,000 [a]	部分、70% - 完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	177 [a]	部分、60 - 80%	>10,000 [a]	部分、70% - 完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、40%	>10,000	部分、70%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	>10,000 [a]	部分、20%	6436	部分、40%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、20%	>10,000	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	250 - 372	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	392	部分、80%	186	部分、60%

【０２４８】

【表２３－２】

	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	2346 [a]	部分、80%	2157 [a]	部分、60%
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) LC 融合	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) LC 融合	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	不活性	2155 [a]	部分、30%
	1H3-hIgG1-L6-hIL2 (H16A)	0	完全	0 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL2 (F42A)	0	完全	0 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL2 (H16A/F42A)	1	完全	0 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	811 [a]	部分、20 - 90%	>10,000 [a]	部分、60 - 80%
	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、20%	>10,000 [a]	部分、40%
	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	>10,000 [a]	部分、20%	>10,000 [a]	部分、50%
	OMC476pB11-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、70%	36	完全
	OMC476pE4-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、70%	1619	完全
	OMC476pG10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	>10,000 [a]	部分、70%	NC [a]	不活性
	OMC476pH10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	ｸﾞﾗﾌ上で>10,000、NC [a]	部分、70%	3563 [a]	部分、80%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42A)	284	完全	4323 [a]	部分、80%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42S)	3542	完全	4052 [a]	部分、90%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20S/R38E)	NT	NT	7035 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42A/N88R)	6423	完全	3757 [a]	部分、90%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42I/I92D)	9543	完全	5611 [a]	部分、90%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42Q/I92D)	8572	完全	3363 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42T/I92D)	2175	完全	5649 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42W/I92D)	1239	完全	4409 [a]	部分、50%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/D84K)	160 - 1503	完全	1158 - 1716	部分、90%
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/I92K)	252 - 977	完全	864 - 1655	部分、80% - 完全
	C51E6-5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	4317	部分、70%	>10,000 [a]	部分、60%
	C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	>10,000 [a]	部分、80%
	C51E6-5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	4326	部分、80%	>10,000 [a]	部分、70%

【０２４９】

【表２３－３】

抗hPD1－減弱hIL2融合タンパク質					
C51E6-5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	4336	部分、60%	グラフ上で>10,000、NC [a]	部分、60%
OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	8460 [a]	部分、70%
OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	>10,000 [a]	部分、70%
OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	>10,000 [a]	部分、70%
2A3.H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	6603 [a]	部分、60%
1H9-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	9769 [a]	部分、90%
1D5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	NT	NT	7420 [a]	部分、80%
1D5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	NT	NT	NC [a]	不活性
1D5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	NT	NT	NC [a]	部分、20%
2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	4839 [a]	完全	2057 [a]	完全
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	7727 [a]	完全	6729 [a]	部分、80%
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	>10,000 [a]	完全	3428 [a]	部分、50 - 60%
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	707 - 7206 [a]	完全	>10,000 [a]	部分、60% - 完全
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	>10,000	完全	>10,000 [a]	部分、50 - 60%
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	>10,000	完全	7480 [a]	部分、40 - 50%
H7-767	>10,000 [a]	部分、完全	>10,000 [a]	完全
2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1500	部分、90%	140 [a]	完全
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1268	部分、90%	517 [a]	完全
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2157 - 4035	部分、90% - 完全	774 - 1650 [a]	完全
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1602	部分、90%	>10,000 [a]	完全
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1675 - 5096	部分、90%	1281 - 2842 [a]	完全
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1596 - 5689	部分、90% - 完全	1203 - 3515 [a]	部分、60 - 80%
2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	370	完全	160	完全
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	319	完全	656	完全
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	406 - 1280	完全	514 - 1569 [a]	完全
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	520	完全	789 – 926	部分、80% - 完全
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	610 - 1675	完全	474 - 2080 [a]	完全
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	827 - 2888	完全	737 - 2845 [a]	部分、70% - 完全
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/D20S/R38E/C125A)	6689	完全	9711 [a]	部分、70%
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/D84F/C125A)	6199	完全	3915	完全

【０２５０】

【表２３－４】

	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92R/C125A)	75	完全	89	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92E/C125A)	118	完全	53	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92S/C125A)	9	完全	30	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92D/C125A)	2717	完全	3396 [a]	部分、80%
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/H16E/R38E/C125A)	126	完全	122	完全

NT = 試験せず
NC = GraphPad Prism 7では計算せず
a = 完全なｼﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２５１】

実施例１７　中親和性ｈＩＬ２受容体とｈＰＤ１を発現する細胞株における抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のＩＬ２活性の回復

抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質を、ｈＰＤ１を発現する標的細胞株を用いて、ｈＩＬ２活性の回復を評価した。簡潔に説明すると、一般的方法のプロトコルＤで説明するＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株を、レンチウイルス形質導入によって修飾し、ｈＰＤ１受容体（配列番号５８０）を発現させた。ブリリアントブルー５１５結合ｈＰＤ１抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃａｔ#５６５９３６）を用いるフローサイトメトリーにより、ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞を発現するｈＰＤ１を検出した。ｈＰＤ１発現が低い細胞（ブリリアントブル

ー５１５蛍光体で強度が１０^{3}未満）を選別した。プールを更に２回選別して、活性化された初代細胞のｈＰＤ１発現レベルに近い細胞を収集した。この細胞株（ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ＋ｈＰＤ１）を増殖させ、細胞ベースの増殖アッセイ用にアリコートで凍結した。増殖アッセイを、一般的方法のプロトコルＥで説明するように、３日間のインキュベーション期間で行った。試験を行った一部のバリアントは、免疫グロブリンのエフェクター機能を妨げるＬ２３５Ｅ又はＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ（ＬＡＧＡ）置換を有する修飾ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４κ軽鎖フレームワークを有していた。

【０２５２】

標的ＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ＋ｈＰＤ１細胞株での増殖アッセイの結果を表２４にまとめる。アゴニスト活性は、抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質とｒｈＩＬ２の最大発光の比較により、完全、部分又は不活性と判定した。ｒｈＩＬ２として最大発光に達した抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の用量滴定曲線は、完全な活性を有するバリアントとみなされた。部分活性は、ｒｈＩＬ２の最大発光を１００％として、完全活性に対する割合として計算した。最高濃度１２００ｎＭにおける最大ＲＬＵが、ｒｈＩＬ２最大ＲＬＵの１０％未満である抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、アゴニスト活性がない又は不活性とみなした。一部のバリアントでは、完全な曲線に達しなかったため、ＥＣ$_{50}$値のみを推定した。減弱されたｈＩＬ２を有する抗ｈＰＤ１－ｈＩＬ２融合タンパク質の多くの例では、標的細胞株でｈＩＬ２活性が回復したが、非標的抗体対照（１Ｈ３と表記）ではｈＩＬ２活性は回復しなかった。完全な回復は、ｒｈＩＬ２からの倍数変化が０又は１に減少することで示された。

【０２５３】

【表２４－１】

表24　TF1+IL-2Rβ+hPD-1細胞株（中親和性IL-2Rを有するヒトPD-1発現細胞株）における抗体－hIL-2融合タンパク質のrhIL-2からの倍数変化とアゴニスト活性

	バリアント	rhIL-2からの倍数減少 (TF1+ IL-2Rβ+ hPD-1)	アゴニスト活性 (TF1+IL-2Rβ+ hPD-1)
非標的抗体－減弱hIL-2融合タンパク質	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT)	1	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT)	1	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20Y)	NC [a]	不活性
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20Y)	NC [a]	不活性
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38P)	3074 [a]	部分、80%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38S)	4482 [a]	部分、80%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38D)	2964 [a]	部分、60%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38Q/E95A)	3538 [a]	部分、80%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/F42H/E95A)	657 [a]	部分、70%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	1428 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	1887 [a]	完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	2024 [a]	完全
	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	307 - 3628 [a]	部分、70% - 完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	4883 - 5226	部分、70% - 完全
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	9167 [a]	部分、80%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	4714	部分、60%
	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	4626	部分、60%
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	297	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	513	部分、80%
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	3342	部分、80%
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1081	部分、90%
	1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	6459	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16A)	4 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (F42A)	0 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (H16A/F42A)	2 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20T)	75 [a]	完全
	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/F42A/Y45A/L72G/C125A)	2 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0-1 [a]	完全
	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1 [a]	完全
	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1 [a]	完全
	OMC476pB11-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	完全
	OMC476pE4-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	2 [a]	完全
	OMC476pG10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	完全

【０２５４】

【表２４－２】

抗hPD1－hIL2融合タンパク質	OMC476pH10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42A)	2 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42S)	1 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20S/R38E)	0 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42A/N88R)	0 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42I/I92D)	9 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42Q/I92D)	5 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42T/I92D)	1 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42W/I92D)	4 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/D84K)	0 - 1 [a]	完全
	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/I92K)	0 - 1 [a]	完全
	C51E6-5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0 - 1 [a]	部分、70% - 完全
	C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	1 [a]	部分、90%
	C51E6-5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 [a]	完全
	C51E6-5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	0 [a]	完全
	OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	部分、60%
	OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	部分、90%
	OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	部分、60%
	2A3.H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	完全
	1H9-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	0 [a]	完全
	1D5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	0 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 - 4 [a]	完全
	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1 [a]	完全
	H7-767	0 - 1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	0 - 2 [a]	完全
	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	1 - 3 [a]	完全
	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 - 2 [a]	完全
	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 [a]	完全

【０２５５】

【表２４－３】

	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	1 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/D20S/R38E/C125A)	ｸﾞﾗﾌ上で減弱なし;NC [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/D84F/C125A)	0 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92R/C125A)	0 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92E/C125A)	2 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92S/C125A)	ｸﾞﾗﾌ上で減弱なし;NC [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92D/C125A)	0 [a]	完全
	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/H16E/R38E/C125A)	>10,000 [a]	完全

NC = GraphPad Prism 7では計算せず
a = 完全な4ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのﾛｼﾞｽﾃｨｯｸ曲線に達していないため、倍率変化は推定値

【０２５６】
実施例１８　in vivoマウス結腸腺癌（ＭＣ３８）モデルにおいてマウスＰＤＬ１を阻止する又は阻止しない、抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合代替タンパク質の評価
　がん治療薬のin vivoでの有効性を調査するために受け入れられている霊長類のモデルが存在しないので、抗ｍＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合代替タンパク質を製造し、同系マウス腫瘍モデルで試験した。このＭＣ３８結腸腺癌モデルは、免疫腫瘍治療薬の有効性の試験に日常的に使用されている。抗ＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質のin vivoでの効果を調査するために、ＲＭＰ１－１４（マウスＰＤＬ１の結合を阻止することが知られている）及びＲＭＰ１－３０（マウスＰＤＬ１非遮断薬として説明されている）と命名された抗マウスＰＤ１代替抗体を、マウスＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ重鎖のＣ末端で減弱されたｈＩＬ２に融合させ、ＭＣ３８結腸腺癌モデルで試験した。ｈＩＬ２部分には、ＩＬ２依存マウスＴリンパ芽球細胞系（ＣＴＬＬ-２）で試験され、マウスＩＬ２活性が減弱されることが示されたＦ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ及びＶ６９Ｒ置換が含まれた。ヒトＩＬ２は、同様の濃度でマウスＴ細胞の増殖を刺激できるが、ヒトＩＬ２依存細胞株に対する活性を減弱する同じ置換は、ＣＴＬＬ-２細胞株に対する活性は減弱しない（データは示していない）。そのため、Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ置換は、マウス細胞株で減弱されたＩＬ２活性を示したので、代替として前記置換をｈＩＬ２で使用した。抗マウスＰＤ１抗体ＲＭＰ１－１４及びＲＭＰ１－３０の重鎖及び軽鎖の可変領域の配列を含む配列（Matsumoto K et al., J Immunol. 2004 Feb 15;172(4):2530-41に記載）を、マウスＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａバックグラウンド上にフォーマットして、抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－１４ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（配列番号５６４及び５６６）及び抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－３０ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ（配列番号５６７及び５６８）も製造した。Ｎ２９７Ａ置換を有するマウスＩｇＧ２ｂアイソタイプは、Ｆｃ免疫エフェクター機能を妨げるＦｃアイソタイプのマウス等価物である。抗体－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質及び代替抗体を、標準的な技術で、製造し、発現させ、プロテインＡで精製した。
【０２５７】
　この腫瘍モデルマウスでは、１０週齢の雌C57BL/6NCrl（Charles River）マウスの右脇腹に５×１０^{5}個のＭＣ３８大腸がん細胞を注入した。腫瘍が８０～１２０mm^{3}に達した時点で、マウスをコホート（１０匹／群）に分類し、試験の１日目に処置を開始した。抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－１４ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ、抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－３０ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ、抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－１４ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）（配列番号５６５及び５６６）及び抗ｍＰＤ１ ＲＭＰ１－３０ ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）（配列番号５６８及び５６９）、並びに溶媒対照（リン酸緩衝生理食塩水）を、５ｍｇ／ｋｇで週２回、腹腔内に４週間投与した。腫瘍の大きさは、試験期

間中、式（$w^2 \times L$）／２（ｗ＝幅、Ｌ＝長さ）を用いて、週２回ノギスで測定した。試験のエンドポイントは、腫瘍体積が１０００mm^3に達する、又は５０日の生存のいずれか早い方とした。

【０２５８】

図８は、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ抗体単独の投与は、溶媒対照による処置と比較して大幅な有効性は得られなかったが、抗ＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質である抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）又は抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）の投与は、それぞれ、９０％及び１００％の完全な腫瘍退縮と関連していたことを示す。これらのデータは、抗ｍＰＤ１－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）融合タンパク質による抗腫瘍効果がＰＤ１チェックポイント阻害を必要とせず、その効果はｈＩＬ２活性に依存することを示す。さらに、このデータは、ＰＤ１発現Ｔ細胞に対する抗体による標的化が、ＭＣ３８腫瘍モデルにおける強力な抗腫瘍効果を促進するのに十分であることを示す。

【０２５９】

実施例１９　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合代替タンパク質は、in vivo結腸腺癌モデルマウスでエフェクターメモリーＣＤ８＋Ｔ細胞を増加させる

抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合代替タンパク質のin vivoでの作用機序を理解するために、実施例１８と同様のin vivo実験を行い、続いて、３回の投与後に、腫瘍、血液、脾臓及びリンパ節から得たＴ細胞集団のイムノフェノタイピングを行った。１０週齢の雌C57BL/6NCrlマウス（Charles River）の右脇腹に5×10^5個のマウスＭＣ３８結腸腺癌腫瘍細胞を皮下移植し、腫瘍の増殖をモニターした。腫瘍が１５０～２６０mm^3となった動物を、実験のために１群につき１０マウスで４群に分けた。移植から２１日経過後、１日、４日及び８日目に、溶媒対照では０．２ｍＬ／用量のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、５ｍｇ／ｋｇの抗ＫＬＨ－Ｃ３－ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）、５ｍｇ／ｋｇの抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ又は５ｍｇ／ｋｇの抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）を、動物の腹腔内に投与した。９日目に、全てのマウスから腫瘍、脾臓及び鼠径リンパ節を採取し、後のフローサイトメトリー分析のために単一の細胞懸濁液に加工した。

【０２６０】

図９Ａは、１日目の最初の投与から９日間の腫瘍体積（mm^3）の増殖をグラフにしたもので、各点は１０匹のマウスの平均を表す。８日目までに、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）は、他の処置群と比較して腫瘍体積が減少した。図９Ｂに各処置群の腫瘍における様々なＣＤ８$^+$Ｔ細胞サブセットの寄与をまとめ、ここで、表現型が$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD44^+CD127^+CD69^-CD103^-$はセントラルメモリーＴ細胞、$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD44^+CD127^+CD69^-CD103^-CD62L^-$はエフェクターメモリーＴ細胞、$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD44^+CD127^+CD69^+CD103^+$はレジデントメモリーＴ細胞、$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD44^+CD62L^-$は$CD44^-CD62L^-$Ｔ細胞、及び$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD44^-CD62L^+$はナイーブＴ細胞である。図９Ｂで薄い灰色部分の増加によって示されるように、他の処置群と比較して、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－３０　ｍＩｇＧ２ｂ－Ｎ２９７Ａ－Ｌ６－ｈＩＬ２（Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ）で処置したマウスでは、ＣＤ８$^+$エフェクターメモリーＴ細胞サブセットが増加した。これは、図９ＣのＭＣ３８切除腫瘍内の絶対数（細胞数／μＬ）でも示された。さらに、腫瘍内では、$CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-CD25^+FoxP3^+$マーカーの発現で特定される制御性Ｔ細胞の絶対数（細胞数／μＬ）が減少した。

【０２６１】

ＣＤ８$^{+}$エフェクターメモリーＴ細胞の増加と制御性Ｔ細胞の減少は、マウス及びヒトの両者における効果的な免疫療法と関係がある。

【０２６２】

実施例２０　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質は、ＮＣＧ－ＰＢＭＣモデルにおいてin vivoで活性である

ヒト免疫細胞の、機能的なＴ細胞、Ｂ細胞及びＮＫ細胞を欠くNOD-Prkdc^{em26Cd52}IL-2rg^{em26Cd22}/NjuCrl（ＮＣＧ）マウスへの移植は、ヒトＴ細胞を刺激すると仮定された治療薬の有効性を評価する貴重なツールとなっている。このモデルでは、治療薬がヒトＴ細胞を活性化すると、Ｔ細胞が増加し、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）が加速される。

【０２６３】

ヒト末梢血単核細胞（ｈＰＢＭＣ）移植のために、３人のドナーの移植速度定数とＴ細胞上のヒトＰＤ１及びヒトＩＬ２受容体の発現について、４週間評価した。３人のドナーのうち、ＧｖＨＤの中間ウィンドウで最も多くのＴ細胞を誘導したドナーを選択した。１．５×１０^{7}のｈＰＢＭＣをＮＣＧマウスに静脈内投与し、各群８～１６匹の８群に分けた。７日、１０日及び１４日目に、マウスに２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号４７１、４２５）（２．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇ）、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号５４６、３７４）（５ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇ）、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号５６３、３７４）（１０ｍｇ／ｋｇ）又は２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｋ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号４７４、４２５）（５ｍｇ／ｋｇ）を３回腹腔内投与した。野生型ｈＩＬ２部分（１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ））として、及び減弱されたｈＩＬ２部分（１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ））としての抗ＤＮａｓｅ融合タンパク質を、非標的抗体対照として使用した。１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ）融合タンパク質は、ｈＩＬ２活性を低下させるｈＩＬ２部分に変化がないにもかかわらず、ヒトＩＬ２の予測Ｏ結合グリコシル化部位（例えば国際公開第2012/107417号を参照）及び不対システイン残基（例えば国際公開第2018/184964号を参照）を除去するために、それぞれ、Ｔ３Ａ及びＣ１２５Ａ置換が含まれた。これらの置換は、臨床でｈＩＬ２効力の低下を示さない。２１日目に、血液、脾臓及び肺を採取し、血液及び脾臓はフローサイトメトリーによるイムノフェノタイピングのために処理し、肺は重量を測定した。

【０２６４】

２１日後、動物の血液及び脾臓についてフローサイトメトリーによるイムノフェノタイピングを実施した。その後の分析でヒトＴ細胞集団の区別に使用するマーカーを表２５にまとめる。

【０２６５】

【表２５】

表25　NCG-PBMCﾏｳｽにおけるﾋﾄT細胞のｻﾌﾞｾｯﾄを特定する表現型ﾏｰｶｰ

細胞集団	表現型ﾏｰｶｰ
汎T細胞	CD3+
CD8+ ナイーブ	CD3+CD4-CD8+CD45RO-CCR7+
CD8+ エフェクター	CD3+CD4-CD8+CD45RO-CCR7-
CD8+ エフェクターメモリー	CD3+CD4-CD8+CD45RO+CCR7-
CD8+ セントラルメモリー	CD3+CD4-CD8+CD45RO+CCR7+
CD4+ ナイーブ	CD3+CD4+CD8-CD45RO-CCR7+
CD4+ エフェクター	CD3+CD4+CD8-CD45RO-CCR7-
CD4+ エフェクターメモリー	CD3+CD4+CD8-CD45RO+CCR7-
CD4+ セントラルメモリー	CD3+CD4+CD8-CD45RO+CCR7+
制御性T細胞	CD3+CD4+CD8-CD25+Foxp3+
NK細胞	CD3-CD56+

【０２６６】

図１０に示すように、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）の評価として、各動物の体重を２１日間測定し、１日目で正規化した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）１０ｍｇ／ｋｇの処置マウスではＧｖＨＤの加速が観察された。２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の２．５ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ処置マウス、並びに、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｉ９２Ｋ／Ｃ１２５Ａ）の５ｍｇ／ｋｇ処置マウスでも、体重の僅かな減少が観察された。１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ）でも体重減少が見られたが、持続しなかった。

【０２６７】

フローサイトメトリー分析は、観察された移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）の加速と相関していた。表２５に示すヒトＴ細胞サブセットを区別する表現型マーカーを用いる末梢血のフローサイトメトリー分析では、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の２．５ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ処置マウス、並びに、１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ）の１０ｍｇ／ｋｇ処置マウスにおいて、ＣＤ３$^{+}$、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットの僅かな増加のみが示された（ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞では、１０倍～５０倍の溶媒対照からの倍数変化）。さらに、ＣＤ３$^{+}$、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットは、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の１０ｍｇ／ｋｇ処置マウスの末梢血中で大幅に増加した（ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞では、溶媒対照からの倍数変化が５０倍超）。ヒトＴ細胞サブセットの増加を表２６にまとめる。

【０２６８】

【表２６】

表26 NCG-PBMCマウスにおけるヒトCD3+、CD4+及びCD8+ T細胞サブセットの増加

	数の倍数変化（血液）		
薬剤	**CD3+ T細胞**	**CD4+ T細胞**	**CD8+ T細胞**
溶媒（PBS）	1	1	1
1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A) 10 mg/kg	22.76	27.73	16.13
1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) 5 mg/kg	1.94	2.12	1.74
1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) 10 mg/kg	0.56	0.56	0.57
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) 2.5 mg/kg	24.57	32.4	14.4
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) 5 mg/kg	53.03	70.74	22.86
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) 10 mg/kg	203.3	296.94	58.82
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) 5 mg/kg	31.79	48.76	8.79

N/A = 該当なし

【０２６９】

処置群間のＣＤ３＋、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞の評価に加え、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞サブセットのメモリー及びナイーブサブセットも評価した。ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞のナイーブ、エフェクター、エフェクターメモリー及びセントラルメモリーの区別に使用する表現型マーカーを表２５にまとめる。処置群の間で、ナイーブ、エフェクター又はセントラルメモリーＴ細胞に変化はなかった（データは示していない）。しかし、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の１０ｍｇ／ｋｇ処置マウスでは、末梢血中のＣＤ４＋及びＣＤ８＋エフェクターメモリー（ＥＭ）Ｔ細胞が大幅に増加し、１ｍＬ当たりの平均細胞数は、ＣＤ８＋

Ｔ細胞で５００万以上、ＣＤ４＋Ｔ細胞で５０００万以上であった（図１１Ａ及び図１１Ｂ）。箱ひげ図は、第１及び第３四分位を囲むボックス、中央値としての水平線、並びに最小値と最大値を示す線でグラフ化した。２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の２．５ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ処置動物、並びに１Ｈ３－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｃ１２５Ａ）処置動物では、ＣＤ８＋エフェクターメモリー（ＥＭ）Ｔ細胞の１ｍＬ当たりの平均細胞数が１００万～５００万という適度な増加があった。２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の２．５ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ処置マウスでは、ＣＤ４＋Ｔ細胞について、ＣＤ４＋エフェクターメモリー（ＥＭ）Ｔ細胞の６００万～１３００万／ｍＬという適度な増加があった。

【０２７０】

ＩＬ２は、エフェクターＴ細胞を刺激することに加え、ＮＫ細胞と制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）を刺激すると説明されており、ＴｒｅｇはＣＤ２５を高レベルで発現し、ＮＫ細胞はＣＤ１２２を発現することから、これらの免疫細胞についても評価した。図１２は、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の最高用量１０ｍｇ／ｋｇが投与された動物は、ヒト制御性Ｔ細胞を増加させず、代わりに、動物の末梢血中の（表２５の表現型で特定される）制御性Ｔ細胞の割合が最も低かったことを示す。ヒト制御性Ｔ細胞の用量依存的減少があり、ＴｒｅｇであるヒトＣＤ３＋Ｔ細胞は、溶媒対照の平均１．６％と比較して、２Ｈ７－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）の１０ｍｇ／ｋｇでは平均０．１６％であった。溶媒対照と比較して、（表２５の表現型で特定される）末梢血中のヒトＮＫ細胞の割合は、全ての処置群で変化しなかった（データは示していない）。

【０２７１】

実施例２１　抗ｈＰＤ１－減弱ｈＩＬ２融合タンパク質の非臨床安全性プロファイル

これまで、カニクイザルは修飾していないＩＬ２の毒性の評価に使用してきた。カニクイザルでは、外因性の組換えＩＬ２が５０μｇ／ｋｇ／日という低用量であっても致死性が観察された。活性化初代ＰＢＭＣにおいて、カニクイザルｈＰＤ１とＨ７－７６７の結合がフローサイトメトリーで確認された（実施例１２）ことから、予備的な安全性評価のための単回投与試験を、Ｈ７－７６７（Ｈ７－０２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）（配列番号５８２及び５８３）とＨ７－７６７の両者のバリアントで行った。Ｈ７－０２－ｈＩｇＧ１－ＬＡＧＡ－ｄｆ－ｈＩＬ２（Ｔ３Ａ／Ｄ２０Ａ／Ｒ３８Ｅ／Ｃ１２５Ａ）を、サルに１ｍｇ／ｋｇ（４匹）又は１０ｍｇ／ｋｇ（４匹）で１５分間の静脈内注入によって送達した。注入後３６０時間までサンプリングを行った。副作用、肉眼的毒性、体重減少又は致死性は観察されなかった（データは示していない）。Ｈ７－７６７によるフォローアップ単回投与試験を、高用量の５ｍｇ／ｋｇ及び５０ｍｇ／ｋｇで最初の試験と同様に行い、注入後３６０時間までサンプリングした。この場合も、副作用、肉眼的毒性、体重減少又は致死性は観察されなかった（データは示していない）。

【０２７２】

実施例２２　修飾されたｈＩＬ２タンパク質のＩＬ２活性の減弱

２０位における置換（Ｄ２０）及び３８位における置換（Ｒ３８）を含む修飾ｈＩＬ２タンパク質のＩＬ２活性の減弱を、実施例５で説明するように、ＮＫ-９２及びＴＦ１＋ＩＬ２Ｒβ細胞株における増殖アッセイで試験した。修飾ｈＩＬ２タンパク質は、修飾ｈＩＬ２タンパク質の最大アゴニスト活性、並びに非修飾組換えｈＩＬ２と比較した中親和性及び高親和性受容体の両者に対する効力の減弱のレベル（表２７）に基づいて、７つの群（群１～群７）に分けた。修飾ｈＩＬ２タンパク質を分けるために使用した基準は、以下のとおり：

・群１：　中親和性受容体に対して、減弱が最も高く（すなわち、１０，０００倍超）、少なくとも約８０％の活性を示し、高親和性受容体に対しても減弱が高く、少なくとも約７０％の活性を示すバリアント、

・群２：　中親和性受容体に対する少なくとも約７０％の活性と１，０００倍を超える減弱を示し、高親和性受容体に対する約２０％～約３０％の活性を示すバリアント、
・群３：　中親和性受容体に対する約５０％～約７０％の活性と１，０００倍を超える減弱を示し、高親和性受容体に対する約２０％の活性を示すバリアント、
・群４：　中親和性受容体に対する少なくとも約７０％の活性を示すが、５００倍を超える減弱を示し、高親和性受容体に対する約５０％の活性を示すバリアント、
・群５：　両者の受容体に対して少なくとも約７０％の活性を示すが、中親和性受容体に対して降順で１０倍超～３００倍超の減弱を示し、高親和性受容体に対しても降順で７０倍～１５００倍の減弱を示すバリアント、
・群６：　中親和性受容体に対して、僅かに約３０％の活性と２，５００倍を超える減弱を示し、高親和性受容体に対して活性がないバリアント、
・群７：　中親和性受容体と高親和性受容体の両者に対して活性がないバリアント。
【０２７３】

【表２７】

表27　20位（D20）における置換及び38位（R38）における置換を含む修飾hIL-2ﾀﾝﾊﾟｸ質の細胞ﾍﾞｰｽ増殖ｱｯｾｲにおけるrhIL-2からの倍数変化とｱｺﾞﾆｽﾄ活性

	バリアント	hIL-2ﾊﾞﾘｱﾝﾄの配列番号	rhIL-2からの倍数変化 (NK-92)	アゴニスト活性 (NK-92)	rhIL-2からの倍数変化（TF1+ IL-2Rβ)	アゴニスト活性（TF1+ IL-2Rβ)
群1	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	149	1183 - 2016	少なくとも約70%	>10,000 [a]	少なくとも約80%
群2	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Q/R38E)	608	>10,000 [a]	約30%	6665	少なくとも約70%
群2	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20M/R38E)	614	>10,000 [a]	約30%	2607	少なくとも約70%
群2	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20I/R38E)	611	>10,000 [a]	約20%	1782	少なくとも約70%
群3	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20V/R38E)	620	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	約20%	1849	約50%
群4	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20S/R38E)	307	ｸﾞﾗﾌ上で >10,000、NC [a]	約50%	626	少なくとも約70%
群5	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20N/R38E)	607	1521	少なくとも約70%	378	少なくとも約70%
群5	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20G/R38E)	610	1288	少なくとも約70%	212	少なくとも約70%
群5	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20T/R38E)	617	524	少なくとも約70%	75	少なくとも約70%
群5	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20E/R38E)	609	77	少なくとも約70%	12	少なくとも約70%
群6	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20H/R38E)	306	活性なし	活性なし	2945	約30%
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20L/R38E)	612	>10,000 [a]	活性なし	>10,000 [a]	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20K/R38E)	613	活性なし	活性なし	544	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20F/R38E)	615	>10,000 [a]	活性なし	>10,000 [a]	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20P/R38E)	616	>10,000 [a]	活性なし	>10,000 [a]	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20W/R38E)	618	>10,000 [a]	活性なし	>10,000 [a]	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20Y/R38E)	619	>10,000 [a]	活性なし	1	活性なし
群7	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20R/R38E)	606	>10,000 [a]	活性なし	>10,000 [a]	活性なし

【０２７４】

実施例２３　マウスＭＣ３８大腸腫瘍モデルにおける融合代替タンパク質の活性

１０週齢の雌C57BL/6NCrlマウスの右脇腹に、５×１０^{5}の同系ＭＣ３８大腸がん細胞を注入した。腫瘍が８０～１２０ｍｍ^{3}に達した時点で、マウスをコホート（１０マウス／群）に分け、試験１日目に処置を開始した。ｈＩＬ２を除く全ての薬剤を、１日目から、５ｍｇ／ｋｇを週２回、４週間腹腔内投与した。１日目から５日目まで、１日１回、３６，０００国際単位のｈＩＬ２を腹腔内投与した。試験期間中、週２回、ノギスで腫瘍の大きさを測定した。試験のエンドポイントは、腫瘍体積が１０００ｍｍ^{3}に達する、５０日の生存、又は７０日の無増悪生存のいずれか早い方とした。

【０２７５】
抗体分子及び抗体－ｈＩＬ２融合タンパク質を含む全ての試験を行った薬剤は、Ｆｃ領域のグリコシル化を防止し、Ｆｃ領域を介した免疫エフェクター機能を大幅に減少させ、それによって、in vivoでの細胞枯渇を防止する、２９７位に単一のＮ２９７Ａアミノ酸置換を有するマウスＩｇＧ２ｂのＦｃ領域を用いて製造した。抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４は、マウスＰＤ１受容体のモノクローナル抗体アンタゴニストである（Matsumoto, J Immunol 172: 2530-2541, 2004）。抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒは、Ｃ末端において、フレキシブルな６アミノ酸グリシン／セリンリンカーを介して、効力が低下したＩＬ２バリアントであるｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ／Ｙ４５Ｒ／Ｖ６９Ｒ（配列番号６２１）と融合した、マウスＰＤ１受容体のモノクローナルＲＭＰ１－１４抗体アンタゴニストからなる二官能性融合タンパク質である。この分子は、効力が低下したｈＩＬ２バリアントが、ＰＤ１を発現するＴ細胞を、マウスのin vivoにおいて直接標的とするように設計された。抗ＫＬＨ－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒは、Ｃ末端において、フレキシブルな６アミノ酸グリシン／セリンリンカーを介して、効力が低下したＩＬ２バリアントであるｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒと融合した、非哺乳動物抗原（キーホールリンペットヘモシアニン、ＫＬＨ）を認識するアイソタイプ対照モノクローナル抗体からなる、対照融合タンパク質である。
【０２７６】
結果を図１９に示す。ＭＣ３８大腸腫瘍モデルは、特に抗体によるＰＤ１受容体の阻害に応答する。溶媒処置マウスの腫瘍増殖は急速に試験のエンドポイントに達し、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４で処置したマウスは５０％で腫瘍が完全に退縮した。対照的に、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒ融合タンパク質で処置したマウスの１００％は、永続的で長期間の腫瘍退縮を経験した。ｈＩＬ２以外のサイトカインと組み合わせた抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４（ヒトの治療用量と同等の用量及びレジメンで投与）、又は非標的抗ＫＬＨ－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒ融合タンパク質と組み合わせた抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４のいずれかを含む、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒ融合タンパク質の個々の成分の様々な組合せで処置したマウスは、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒで見られた効果が再現されなかった。これらのデータは、効力が低下したｈＩＬ２をＰＤ１発現細胞に向けることが、抗ＰＤ１受容体アンタゴニストと比較して抗腫瘍効果を大幅に改善し、融合タンパク質の活性が、分子の個々の成分の相加作用によるものではないことを示す。
【０２７７】
実施例２４　代替抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒが誘導する抗腫瘍防御免疫のＭＣ３８大腸腫瘍モデルによる評価
実施例２３の１回目の実験で腫瘍が完全に退縮し、５０日目まで生存したマウスに、薬物療法を更に行うことなく、２回目の腫瘍チャレンジを行った。腫瘍の再チャレンジでは、マウスの１回目の腫瘍の位置と反対側の左脇腹に5×10^{5}個のＭＣ３８腫瘍細胞を移植した。対照群として、週齢が同じ１０匹の腫瘍ナイーブマウスにＭＣ３８腫瘍細胞を移植した。
【０２７８】
図２０は、１回目の腫瘍実験で腫瘍が完全に退縮し、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒによる処置後５０日目まで生存した全てのマウスが、２回目の腫瘍の発生から完全に保護されたことを示す。対照的に、ＭＣ３８腫瘍細胞が移植された全ての腫瘍ナイーブマウスは、腫瘍体積１００mm^{3}の実験エンドポイントに迅速に到達する腫瘍を発症した。薬物療法を継続しなくても抗腫瘍防御免疫が生じたことは、抗ｍＰＤ１　ＲＭＰ１－１４－ｈＩＬ２　Ｆ４２Ｋ、Ｙ４５Ｒ、Ｖ６９Ｒが抗腫瘍メモリーＴ細胞の応答を誘導したことを示唆する。
【０２７９】

【表２８－１】

表28 代表的な抗体

抗体名称	重鎖	軽鎖
抗hPD-1 #1-mIgG2b-N297A	抗hPD-1 #1-mIgG2b-N297A HC（配列番号348）	抗hPD-1 #1-mκ LC（配列番号349）
抗hPD-1 #2-mIgG2b-N297A	抗hPD-1 #2-mIgG2b-N297A HC（配列番号350）	抗hPD-1 #2-mκ LC（配列番号351）
hIL-2 Nterm light chain df	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	hIL-2-df-1H3-hκ LC（配列番号356）
hIL-2 Nterm light chain L6 fusion	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	hIL-2-L6-1H3-hκ LC（配列番号357）
hIL-2 Nterm heavy chain df	hIL-2-df-1H3-hIgG1 HC（配列番号358）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion	hIL-2-L6-1H3-hIgG1 HC（配列番号359）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hIL-2 Cterm heavy chain df	1H3-hIgG1-df-hIL-2 HC（配列番号360）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 HC（配列番号361）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hIL-2 Cterm light chain df	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	1H3-hκ-df-hIL-2 (WT) LC（配列番号362）
hIL-2 Cterm light chain L6 fusion	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	1H3-hκ-L6-hIL-2 (WT) LC（配列番号363）
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain df	hCD25-L20-hIL-2-df-1H3-hIgG1 HC（配列番号365）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain L6 fusion	hCD25-L20-hIL-2-L6-1H3-hIgG1 HC（配列番号366）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain df	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	hCD25-L20-hIL-2-df-1H3-hκ LC（配列番号367）
hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain L6 fusion	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	hCD25-L20-hIL-2-L6-1H3-hκ LC（配列番号368）
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain df	1H3-hIgG1-df-hCD25-L20-hIL-2 HC（配列番号369）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain L6 fusion	1H3-hIgG1-L6-hCD25-L20-hIL-2 HC（配列番号370）	1H3-hκ LC（配列番号374）
hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain df	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	1H3-hκ-df-hCD25-L20-hIL-2 LC（配列番号371）
hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain L6 fusion	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	1H3-hκ-L6-hCD25-L20-hIL-2 LC（配列番号372）
2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2	2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 HC（配列番号375）	2D12-mκ LC（配列番号376）
2H7-hIgG4	2H7-hIgG4 HC（配列番号424）	2H7-hκ LC（配列番号425）
C51E6-5-hIgG4	C51E6-5-hIgG4 HC（配列番号426）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
A2-hIgG4	A2-hIgG4 HC（配列番号428）	A2-hλ LC（配列番号429）
H7-632-hIgG1-LAGA	H7-632 HC（配列番号414）	H7-632 LC（配列番号415）

【０２８０】

【表２８－２】

抗体名称	重鎖	軽鎖
C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号432）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号433）	A2-hλ LC（配列番号429）
1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号434）	1H3-hκ LC（配列番号374）
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号435）	2H7-hκ LC（配列番号425）
OMC.1.B6-hIgG4	OMC.1.B6-hIgG4 HC（配列番号438）	OMC.1.B6-hλ LC（配列番号439）
OMC.2.C6-hIgG4	OMC.2.C6-hIgG4 HC（配列番号440）	OMC.2.C6-hλ LC（配列番号441）
OMC.1.D6-hIgG4	OMC.1.D6-hIgG4 HC（配列番号442）	OMC.1.D6-hλ LC（配列番号443）
D12-hIgG4	D12-hIgG4 HC（配列番号444）	D12-hλ LC（配列番号445）
G12-hIgG4	G12-hIgG4 HC（配列番号446）	G12-hλ LC（配列番号447）
Abz1mod-hIgG4	Abz1mod-hIgG4 HC（配列番号449）	Abz1mod-hκ LC（配列番号450）
抗hPD-1 #1-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	抗hPD-1 #1-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)（配列番号451）	抗hPD-1 #1- hκ（配列番号452）
OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号453）	OMC.1.B6-hλ LC（配列番号439）
OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号454）	OMC.2.C6-hλ LC（配列番号441）
OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号455）	OMC.1.D6-hλ LC（配列番号443）
D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号456）	D12-hλ LC（配列番号445）
G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号457）	G12-hλ LC（配列番号447）
2H7-hIgG4-LE	2H7-hIgG4-LE HC（配列番号458）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LAGA	2H7-hIgG4-LAGA HC（配列番号459）	2H7-hκ LC（配列番号425）

【０２８１】

【表２８－３】

抗体名称	重鎖	軽鎖
OMC476pH7-hIgG4	OMC476pH7-hIgG4 HC（配列番号461）	OMC476pB11.H7 LC（配列番号462）
OMC476pB11-hIgG4	OMC476pB11-hIgG4 HC（配列番号463）	OMC476pB11.H7 LC（配列番号462）
OMC476pG10-hIgG4	OMC476pG10-hIgG4 HC（配列番号464）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
OMC476pH10-hIgG4	OMC476pH10-hIgG4 HC（配列番号465）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
OMC476pE4-hIgG4	OMC476pE4-hIgG4 HC（配列番号467）	OMC476pE4 LC（配列番号468）
D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号456）	D12-hλ LC（配列番号445）
G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号457）	G12-hλ LC（配列番号447）
2H7-hIgG4-LE	2H7-hIgG4-LE HC（配列番号458）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LAGA	2H7-hIgG4-LAGA HC（配列番号459）	2H7-hκ LC（配列番号425）
OMC476pH7-hIgG4	OMC476pH7-hIgG4 HC（配列番号461）	OMC476pB11.H7 LC（配列番号462）
OMC476pB11-hIgG4	OMC476pB11-hIgG4 HC（配列番号463）	OMC476pB11.H7 LC（配列番号462）
OMC476pG10-hIgG4	OMC476pG10-hIgG4 HC（配列番号464）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
OMC476pH10-hIgG4	OMC476pH10-hIgG4 HC（配列番号465）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
OMC476pE4-hIgG4	OMC476pE4-hIgG4 HC（配列番号467）	OMC476pE4 LC（配列番号468）
J110-hIgG1	J110-hIgG1 HC（配列番号469）	J110-hκ LC（配列番号470）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号471）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号472）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号473）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号474）	2H7-hκ LC（配列番号425）
hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号475）	2H7-hκ LC（配列番号425）

【０２８２】

【表２８－４】

抗体名称	重鎖	軽鎖
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号476）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC（配列番号477）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC（配列番号478）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC（配列番号479）	2H7-hκ LC（配列番号425）
1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT)	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT) HC（配列番号480）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT) HC（配列番号481）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT) LC 融合	1H3-hIgG4 HC（配列番号482）	1H3-hκ-df-hIL-2 (WT) LC（配列番号362）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT) LC 融合	1H3-hIgG4 HC（配列番号482）	1H3-hκ-L6-hIL-2 (WT) LC 配列番号363）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20Y)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20Y) HC（配列番号485）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20Y)	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20Y) HC（配列番号486）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-df-hIL-2 (D20Y)	1H3-hIgG1-df-hIL-2 (D20Y) HC（配列番号487）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38P)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38P) HC（配列番号488）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38S)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38S) HC（配列番号489）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38D)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38D) HC（配列番号490）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38Q/E95A)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38Q/E95A) HC（配列番号491）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/F42H/E95A)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/F42H/E95A) HC（配列番号492）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38D/I92D)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38D/I92D) HC（配列番号493）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38E/I92D)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38E/I92D) HC（配列番号494）	1H3-hκ LC（配列番号374）

【０２８３】

【表２８－５】

抗体名称	重鎖	軽鎖
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (F42H/I92D)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (F42H/I92D) HC（配列番号495）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号496）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E) HC（配列番号497）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A) HC（配列番号498）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号499）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E)	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号500）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E)	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E) HC（配列番号501）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A) HC（配列番号502）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) LC fusion	1H3-hIgG4 HC（配列番号482）	1H3-hκ-df-hIL-2 (D20A/R38E) LC（配列番号503）
1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) LC 融合	1H3-hIgG4 HC（配列番号482）	1H3-hκ-L6-hIL-2 (D20A/R38E) LC（配列番号504）
OMC476pB11-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC476pB11-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号505）	OMC476pB11.H7 LC（配列番号462）
OMC476pE4-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC476pE4-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号506）	OMC476pE4 LC（配列番号468）
OMC476pG10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC476pG10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号507）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
OMC476pH10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	OMC476pH10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号508）	OMC476pG10.H10 LC（配列番号466）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42A)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42A) HC（配列番号509）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42S)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42S) HC（配列番号510）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20S/R38E)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20S/R38E) HC（配列番号511）	A2-hλ LC（配列番号429）

【０２８４】

【表２８－６】

抗体名称	重鎖	軽鎖
A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42A/N88R)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42A/N88R) HC（配列番号512）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42I/I92D)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42I/I92D) HC（配列番号513）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42Q/I92D)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42Q/I92D) HC（配列番号514）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42T/I92D)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42T/I92D) HC（配列番号515）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42W/I92D)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42W/I92D) HC（配列番号516）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/D84K)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/D84K) HC（配列番号517）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/I92K)	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/I92K) HC（配列番号518）	A2-hλ LC（配列番号429）
C51E6-5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	C51E6-5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号519）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
C51E6-5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	C51E6-5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号520）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
C51E6-5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	C51E6-5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号521）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
2A3.H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号430）	2A3-hκ LC（配列番号523）
1H9-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1H9-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号524）	1H9-hκ LC（配列番号525）
1D5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)	1D5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC（配列番号526）	1D5-hκ LC（配列番号527）
1D5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1D5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号528）	1D5-hκ LC（配列番号527）
1D5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1D5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号529）	1D5-hκ LC（配列番号527）
2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号530）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号531）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC（配列番号533）	2H7-hκ LC（配列番号425）

【０２８５】

【表２８－７】

抗体名称	重鎖	軽鎖
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A)	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC（配列番号534）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号535）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号536）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号537）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/D20S/R38E/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/D20S/R38E/C125A) HC（配列番号538）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/D84F/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/D84F/C125A) HC（配列番号539）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92R/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92R/C125A) HC（配列番号540）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92E/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92E/C125A) HC（配列番号541）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92S/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92S/C125A) H（配列番号542）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92D/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92D/C125A) HC（配列番号543）	2H7-hκ LC（配列番号425）
2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/H16E/R38E/C125A)	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/H16E/R38E/C125A) HC（配列番号544）	2H7-hκ LC（配列番号425）
1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号545）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号546）	1H3-hκ LC（配列番号374）
C51E6-5-hIgG4/k-LE	C51E6-5-hIgG4/k-LE HC（配列番号547）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
C51E6-5-hIgG4/k-LAGA	C51E6-5-hIgG4/k-LAGA HC（配列番号548）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
C51E6-5-hIgG4/k-LEPG	C51E6-5-hIgG4/k-LEPG HC（配列番号549）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
C51E6-5-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	C51E6-5-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号550）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）

【０２８６】

【表２８－８】

抗体名称	重鎖	軽鎖
C51E6-5-hIgG4/k-LEPG-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	C51E6-5-hIgG4/k-LEPG-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号551）	C51E6-5-hκ LC（配列番号427）
A2-hIgG4/k-LE	A2-hIgG4/k-LE HC（配列番号552）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-LAGA	A2-hIgG4/k-LAGA HC（配列番号553）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-LEPG	A2-hIgG4/k-LEPG HC（配列番号554）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	A2-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号555）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	A2-hIgG4/k-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号556）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	A2-hIgG4/k-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号557）	A2-hλ LC（配列番号429）
A2-hIgG4/k-LEPG-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	A2-hIgG4/k-LEPG-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号558）	A2-hλ LC（配列番号429）
抗CD20-hIgG1/k	抗CD20-hIgG1/k HC（配列番号560）	抗CD20-hκ LC（配列番号562）
抗CD20-hIgG1/k-LAGA	抗CD20-hIgG1/k-LAGA HC（配列番号561）	抗CD20-hκ LC（配列番号562）
1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A)	1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A) HC（配列番号563）	1H3-hκ LC（配列番号374）
抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A	抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A HC（配列番号564）	抗mPD-1 RMP1-14 mκ LC（配列番号566）
抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R)	抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC（配列番号565）	抗mPD-1 RMP1-14 mκ LC（配列番号566）
抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A	抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A HC（配列番号567）	抗mPD-1 RMP1-30 mκ LC（配列番号568）
抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R)	抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC（配列番号569）	抗mPD-1 RMP1-30 mκ LC（配列番号568）
抗KLH-C3-mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R)	抗KLH-C3-mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC（配列番号570）	KLH-C3-mκ LC（配列番号571）
2D12-hIgG1-L6-hIL-2	2D12-hIgG1-L6-hIL-2 HC（配列番号572）	2D12-hκ LC（配列番号573）
1H9-hIgG4	1H9-hIgG4 HC（配列番号576）	1H9-hκ LC（配列番号525）

【０２８７】

【表２８－９】

抗体名称	重鎖	軽鎖
1D5-hIgG4	1D5-hIgG4 HC（配列番号577）	1D5-hκ LC（配列番号527）
2A3.H7-hIgG4	2H7-hIgG4 HC（配列番号424）	2A3-hκ LC（配列番号523）
H7-02-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	H7-02-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC（配列番号582）	H7-02-hκ LC（配列番号583）
KLH-C3-hIgG4	KLH-C3-hIgG4 HC（配列番号585）	KLH-C3-hκ LC（配列番号586）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A) HC（配列番号587）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20I)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20I) HC（配列番号588）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S) HC（配列番号589）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20H)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20H) HC（配列番号590）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W) HC（配列番号591）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y) HC（配列番号592）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20R)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20R) HC（配列番号593）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20F)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20F) HC（配列番号594）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K) HC（配列番号595）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A) HC（配列番号596）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88Y)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88Y) HC（配列番号597）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D) HC（配列番号598）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R) HC（配列番号599）	1H3-hκ LC（配列番号374）

【０２８８】

【表２８－１０】

抗体名称	重鎖	軽鎖
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88E)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88E) HC（配列番号600）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88F)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88F) HC（配列番号601）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88I)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88I) HC（配列番号602）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (I92A)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (I92A) HC（配列番号603）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95A)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95A) HC（配列番号604）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K)	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K) HC（配列番号605）	1H3-hκ LC（配列番号374）
H7-02-hIgG4	H7-02-hIgG4 HC（配列番号373)	H7-02 hκ LC（配列番号607)
H7-632-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A)	H7-632-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A) HC（配列番号431）	H7-632 LC（配列番号415）
1H3-hIgG1-LAGA-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	1H3-hIgG1-LAGA-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)（配列番号522）	1H3-hκ LC（配列番号374）
1H3-hIgG1	1H3-hIgG1 HC（配列番号379）	1H3-hκ LC（配列番号374）
H7-767	H7-767 HC（配列番号532）	H7-632 LC（配列番号415）
抗hPD-1 #1	抗hPD-1 #1 HC（配列番号559）	抗hPD-1#1-hκ（配列番号452）
抗hPD-1 #2	抗hPD-1 #2 HC（配列番号578）	抗hPD-1 #2 LC（配列番号579）
2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A)	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC（配列番号475）	2H7-hκ LC（配列番号425）

【０２８９】

【表２９－１】

表29 配列

配列番号	名称	配列
1	hIL-2 F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
2	hIL-2 V69A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**A**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
3	hIL-2 V69E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**E**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
4	hIL-2 V69F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**F**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
5	hIL-2 V69G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**G**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
6	hIL-2 V69H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**H**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
7	hIL-2 V69I	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**I**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
8	hIL-2 V69K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**K**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
9	hIL-2 V69L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**L**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
10	hIL-2 V69M	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**M**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
11	hIL-2 V69Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**Q**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
12	hIL-2 V69S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**S**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
13	hIL-2 V69T	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**T**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
14	hIL-2 V69W	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**W**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
15	hIL-2 V69Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEE**Y**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９０】

【表２９－２】

配列番号	名称	配列
16	hIL-2 F42K/F44K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**K**K**YMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
17	hIL-2 F44K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFK**KR**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
18	hIL-2 F42K/V69R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEERLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
19	hIL-2 Y45R/V69R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEERLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
20	hIL-2 F42K/F44K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKKRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
21	hIL-2 R38A/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
22	hIL-2 R38E/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
23	hIL-2 K43E/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKEFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
24	hIL-2 K43T/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKTFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
25	hIL-2 F42K/Y45R/E62A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
26	hIL-2 P65R/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
27	hIL-2 P65S/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKSLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
28	hIL-2 V69A/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
29	hIL-2 V69D/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEDLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
30	hIL-2 V69R/F42K/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMP KKATELKHLQCLEEELKPLEERLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９１】

【表２９－３】

配列番号	名称	配列
31	hIL-2 D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
32	hIL-2 D20N	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**N**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
33	hIL-2 D20K	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**K**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
34	hIL-2 N88A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**A**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
35	hIL-2 N88G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**G**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
36	hIL-2 N88H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**H**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
37	hIL-2 N88K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**K**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
38	hIL-2 D20A/D84A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**A**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
39	hIL-2 D20A/E15A	APTSSSTKKTQLQL**A**HLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
40	hIL-2 D20A/E95A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
41	hIL-2 D20A/N88A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**A**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
42	hIL-2 D20A/S87A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI**A**NINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
43	hIL-2 D84A/N88A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**A**LIS**A**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
44	hIL-2 E15A/N88A	APTSSSTKKTQLQL**A**HLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**A**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
45	hIL-2 S87A/N88A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI**AA**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９２】

【表２９－４】

配列番号	名称	配列
46	hIL-2 R38A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
47	hIL-2 R38D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
48	hIL-2 R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
49	hIL-2 R38Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
50	hIL-2 F42R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**R**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
51	hIL-2 F42A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
52	hIL-2 F42D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**D**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
53	hIL-2 F42H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**H**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
54	hIL-2 K43A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**A**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
55	hIL-2 K43E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**E**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
56	hIL-2 K43Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**Q**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
57	hIL-2 Y45A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
58	hIL-2 Y45K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**K**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
59	hIL-2 Y45S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**S**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
60	hIL-2 Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９３】

【表２９－５】

配列番号	名称	配列
61	hIL-2 E61A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**A**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
62	hIL-2 E61R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
63	hIL-2 E61K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**K**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
64	hIL-2 E62A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**A**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
65	hIL-2 E62R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**R**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
66	hIL-2 E62K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**K**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
67	hIL-2 E62Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**Y**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
68	hIL-2 E68Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**Y**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
69	hIL-2 E68A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**A**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
70	hIL-2 E68K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**K**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
71	hIL-2 E68R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**R**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
72	hIL-2 E68L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**L**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
73	hIL-2 L72Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**Y**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
74	hIL-2 L72R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**R**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
75	hIL-2 L72A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**A**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９４】

【表２９－６】

配列番号	名称	配列
76	hIL-2 L72D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**D**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
77	hIL-2 L72H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**H**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
78	hIL-2 L72F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**F**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
79	hIL-2 R38D/E61R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
80	hIL-2 R38D/E61R/K43E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTF**E**FYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
81	hIL-2 T3A/F42A/Y45A/L72G/C125A	AP**A**SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**G**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF**A**QSIISTLT
82	hIL-2 E15A	APTSSSTKKTQLQL**A**HLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
83	hIL-2 E15R	APTSSSTKKTQLQL**R**HLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
84	hIL-2 E15K	APTSSSTKKTQLQL**K**HLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
85	hIL-2 H16A	APTSSSTKKTQLQLE**A**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
86	hIL-2 H16Y	APTSSSTKKTQLQLE**Y**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
87	hIL-2 H16E	APTSSSTKKTQLQLE**E**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
88	hIL-2 L19A	APTSSSTKKTQLQLEHLL**A**DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
89	hIL-2 D20I	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**I**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
90	hIL-2 D20S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**S**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９５】

【表２９－７】

配列番号	名称	配列
91	hIL-2 D20H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**H**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
92	hIL-2 D20T	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**T**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
93	hIL-2 D20W	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**W**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
94	hIL-2 D20Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
95	hIL-2 D20R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**R**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
96	hIL-2 D20F	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**F**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
97	hIL-2 R81A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL**A**PRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
98	hIL-2 D84A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**A**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
99	hIL-2 D84R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**R**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
100	hIL-2 D84K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**K**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
101	hIL-2 S87A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI**A**NINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
102	hIL-2 N88Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**Y**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
103	hIL-2 N88D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**D**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
104	hIL-2 N88R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**R**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
105	hIL-2 N88E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**E**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９６】

【表２９－８】

配列番号	名称	配列
106	hIL-2 N88F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**F**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
107	hIL-2 N88I	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**I**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
108	hIL-2 I92A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**A**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
109	hIL-2 I92Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**Y**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
110	hIL-2 I92S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**S**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
111	hIL-2 I92F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**F**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
112	hIL-2 I92R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**R**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
113	hIL-2 I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
114	hIL-2 I92E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**E**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
115	hIL-2 E95A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
116	hIL-2 E95R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **R**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
117	hIL-2 E95K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **K**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
118	hIL-2 D20Y/H16E	APTSSSTKKTQLQLE**E**LLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
119	hIL-2 D20Y/H16A	APTSSSTKKTQLQLE**A**LLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
120	hIL-2 D20Y/H16Y	APTSSSTKKTQLQLE**Y**LLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９７】

【表２９－９】

配列番号	名称	配列
121	hIL-2 D20Y/I92A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**A**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
122	hIL-2 D20Y/I92S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**S**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
123	hIL-2 D20Y/I92R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**R**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
124	hIL-2 D20Y/E95R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **R**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
125	hIL-2 D20Y/E95A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
126	hCD25(1-164)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQP VDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRG PAESVCKMTHGKTRWTQPQLICT
127	hIL-2 F42D/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**D**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
128	hIL-2 F42R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**R**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
129	hIL-2 F42K/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
130	hIL-2 F42A/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
131	hIL-2 F42H/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**H**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
132	hIL-2 Y45R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
133	hIL-2 Y45K/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**K**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
134	hIL-2 R38N/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**N**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
135	hIL-2 R38G/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**G**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９８】

【表２９－１０】

配列番号	名称	配列
136	hIL-2 R38H/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**H**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
137	hIL-2 R38I/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**I**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
138	hIL-2 R38L/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**L**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
139	hIL-2 R38M/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**M**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
140	hIL-2 R38F/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**F**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
141	hIL-2 R38P/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**P**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
142	hIL-2 R38S/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**S**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
143	hIL-2 R38T/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**T**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
144	hIL-2 R38W/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**W**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
145	hIL-2 R38Y/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**Y**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
146	hIL-2 R38V/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**V**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
147	hIL-2 R38A/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
148	hIL-2 R38Q/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
149	hIL-2 D20A/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
150	hIL-2 R38D/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０２９９】

【表２９－１１】

配列番号	名称	配列
151	hIL-2 K43E/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**E**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
152	hIL-2 E61A/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**A**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
153	hIL-2 E62A/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**A**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
154	hIL-2 E62Y/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**Y**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
155	hIL-2 L72D/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**D**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
156	hIL-2 L72H/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**H**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
157	hIL-2 L72R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**R**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
158	hIL-2 F42D/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**D**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
159	hIL-2 F42R/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**R**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
160	hIL-2 F42H/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**H**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
161	hIL-2 F42A/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
162	hIL-2 K43E/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**E**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
163	hIL-2 Y45R/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
164	hIL-2 Y45K/I92	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**K**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
165	hIL-2 E62A/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**A**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３００】

【表２９－１２】

配列番号	名称	配列
166	hIL-2 E62Y/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**Y**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
167	hIL-2 L72D/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**D**AQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
168	hIL-2 L72H/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**H**AQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
169	hIL-2 L72R/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**R**AQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
170	hIL-2 R38D/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
171	hIL-2 R38E/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
172	hIL-2 R38Q/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
173	hIL-2 R38A/I92D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
174	hIL-2 R38E/N88R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**R**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
175	hIL-2 R38E/D84R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**R**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
176	hIL-2 R38E/D84K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**K**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
177	hIL-2 F42A/Y45R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
178	hIL-2 F42H/Y45R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**H**KF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
179	hIL-2 R38D/E61R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCL**E**R**E**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
180	hIL-2 R38E/E61R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCL**E**R**E**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０１】

【表２９－１３】

配列番号	名称	配列
181	hIL-2 R38Q/E61R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
182	hIL-2 R38A/E61R/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
183	hIL-2 R38A/D20A/E95A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
184	hIL-2 D20A/E95A/R38D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**D**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
185	hIL-2 D20A/ E95A/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
186	hIL-2 D20A/E95A/R38Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
187	hIL-2 D20A/E95A/F42R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**R**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
188	hIL-2 D20A/E95A/F42A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
189	hIL-2 D20A/E95A/F42D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**D**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
190	hIL-2 D20A/E95A/F42H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**H**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
191	hIL-2 D20A/E95A/F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
192	hIL-2 D20A/E95A/K43A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**A**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
193	hIL-2 D20A/E95A/K43E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**E**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
194	hIL-2 D20A/E95A/K43Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTF**Q**FYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
195	hIL-2 D20A/E95A/Y45A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０２】

【表２９－１４】

配列番号	名称	配列
196	hIL-2 D20A/E95A/Y45K	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**K**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
197	hIL-2 D20A/E95A/Y45S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**S**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
198	hIL-2 D20A/E95A/Y45R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
199	hIL-2 D20A/E95A/E61A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**A**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
200	hIL-2 D20A/E95A/E62A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**A**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
201	hIL-2 D20A/E95A/E62R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**R**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
202	hIL-2 D20A/E95A/E62K	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**K**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
203	hIL-2 D20A/E95A/E62Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEE**Y**LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
204	hIL-2 D20A/E95A/E68Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**Y**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
205	hIL-2 D20A/E95A/E68A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**A**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
206	hIL-2 D20A/E95A/E68L	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLE**L**VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
207	hIL-2 D20A/E95A/L72Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**Y**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
208	hIL-2 D20A/E95A/L72R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**R**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
209	hIL-2 D20A/E95A/L72A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**A**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
210	hIL-2 D20A/E95A/L72D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**D**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０３】

【表２９－１５】

配列番号	名称	配列
211	hIL-2 D20A/E95A/L72H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**H**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
212	hIL-2 D20A/E95A/L72F	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**F**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
213	hIL-2 F42K/Y45R/D20A/S87A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI**A**NINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
214	hIL-2 F42K/Y45R/D20A/E95A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
215	hIL-2 D20A/R38E/C125A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF**A**QSIISTLT
216	hIL-2 T3A/D20A/R38E	AP**A**SSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
217	hIL-2 T3A/D20A/R38E/C125A (IL-2-AAEA)	AP**A**SSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF**A**QSIISTLT
218	hIL-2 Δ1-3APT/D20A/R38E	SSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
219	hIL-2 Δ1-3APT/D20A/R38E/C125A	SSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF**A**QSIISTLT
220	hIL-2 R38E/Q22A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDL**A**MILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
221	hIL-2 R38E/T123A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**A**FCQSIISTLT
222	hIL-2 R38E/I129A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSI**A**STLT
223	hIL-2 R38E/S130A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII**A**TLT
224	hIL-2 R38E/Q126A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC**A**SIISTLT
225	hIL-2 R38E/Q126D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC**D**SIISTLT

【０３０４】

【表２９－１６】

配列番号	名称	配列
226	hIL-2 R38E/Q126V	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC**V**SIISTLT
227	hIL-2 R38E/Q22A/S130A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDL**A**MILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII**A**TLT
228	hIL-2 F42K/Y45R/Q126D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML**T**KKF**R**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC**D**SIISTLT
229	hIL-2 D20A/E95A/Q126D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL **A**LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC**D**SIISTLT
230	hIL-2 D20A/E61R	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**R**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
231	hIL-2 D20A/E61N	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**N**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
232	hIL-2 D20A/E61D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**D**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
233	hIL-2 D20A/E61Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**Q**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
234	hIL-2 D20A/E61G	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**G**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
235	hIL-2 D20A/E61H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**H**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
236	hIL-2 D20A/E61I	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**I**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
237	hIL-2 D20A/E61L	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**L**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
238	hIL-2 D20A/E61K	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**K**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
239	hIL-2 D20A/E61M	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**M**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
240	hIL-2 D20A/E61F	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**F**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０５】

【表２９－１７】

配列番号	名称	配列
241	hIL-2 D20A/E61P	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**P**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
242	hIL-2 D20A/E61S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**S**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
243	hIL-2 D20A/E61T	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**T**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
244	hIL-2 D20A/E61W	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**W**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
245	hIL-2 D20A/E61Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**Y**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
246	hIL-2 D20A/E61V	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLE**V**ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
247	hIL-2 D20A/F42N	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**N**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
248	hIL-2 D20A/F42Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**Q**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
249	hIL-2 D20A/F42E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**E**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
250	hIL-2 D20A/F42G	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**G**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
251	hIL-2 D20A/F42I	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**I**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
252	hIL-2 D20A/F42L	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**L**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
253	hIL-2 D20A/F42M	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**M**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
254	hIL-2 D20A/F42P	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**P**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
255	hIL-2 D20A/F42S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**S**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０６】

【表２９－１８】

配列番号	名称	配列
256	hIL-2 D20A/F42T	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**T**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
257	hIL-2 D20A/F42W	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**W**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
258	hIL-2 D20A/F42Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**Y**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
259	hIL-2 D20A/F42V	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT**V**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
260	hIL-2 D20A/Y45A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
261	hIL-2 D20A/Y45N	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**N**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
262	hIL-2 D20A/Y45D	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**D**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
263	hIL-2 D20A/Y45Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**Q**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
264	hIL-2 D20A/Y45E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**E**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
265	hIL-2 D20A/Y45G	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**G**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
266	hIL-2 D20A/Y45H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**H**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
267	hIL-2 D20A/Y45I	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**I**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
268	hIL-2 D20A/Y45L	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**L**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
269	hIL-2 D20A/Y45M	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**M**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
270	hIL-2 D20A/Y45F	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**F**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０７】

【表２９－１９】

配列番号	名称	配列
271	hIL-2 D20A/Y45P	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**P**MPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
272	hIL-2 D20A/Y45S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**S**MPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
273	hIL-2 D20A/Y45T	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**T**MPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
274	hIL-2 D20A/Y45W	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**W**MPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
275	hIL-2 D20A/Y45V	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**V**MPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
276	hIL-2 I92D/F42N	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**N**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
277	hIL-2 I92D/F42Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**Q**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
278	hIL-2 I92D/F42E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**E**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
279	hIL-2 I92D/F42G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**G**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
280	hIL-2 I92D/F42I	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**I**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
281	hIL-2 I92D/F42L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**L**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
282	hIL-2 I92D/F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**K**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
283	hIL-2 I92D/F42M	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**M**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
284	hIL-2 I92D/F42P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**P**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
285	hIL-2 I92D/F42S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**S**KFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０８】

【表２９－２０】

配列番号	名称	配列
286	hIL-2 I92D/F42T	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**T**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
287	hIL-2 I92D/F42W	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**W**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
288	hIL-2 I92D/F42Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**Y**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
289	hIL-2 I92D/F42V	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**V**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
290	hIL-2 I92D/Y45A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
291	hIL-2 I92D/Y45N	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**N**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
292	hIL-2 I92D/Y45D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**D**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
293	hIL-2 I92D/Y45Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**Q**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
294	hIL-2 I92D/Y45E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**E**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
295	hIL-2 I92D/Y45G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**G**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
296	hIL-2 I92D/Y45H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**H**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
297	hIL-2 I92D/Y45I	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**I**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
298	hIL-2 I92D/Y45L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**L**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
299	hIL-2 I92D/Y45M	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**M**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
300	hIL-2 I92D/Y45F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**F**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３０９】

【表２９－２１】

配列番号	名称	配列
301	hIL-2 I92D/Y45P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**P**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
302	hIL-2 I92D/Y45S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**S**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
303	hIL-2 I92D/Y45T	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**T**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
304	hIL-2 I92D/Y45W	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**W**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
305	hIL-2 I92D/Y45V	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF**V**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**D**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
306	hIL-2 R38E/D20H	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**H**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
307	hIL-2 R38E/D20S	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**S**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
308	hIL-2 F42A/N88R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**R**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
309	hIL-2 F42A/N88D	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**D**INVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
310	hIL-2 R38E/D84A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**A**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
311	hIL-2 R38E/D84N	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**N**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
312	hIL-2 R38E/D84Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**Q**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
313	hIL-2 R38E/D84E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**E**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
314	hIL-2 R38E/D84G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**G**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
315	hIL-2 R38E/D84H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**H**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３１０】

【表２９－２２】

配列番号	名称	配列
316	hIL-2 R38E/D84I	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**I**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
317	hIL-2 R38E/D84L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**L**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
318	hIL-2 R38E/D84M	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**M**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
319	hIL-2 R38E/D84F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**F**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
320	hIL-2 R38E/D84P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**P**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
321	hIL-2 R38E/D84S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**S**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
322	hIL-2 R38E/D84T	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**T**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
323	hIL-2 R38E/D84W	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**W**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
324	hIL-2 R38E/D84Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**Y**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
325	hIL-2 R38E/D84V	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR**V**LISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
326	hIL-2 R38E/I92A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**A**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
327	hIL-2 R38E/I92R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**R**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
328	hIL-2 R38E/I92N	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**N**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
329	hIL-2 R38E/I92Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**Q**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
330	hIL-2 R38E/I92E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**E**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３１１】

【表２９－２３】

配列番号	名称	配列
331	hIL-2 R38E/I92G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**G**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
332	hIL-2 R38E/I92H	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**H**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
333	hIL-2 R38E/I92L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**L**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
334	hIL-2 R38E/I92K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**K**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
335	hIL-2 R38E/I92M	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**M**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
336	hIL-2 R38E/I92F	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**F**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
337	hIL-2 R38E/I92P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**P**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
338	hIL-2 R38E/I92S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**S**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
339	hIL-2 R38E/I92T	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**T**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
340	hIL-2 R38E/I92W	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**W**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
341	hIL-2 R38E/I92Y	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**Y**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
342	hIL-2 R38E/I92V	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV**V**VL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
343	hIL-2 R38E/H16E	APTSSSTKKTQLQLE**E**LLLDLQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
344	hIL-2 R38K/D20A	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**A**LQMILNGINNYKNPKLT**K**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
345	WT hIL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３１２】

【表２９－２４】

配列番号	名称	配列
346	ヒトPD-1	PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNW YRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRAR RNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPR PAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQP LKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPS GMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL
347	ヒトPD-1	CCAGGATGGTTCTTAGACTCCCCAGACAGGCCCTGGAACCCCCCCAC CTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAAGGGGACAACGCCACCT TCACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTGCTAAACTGG TACCGCATGAGCCCCAGCAACCAGACGGACAAGCTGGCCGCCTTCCC CGAGGACCGCAGCCAGCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTCACAC AACTGCCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAGCGTGGTCAGGGCCCGG CGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCATCTCCCTGGCCCC CAAGGCGCAGATCAAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAG AGAGAAGGGCAGAAGTGCCCACAGCCCACCCCAGCCCCTCACCCAGG CCAGCCGGCCAGTTCCAAACCCTGGTGGTTGGTGTCGTGGGCGGCCT GCTGGGCAGCCTGGTGCTGCTAGTCTGGGTCCTGGCCGTCATCTGCT CCCGGGCCGCACGAGGGACAATAGGAGCCAGGCGCACCGGCCAGCCC CTGAAGGAGGACCCCTCAGCCGTGCCTGTGTTCTCTGTGGACTATGG GGAGCTGGATTTCCAGTGGCGAGAGAAGACCCCGGAGCCCCCCGTGC CCTGTGTCCCTGAGCAGACGGAGTATGCCACCATTGTCTTTCCTAGC GGAATGGGCACCTCATCCCCCGCCCGCAGGGGCTCAGCTGACGGCCC TCGGAGTGCCCAGCCACTGAGGCCTGAGGATGGACACTGCTCTTGGC CCCTC
348	抗hPD-1 #1-mIgG2b-N297A HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVY YCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCL VKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTW PSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPN LEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKD LPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNP GDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTD SFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK
349	抗hPD-1 #1-mκ LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

【０３１３】

【表２９－２５】

配列番号	名称	配列
350	抗hPD-1 #2-mIgG2b-N297A HC	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK
351	抗hPD-1 #2-mκ LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
352	IL-2Rγ	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
353	ヒトCD122 (IL-2Rβ)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV
354	IL-2Rα	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI
355	L6リンカーのアミノ酸	SGGGGS

【０３１４】

【表２９－２６】

配列番号	名称	配列
356	hIL-2-df-1H3-hκ LC 斜字はhIL-2	*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP* *KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL* *ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*DTVLTQSP ALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLIYGASNLES GVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPFTFGSGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
357	hIL-2-L6-1H3-hκ LC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP* *KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL* *ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*SGGGGSDT VLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLIYG ASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPFT FGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
358	hIL-2-df-1H3-hIgG1 HC 斜字はhIL-2	*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP* *KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL* *ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*EVQLVESG GGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVATISYDG SRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGSG YFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
359	hIL-2-L6-1H3-hIgG1 HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP* *KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL* *ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*SGGGGSEV QLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVA TISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０３１５】

【表２９－２７】

配列番号	名称	配列
360	1H3-hIgG1-df-hIL-2 HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQM* *ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL* *NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF* *LNRWITFCQSIISTLT*
361	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*SGGGGS*.*APTSSSTKKTQLQLEHL* *LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK* *PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET* *ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
362	1H3-hκ-df-hIL-2 (WT) LC 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ* *MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV* *LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE* *FLNRWITFCQSIISTLT*
363	1H3-hκ-L6-hIL-2 (WT) LC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*SGGGGS*.*APTSSSTKKTQLQLEH* *LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL* *KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE* *TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
364	L20ﾘﾝｶｰ	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGS

【０３１６】

【表２９－２８】

配列番号	名称	配列
365	hCD25-L20-hIL-2-df-1H3-hIgG1 HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQP VDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRG PAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTS* *SSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT* *ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG* *SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*EVQLVESGGGLV QPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVATISYDGSRTY YRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGSGYFDY WGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
366	hCD25-L20-hIL-2-L6-1H3-hIgG1 HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQP VDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRG PAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*APTS* *SSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT* *ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG* *SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*SGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVATISY DGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYCARHG SGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
367	hCD25-L20-hIL-2-df-1H3-hκ LC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQP VDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRG PAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*APTS* *SSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT* *ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG* *SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*DTVLTQSPALAV SPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLIYGASNLESGVPA RFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPFTFGSGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

【０３１７】

【表２９－２９】

配列番号	名称	配列
368	hCD25-L20-hIL-2-L6-1H3-hκ LC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*SGGGGSDTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
369	1H3-hIgG1-df-hCD25-L20-hIL-2 HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICT*SGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
370	1H3-hIgG1-L6-hCD25-L20-hIL-2 HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWVATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３１８】

【表２９－３０】

配列番号	名称	配列
371	1H3-hκ-df-hCD25-L20-hIL-2 LC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECELCDDDPPEIPHATFKAMAYKE GTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNT TKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE RIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC TSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN* *GINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA* *QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR* *WITFCQSIISTLT*
372	1H3-hκ-L6-hCD25-L20-hIL-2 LC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSELCDDDPPEIPHATFK AMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTS SATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPW ENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWT QPQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLD* *LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
373	H7-02-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
374	1H3-hκ LC	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３１９】

【表２９－３１】

配列番号	名称	配列
375	2D12-mIgG1-D265A-L6-hIL-2 HC	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEW IGGINPNNGGTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSQDSAVY YCARDYYRYGHYYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSS SVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPE VSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPA PIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDI TVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	10
376	2D12-mκ LC	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSVSSSVRFMHWYQQKSGTSPKRWI YDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNP PTFGGGTKLKIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERH NSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	
377	hIL-2 Q126L	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCLSIISTLT	20
378	hIL-2 Q126E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCESIISTLT	
379	1H3-hIgG1 HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
380	huPD-1-Fc	MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEG DNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCR FRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAE LRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【０３２０】

【表２９－３２】

配列番号	名称	配列
381	ｶﾆｸｲｻﾞﾙPD-1-Fc	MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLESPDRPWNAPTFSPALLLVTEG DNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCR FRVTRLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAE LRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
382	2H7 VH	GAGGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG CAGCCTGCGGCTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTCACCTTCAAGGACT ACTGCATGACCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTCGAGTGG GTGTCCGCCATCGTGTACAGCGGCGGGTCAACATACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCAGATTCACAATCAGCAGAGATAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAACCTGAGAGCTGAAGATACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAAGTACACCAGAGCCAGCTACTTCTACGACGCCATGGA CGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCCTCAT
383	2H7 VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACCCTGAGCCTGAGCCCTGG CGAGAGAGCTACACTGTCATGCAGAGCCTCTCAGAGCATCGGCAAGA GCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAAAAGCCTGGACAGGCCCCTAGACTG CTGATCTACGACGCCAGCACCAGAGCCGCTGATATCCCCGCCAGATT CAGCGGATCTGGCAGCGGCACTGATTTCACCCTCACCATCAGCAGCC TGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACTACGAC TGGCCCCCCCTGTCTTTTGGCGGAGGCACAAAGGTGGAAATCAAG
384	2H7 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSS
385	2H7 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGKSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASTRAADIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYD WPPLSFGGGTKVEIK
386	2H7 HCDR1	GFTFKDYCMT
387	2H7 HCDR2	AIVYSGGSTYYADSVKG
388	2H7 HCDR3	YTRASYFYDAMDV
389	2H7 LCDR1	RASQSIGKSFLA
390	2H7 LCDR2	DASTRAA
391	2H7 LCDR3	QQYYDWPPLS
392	C51E6-5 VH	CAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAGAAACCTGGCGC CTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCCTGTACGGCA CCTCTATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAGGGACTTGAGTGG ATGGGCTACATCAGCCCCTTTACCGGCAGAGCCACATACGCCCAGGG CTTCACAGGCAGATTCGTGTTCAGCCTGGACACCAGCGTGTCCACAG CCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGAGACTACGACTACCGGTACTACTATGCCATGGACTA CTGGGGCCAGGGCACCACAGTTACAGTGTCCTCA

【０３２１】

【表２９－３３】

配列番号	名称	配列
393	C51E6-5 VL	GAAATTGTGCTGACACAGAGCCCCGACTTCCAGAGCGTGACCCCTAA AGAAAAAGTGACCATCACCTGTACCGCCAGCGAGTCCGTGCCTCCTC AGTTCCTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCCGATCAGAGCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCAGCAGAGAAAGAGCCAGCGGCGTCCCAAGCAGATT TTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAATAGCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCACCAGTTTCACAGA AGCCCTCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
394	C51E6-5 VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
395	C51E6-5 VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCTASESVPPQFLHWYQQKPDQSPKL LIYASRERASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQFHR SPLTFGGGTKLEIK
396	C51E6-5 HCDR1	GYSLYGTSMH
397	C51E6-5 HCDR2	YISPFTGRATYAQGFTG
398	C51E6-5 HCDR3	DYDYRYYYAMDY
399	C51E6-5 LCDR1	TASESVPPQFLH
400	C51E6-5 LCDR2	ASRERAS
401	C51E6-5 LCDR3	HQFHRSPLT
402	A2 VH	GACGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTCCAGCCCGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACATCA GCGCCATGAGCTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG GTCAGCACAATCAGCGGATCTGCCTACAGCACCTACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAGCACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGAGAGATCTTCAGCGACTACTGGGGCTTGGGCACCCT GGTGACAGTGTCCTCA
403	A2 VL	CAAAGCGTGCTGACACAGCCCCCCAGCGCTTCTGGCACCCCTGGCCA GAGAGTGACCATCTCATGCAGCGGGTCAACAAGCAACATCGGCAGAG AGAGCGTGTACTGGTACCAGCAGCTGCCTGGAACCGCCCCTAAGCTG CTGATCTACAGCAACGTGCAGCGGCCTAGCGGCGCCCCTAACAGATT CAGCGGCAGCAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCCATCAGCGGCC TGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGGCACATGGGACGAC AGCCTGAACGGCTGGGTGTTCGGCGGCGGAACTAAGCTGACCGTCCT A
404	A2 VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSS
405	A2 VL (OMC479p1.A2VL)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGRESVYWYQQLPGTAPKL LIYSNVQRPSGAPNRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDD SLNGWVFGGGTKLTVL
406	A2 HCDR1	GFTFDISAMS
407	A2 HCDR2	TISGSAYSTYYADSVKG

【０３２２】

【表２９－３４】

配列番号	名称	配列
408	A2 HCDR3	EIFSDY
409	A2 LCDR1	SGSTSNIGRESVY
410	A2 LCDR2	SNVQRPS
411	A2 LCDR3	GTWDDSLNGWV
412	H7-767 HC	GAGGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGCGG ATCTCTGCGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACATTTAAATCCT ACGCCATGCACTGGGTTAGACAAGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCCATCGTCTACAGCGGCGGATCTACATACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATAATAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAAGTACGACAGAGCTTCTTATTTCTACGATGCCATGGA CGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCTAGCGTGTTTCCACTGGCCCCTAGCTCTAAAAGCACAAGC GGCGGAACCGCCGCTCTGGGTTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGA GCCTGTGACCGTCAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTTC ACACATTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCTGGGCTGTACAGCCTGAGC AGCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCTTCTCTGGGCACACAAACATACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGTAATACCAAAGTGGATAAGAAGG TGGAACCTAAGTCTTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCGTGCCCT GCTCCTGAACTGgctGGAgctCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA ACCTAAAGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCTGAGGTGACCTGCG TGGTCGTCGACGTGTCCCACGAAGATCCTGAGGTGAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCTAGAGA GGAACAGTACAACAGCACCTATAGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTCCCCGCCCCTATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCAAA GGGCCAACCTAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCAGAG ATGAGCTGACCAAGAACCAGGTTAGCCTGACTTGTCTGGTGAAAGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCC TGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAG CAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGAAAGGCCCCTG CTTCTAGCAGCACCAAGAAGACCCAGCTGCAGCTGGAACACCTGCTG CTGGCCCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCC CAAGCTGACCGAGATGCTGACATTTAAGTTCTACATGCCTAAGAAAG CCACCGAGCTGAAGCACCTGCAATGTCTGGAAGAAGAGCTGAAACCT CTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCTCAGTCAAAGAACTTCCACCTTAG ACCTAGAGATCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGA AGGGCAGCGAGACGACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACAATCGTGGAGTTCCTGAACAGATGGATCACCTTCGCCCAGAGCAT CATCTCCACCCTGACC

【０３２３】

【表２９－３５】

配列番号	名称	配列
413	H7-767 LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCAGGCACACTGAGCCTGAGCCCCGG CGAGCGGGCCACCCTGAGCTGTAGAGCTAGCCAGAGCATCTCCAGCA GCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCCCCTAGACTG CTGATCTACGACGCCTCTGATAGAGCTACAGGCATCCCCGACCGGTT CAGCGGCAGCGGATCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGAC TCGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAATACTATGAC TGGCCTCCTCTGTCTTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATTAAGCG TACGGTGGCGGCGCCCAGCGTGTTCATCTTCCCACCCAGCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACAGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTC CAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
414	H7-632 HC 実線の下線はCDR 点線の下線は定常領域	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMHWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYDRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
415	H7-632 LC 実線の下線はCDR 点線の下線は定常領域	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASDRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYD WPPLSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
416	H7-632 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMHWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYDRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSS
417	H7-632 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASDRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYD WPPLSFGGGTKVEIK
418	H7-632 HCDR1	GFTFKSYAMH
419	H7-632 HCDR2	AIVYSGGSTYYADSVKG
420	H7-632 HCDR3	YDRASYFYDAMDV
421	H7-632 LCDR1	RASQSISSSFLA
422	H7-632 LCDR2	DASDRAT
423	H7-632 LCDR3	QQYYDWPPLS

【０３２４】

【表２９－３６】

配列番号	名称	配列
424	2H7-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
425	2H7-hκ LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGKSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASTRAADIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYD WPPLSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
426	C51E6-5-hIgG4 HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
427	C51E6-5-hκ LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCTASESVPPQFLHWYQQKPDQSPKL LIYASRERASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQFHR SPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
428	A2-hIgG4 HC	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
429	A2-hλ LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGRESVYWYQQLPGTAPKL LIYSNVQRPSGAPNRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDD SLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【０３２５】

【表２９－３７】

配列番号	名称	配列
430	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLAL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFCQSIISTLT*
431	H7-632-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A) HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMHWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYDRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPASSSTKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
432	C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*SGGGGS*_*APTSSSTKKTQLQLEH* *LLLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL* *KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE* *TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３２６】

【表２９－３８】

配列番号	名称	配列
433	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLT*
434	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILN GINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT*
435	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLAL QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３２７】

【表２９－３９】

配列番号	名称	配列
436	hPD-1細胞外ﾄﾞﾒｲﾝ	CCAGGATGGTTCTTAGACTCCCCAGACAGGCCCTGGAACCCCCCCAC CTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAAGGGGACAACGCCACCT TCACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTGCTAAACTGG TACCGCATGAGCCCCAGCAACCAGACGGACAAGCTGGCCGCCTTCCC CGAGGACCGCAGCCAGCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTCACAC AACTGCCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAGCGTGGTCAGGGCCCGG CGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCATCTCCCTGGCCCC CAAGGCGCAGATCAAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAG AGAGAAGGGCAGAAGTGCCCACAGCCCACCCCAGCCCCTCACCCAGG CCAGCCGGCCAGTTCCAA
437	hPD-1細胞外ﾄﾞﾒｲﾝ HC	PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNW YRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRAR RNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPR PAGQFQ
438	OMC.1.B6-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNYMSWVRQAPGKGLEW VSAISSSGGTIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKHKWNAVYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
439	OMC.1.B6-hλ LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGRNLVNWYQQLPGTAPKL LIYTIDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLVISGLQSEDEADYYCAAWDG SLNAWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
440	OMC.2.C6-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYEMQWVRQAPGKGLEW VLGITSSSSHIFYADSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTKDLNSYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
441	OMC.2.C6-hλ LC	QSVMTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNLGNNYVSWYQHLPGTAPKL LIYGNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSDDEADYYCSSWDA SLNVWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【０３２８】

【表２９－４０】

配列番号	名称	配列
442	OMC.1.D6-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEW VSAISSSGGTIFYADSVKGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKHKWNDVYYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
443	OMC.1.D6-hλ LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGRNLVNWYQQLPGTAPKL LIYTVDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLASEDEADYYCAAWDS SLNSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
444	D12-hIgG4 HC	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
445	D12-hλ LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGNTSNIGRESVYWYQQLPGTAPKL LIYSNVQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDD SLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
446	G12-hIgG4 HC	DSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEWV STISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
447	G12-hλ LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGRESVYWYQQLPGTAPKL LIYLNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDVADYYCGTWDD SLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【０３２９】

【表２９－４１】

配列番号	名称	配列
448	pCMV6-hygro-HA-ｶﾆｸｲｻﾞﾙPD-1 (1-185)	aacaaaatattaacgcttacaatttccattcgccattcaggctgcgc aactgttgggaagggcgatcggtgcgggcctcttcgctattacgcca gctggcgaaaggggatgtgctgcaaggcgattaagttgggtaacgc cagggttttcccagtcacgacgttgtaaaacgacggccagtgccaag ctgatctatacattgaatcaatattggcaattagccatattagtcat tggttatatagcataaatcaatattggctattggccattgcatacgt tgtatctatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaata tgaccgccatgttgacattgattattgactagttattaatagtaatc aattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgtta cataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccc cgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaat agggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactg cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtccgccccct attgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagta catgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattag tcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacaccaatggg cgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccat tgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttc caaaatgtcgtaataaccccgccccgttgacgcaaatgggcggtagg cgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccg tcagaattttgtaatacgactcactatagggcggccgggaattcgtc gactggatccggtaccgaggagatctgccgccgcgatcgccggcgcg ccagatctcaagcttatggacatgcgggtgccagcacaacttctcgg attactattgttatggctgcgaggtgcgcgctgttatccttacgacg tgcctgactacgccccaggatggttcttagagtccccagacaggccc tggaacgcccccaccttctccccagccctgctcctggtgaccgaagg ggacaacgccaccttcacctgcagcttctccaacgcatcggagagct tcgtgctaaactggtacaggatgagccccagcaaccagacggacaag ctggccgccttccccgaggaccgcagccagcccggccaggactgccg cttccgtgtcacacgcctgcccaacgggcgtgacttccacatgagcg tggtcagggcccggcgcaatgacagcggcacctacctctgtggggcc atctccctggcccccaaggcgcagatcaaagagagcctgcgggcaga gctcagggtgacagagagaagggcagaagtgcccacagcccacccca gcccctcacccaggccagccggccagttccaagccctggtggttggt gtcgtgggcggcctgctgggcagcctggtgctgctagtctgggtcct ggccgtcatctgctcccgcgccgcacaagggacaatagaagccaggc gcacctgacgcgttaagcggccgcactcgaggtttaaacggccggcc gcggtcatagctgtttcctgaacagatcccgggtggcatccctgtga cccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgc ccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgac taggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggag caaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctatt gggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatc tccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagtt gttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttt tttggtagagacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaac

【０３３０】

【表２９－４２】

配列番号	名称	配列
		tcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctggg attacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttctgattttaa aataactataccagcaggaggacgtccagacacagcataggctacct ggccatgcccaaccggtgggacatttgagttgcttgcttggcactgt cctctcatgcgttgggtccactcagtagatgcctgttgaattgggta cgcggccagcttggctgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaag tccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaa ttagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggca gaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccg cccctaactccgcccatcccgcccctaactccgcccagttccgccca ttctccgccccatggctgactaatttttttttatttatgcagaggccg aggccgcctcggcctctgagctattccagaagtagtgaggaggcttt tttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgggagcttgtatatc cattttcggatctgatcaagagacacgtacgaccatgaaaaagcctg aactcaccgcgacgtctgttgagaagtttctgatcgaaaagttcgac agcgtctccgacctgatgcagctctcggagggcgaagaatctcgtgc tttcagcttcgatgtaggagggcgtggatatgtcctgcgggtaaata gctgcgccgatggtttctacaaagatcgttatgtttatcggcacttt gcatcggccgcgctcccgattccggaagtgcttgacattggggaatt tagcgagagcctgacctattgcatctcccgccgtgcacagggtgtca cgttgcaagacctgcctgaaaccgaactgcccgctgttctgcaaccg gtcgcggaggccatggatgcaatcgctgcggccgatcttagccagac gagcgggttcggcccattcggaccgcaaggaatcggtcaatacacta catggcgtgatttcatatgcgcgattgctgatccccatgtgtatcac tggcaaactgtgatggacgacaccgtcagtgcgtccgtcgcgcaggc tctcgatgagctgatgctttgggccgaggactgccccgaagtccggc acctcgtgcacgcggatttcggctccaacaatgtcctgacggacaat ggccgcataacagcggtcattgactggagcgaggcgatgttcgggga ttcccaatacgaggtcgccaacatcttcttctggaggccgtggttgg cttgtatggagcagcagacgcgctacttcgagcggaggcatccggag cttgcaggatcgccgcggctccgggcgtatatgctccgcattggtct tgaccaactctatcagagcttggttgacggcaatttcgatgatgcag cttgggcgcagggtcgatgcgacgcaatcgtccgatccggagccggg actgtcgggcgtacacaaatcgcccgcagaagcgcggccgtctggac cgatggctgtgtagaagtactcgccgatagtggaaaccgacgcccca gcactcgtccgagggcaaaggaatagctgcagcgggactctggggtt cgaaatgaccgaccaagcgacgcccaacctgccatcacgagatttcg attccaccgccgccttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttc cgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctgga gttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttaca aataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttca ctgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatca tgtctgtataccgtcgacctctagctagagcttggcgtaatcatggt catagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcacaattccacac aacatacgagccggaagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatg agtgagctaactcacattaattgcgttgcgctcactgcccgctttcc

【０３３１】

【表２９－４３】

配列番号	名称	配列
		agtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggccaacgc gcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgct cactgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcag ctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataac gcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccg taaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgcccccctg acgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccg acaggactataaagataccaggcgtttcccccctggaagctccctcgt gcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccgcct ttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcatagctcacgctgtagg tatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgca cgaacccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatc gtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagca gccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtgctac agagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaagaacag tatttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaaga gttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcggtgg ttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctc aagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaac gaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggat cttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatct aaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatc agtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagt tgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttac catctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccg gctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcg cagaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaatt gttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgc aacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtt tggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagtta catgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcct ccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggt tatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagat gcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatag tgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataa taccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaac gttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatcc agttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttt tactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatg ccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcata ctcttccttttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtct catgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatag gggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgcgccctgt agcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgac cgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcc cttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaat

【０３３２】

【表２９－４４】

配列番号	名称	配列
		cgggggctccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcga ccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgc cctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttcttt aatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctc ggtctattcttttgatttataagggattttgccgatttcggcctatt ggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaatttt
449	Abz1mod-hIgG4 HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
450	Abz1mod-hκ LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIPPQFLHWYQQKPDQSPKL LIKAASQRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQFHS SPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
451	抗hPD-1 #1-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVY YCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK*SGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMI LNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFCQSIISTLT
452	抗hPD-1 #1-hκ LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３３３】

【表２９－４５】

配列番号	名称	配列
453	OMC.1.B6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNYMSWVRQAPGKGLEW VSAISSSGGTIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKHKWNAVYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE *HLLLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE* *LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD* *ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
454	OMC.2.C6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYEMQWVRQAPGKGLEW VLGITSSSSHIFYADSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTKDLNSYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLL *LALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
455	OMC.1.D6-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEW VSAISSSGGTIFYADSVKGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKHKWNDVYYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE *HLLLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE* *LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD* *ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３３４】

【表２９－４６】

配列番号	名称	配列
456	D12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLT*
457	G12-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	DSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEWV STISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGIN NYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FCQSIISTLT*
458	2H7-hIgG4-LE HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
459	2H7-hIgG4-LAGA HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

【０３３５】

【表２９－４７】

配列番号	名称	配列
460	OMC.2-A3-hIgG4/λ HC	EVQLLESGGCLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEW VSAISSSGGTIFYADSVKGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKHKWNDVYYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
461	OMC476pH7-hIgG4 HC	DMQLVESGGGVVRPGESLRLSCTASGFTFSISAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGTAYSTYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDNFFDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
462	OMC476pB11.H7 LC	QSVMTQPPSASGTPGQRVTISCSGVTSNIGSNSVYWYQQLPGTAPKL LIYLNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDD SLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
463	OMC476pB11-hIgG4 HC	DVQLVESGGGVVRPGESLRLSCTASGFTFSISAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGTAYSTYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDNFFDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
464	OMC476pG10-hIgG4 HC	DVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGEGLEW VSHISASGGSTYYADSVKGRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTTNLGSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG

【０３３６】

【表２９－４８】

配列番号	名称	配列
465	OMC476pH10-hIgG4 HC	DVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFSIYAVSWVRQAPGEGLEW VSHISASGGSTYYADSVKGRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTTNLGSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
466	OMC476pG10.H10 LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSYSDIGTNYVYWYQQLPGTAPKL LIFATDRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDD SLNVWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
467	OMC476pE4-hIgG4 HC	DVQLVESGGGVVRPGESLRLSCAASGFTFSTDAMGWVRQAPGEGLEW VSLISGSGYSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLTAEDTAVY YCAKNSLAFFDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
468	OMC476pE4 LC	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGRESVNWYQQLPGTAPKL LIYSTDRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDN DLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
469	J110-hIgG1 HC	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGHSITSDYAWNWIRQFPGDKLE WMGYISYSGYTTYNPSLKSRVSITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATY FCARDLDYGPWFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
470	J110-hκ LC	DIQMTQSPASLSASVGETVTLTCRASENIHNYLAWYQQKQGKSPQLL VYNVKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSS PWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３３７】

【表２９－４９】

配列番号	名称	配列
471	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
472	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLAL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
473	2H7-hIgG1-LAGA--df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLAL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３３８】

【表２９－５０】

配列番号	名称	配列
474	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
475	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
476	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３３９】

【表２９－５１】

配列番号	名称	配列
477	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
478	2H7-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
479	2H7-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３４０】

【表２９－５２】

配列番号	名称	配列
480	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (WT) HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN* *GINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA* *QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR* *WITFCQSIISTLT*
481	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (WT) HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*SGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEHLLLD* *LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
482	1H3-hIgG4 HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
483	1H3-hκ-df-hIL-2 (WT) LC 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ* *MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV* *LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE* *FLNRWITFCQSIISTLT*

【０３４１】

【表２９－５３】

配列番号	名称	配列
484	1H3-hκ-L6-hIL-2 (WT) LC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC<u>SGGGGS</u>*APTSSSTKKTQLQLEH* *LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL* *KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE* *TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
485	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20Y) HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK<u>SGGGGS</u>*APTSSSTKKTQLQLEHLLLY* *LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
486	1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20Y) HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLYLQMILN* *GINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA* *QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR* *WITFCQSIISTLT*
487	1H3-hIgG1-df-hIL-2 (D20Y) HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLYLQM* *ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL* *NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF* *LNRWITFCQSIISTLT*

【０３４２】

【表２９－５４】

配列番号	名称	配列
488	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38P) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTPMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
489	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38S) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTSMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
490	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38D) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTDMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３４３】

【表２９－５５】

配列番号	名称	配列
491	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38Q/E95A) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLALKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
492	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/F42H/E95A) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTRMLTHKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLALKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
493	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38D/I92D) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLD* *LQMILNGINNYKNPKLTDMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３４４】

【表２９－５６】

配列番号	名称	配列
494	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (R38E/I92D) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLD* *LQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
495	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (F42H/I92D) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLD* *LQMILNGINNYKNPKLTRMLTHKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
496	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３４５】

【表２９－５７】

配列番号	名称	配列
497	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APASSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
498	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFAQSIISTLT*
499	1H3-hIgG4-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKSGGGGS*APASSSTKKTQLQLEHLLLA* *LQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３４６】

【表２９－５８】

配列番号	名称	配列
500	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*SGGGGS APTSSSTKKTQLQLEHL LLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
501	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*SGGGGS APASSSTKKTQLQLEHL LLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
502	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (D20A/R38E/C125A) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*SGGGGS APTSSSTKKTQLQLEHL LLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
503	1H3-hκ-df-hIL-2 (D20A/R38E) LC 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQ MILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT*

【０３４７】

【表２９－５９】

配列番号	名称	配列
504	1H3-hκ-L6-hIL-2 (D20A/R38E) LC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVRTGVHWYQQKPGQQPKLLI YGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDP FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*SGGGGS*_____.*APTSSSTKKTQLQLEH* *LLLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL* *KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE* *TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
505	OMC476pB11-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGVVRPGESLRLSCTASGFTFSISAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGTAYSTYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDNFFDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
506	OMC476pE4-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGVVRPGESLRLSCAASGFTFSTDAMGWVRQAPGEGLEW VSLISGSGYSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLTAEDTAVY YCAKNSLAFFDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILN* *GINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA* *QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR* *WITFCQSIISTLT*
507	OMC476pG10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGEGLEW VSHISASGGSTYYADSVKGRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTTNLGSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*

【０３４８】

【表２９－６０】

配列番号	名称	配列
508	OMC476pH10-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFSIYAVSWVRQAPGEGLEW VSHISASGGSTYYADSVKGRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTTNLGSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
509	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42A) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
510	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/F42S) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*

【０３４９】

【表２９－６１】

配列番号	名称	配列
511	A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20S/R38E) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLSLQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
512	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42A/N88R) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
513	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42I/I92D) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTIKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*

【０３５０】

【表２９－６２】

配列番号	名称	配列
514	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42Q/I92D) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
515	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42T/I92D) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTTKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
516	A2-hIgG4-df-hIL-2 (F42W/I92D) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTRMLTWKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*

【０３５１】

【表２９－６３】

配列番号	名称	配列
517	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/D84K) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
518	A2-hIgG4-df-hIL-2 (R38E/I92K) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFCQSIISTLT*
519	C51E6-5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLALQ* *MILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV* *LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE* *FLNRWITFCQSIISTLT*

【０３５２】

【表２９－６４】

配列番号	名称	配列
520	C51E6-5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEWM GYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYC ARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGINNYK* *NPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL* *RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI* *ISTLT*
521	C51E6-5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEWM GYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYC ARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGINNYK* *NPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL* *RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI* *ISTLT*
522	1H3-hIgG1-LAGA-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A)	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSAPASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNG INNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FAQSIISTLT
523	2A3-hκ LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGRSFLAWYQQKPGQAPRLL IYDASTRAADIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYDWP PLSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３５３】

【表２９－６５】

配列番号	名称	配列
524	1H9-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNLKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLAL QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT*
525	1H9-hκ LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGRSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASTRAADIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYCQQYYD WPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
526	1D5-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APTSSSTKKTQLQLEHLLLAL QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT*
527	1D5-hκ LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGRSFLAWYQQKPGQAPRL LIYDASTRATDIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYD WPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３５４】

【表２９－６６】

配列番号	名称	配列
528	1D5-hIgG4-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLAL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
529	1D5-hIgG4-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLAL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
530	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３５５】

【表２９－６７】

配列番号	名称	配列
531	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
532	H7-767 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMHWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYDRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPASSSTKKTQLQLEHLL LALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
533	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３５６】

【表２９－６８】

配列番号	名称	配列
534	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/D84K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL* *QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE* *VLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFAQSIISTLT*
535	2H7-hIgG1-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
536	2H7-hIgG1-LE-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３５７】

【表２９－６９】

配列番号	名称	配列
537	2H7-hIgG4-df-hIL-2 (T3A/R38E/I92K/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT*
538	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/D20S/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL LSLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
539	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/D84F/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRFLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３５８】

【表２９－７０】

配列番号	名称	配列
540	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92R/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVRVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
541	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVEVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
542	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92S/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３５９】

【表２９－７１】

配列番号	名称	配列
543	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/R38E/I92D/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVDVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
544	2H7-hIgG1-LAGA-df-hIL2 (T3A/H16E/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVY YCAKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEELL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP* *LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA* *TIVEFLNRWITFAQSIISTLT*
545	1H3-hIgG1-L6-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*SGGGGS*_*APASSSTKKTQLQLEHL* *LLALQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK* *PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET* *ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT*

【０３６０】

【表２９－７２】

配列番号	名称	配列
546	1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQM* *ILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL* *NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF* *LNRWITFAQSIISTLT*
547	C51E6-5-hIgG4/k-LE HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
548	C51E6-5-hIgG4/k-LAGA HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF AGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
549	C51E6-5-hIgG4/k-LEPG HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL GSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

【０３６１】

【表２９－７３】

配列番号	名称	配列
550	C51E6-5-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQ* *MILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV* *LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE* *FLNRWITFAQSIISTLT*
551	C51E6-5-hIgG4/k-LEPG-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSLYGTSMHWVRQAPGQGLEW MGYISPFTGRATYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVY YCARDYDYRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL GSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQ* *MILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV* *LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE* *FLNRWITFAQSIISTLT*
552	A2-hIgG4/k-LE HC	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFeGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
553	A2-hIgG4/k-LAGA HC	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFaGaPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG

【０３６２】

【表２９－７４】

配列番号	名称	配列
554	A2-hIgG4/k-LEPG HC	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFeGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLgSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
555	A2-hIgG4/k-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFAQSIISTLT*
556	A2-hIgG4/k-LE-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFAQSIISTLT*

【０３６３】

【表２９－７５】

配列番号	名称	配列
557	A2-hIgG4/k-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFAQSIISTLT*
558	A2-hIgG4/k-LEPG-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC 斜字はhIL-2	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDISAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSAYSTYYADSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREIFSDYWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLGSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI* *NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS* *KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI* *TFAQSIISTLT*
559	抗hPD-1 #1 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVY YCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
560	抗CD20-hIgG1/k HC	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEW IGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY YCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０３６４】

【表２９－７６】

配列番号	名称	配列
561	抗CD20-hIgG1/k-LAGA HC	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEW IGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY YCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
562	抗CD20-hκ LC	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNP PTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
563	1H3-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/C125A) HC 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQM ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT*
564	抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A HC	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWNWIRKFPGNRLE WMGYINSAGISNYNPSLKRRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEDAATY YCARSDNMGTTPFTYWGQGTLVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSV TVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKEC HKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTC LVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKT SKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK

【０３６５】

【表２９－７７】

配列番号	名称	配列
565	抗mPD-1 RMP1-14 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWNWIRKFPGNRLEW MGYINSAGISNYNPSLKRRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYC ARSDNMGTTPFTYWGQGTLVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVT LGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPS STWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPA PNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKD LPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPG DISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSF SCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK<u>SGGGGS</u>*APTSSSTKKTQLQLEHLL* *LDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMPKKATELKHLQCLEEELKPL* *EERLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI* *VEFLNRWITFCQSIISTLT*
566	抗mPD-1 RMP1-14 mκ LC	DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTYLNWYLQRPGQS PQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQG LEFPTFGGGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
567	抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFGDYSMAWVRQAPKRGLEWV ANIIYDGSRTFYRDSVKGRFTISRDNAKPTLYLQMDSLRPEDTATYYC ATHNYPGYAMEAWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTL GCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSS TWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAP NLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGD ISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFS CNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK
568	抗mPD-1 RMP1-30 mκ LC	DTVLTQSPALPVSLGQRVNISCRATKSVSRYVHWYQQKSGQQPRLLIY TTSNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDIANYYCQQSNEIPYT FGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIN VKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYT CEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
569	抗mPD-1 RMP1-30 mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC 下線はリンカー 斜字はhIL-2	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFGDYSMAWVRQAPKRGLEWV ANIIYDGSRTFYRDSVKGRFTISRDNAKPTLYLQMDSLRPEDTATYYC ATHNYPGYAMEAWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTL GCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSS TWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAP NLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGD ISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFS CNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK<u>SGGGGS</u>*APTSSSTKKTQLQLEHLLL* *DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTkKFrMPKKATELKHLQCLEEELKPLE* *ErLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV* *EFLNRWITFCQSIISTLT*

【０３６６】

【表２９－７８】

配列番号	名称	配列
570	抗KLH-C3-mIgG2b-N297A-L6-hIL-2 (F42K/Y45R/V69R) HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLVGSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPTKGLEW VASISTGGGNTHYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEETATY YCARLLSTISTPFDYWGQGVIVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSV TVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKEC HKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYASTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTC LVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKT SKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGKSGGGGS*APTSSSTK* *KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTkKFrMPKKATELKH* *LQCLEEELKPLEErLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT* *FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
571	KLH-C3-mκ LC	DVVLIQSPTTLSVTPGETVSLSCRASHSVGTNLHWYQQRTNESPSLL IKYSSHSTSGIPSRFSATGSGTDFTLNISNVEFDDVASYFCQQSQKW PLTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
572	2D12-hIgG1-L6-hIL-2 HC 下線はﾘﾝｶｰ 斜字はhIL-2	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEW IGGINPNNGGTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSQDSAVY YCARDYYRYGHYYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGS*APTSSSTKKTQL* *QLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL* *EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE* *YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*
573	2D12-hκ LC	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSVSSSVRFMHWYQQKSGTSPKRWI YDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNP PTFGGGTKLKIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
574	hIL-2 F42A/Y45A/L72G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KF**A**MP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN**G**AQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
575	hIL-2 H16A/F42A	APTSSSTKKTQLQLE**A**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT**A**KFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３６７】

【表２９－７９】

配列番号	名称	配列
576	1H9-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNLKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
577	1D5-hIgG4 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVGSGFNFKDYCMTWVRQAPGKGLEW VSAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKYTRGSYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
578	抗hPD-1 #2 HC	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEW MGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVY YCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
579	抗hPD-1 #2 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQA PRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQH SRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０３６８】

【表２９－８０】

配列番号	名称	配列
580	ヒトPD-1受容体レンチウイルスベクター	gtcgacggatcgggagatctcccgatcccctatggtgcactctcagt acaatctgctctgatgccgcatagttaagccagtatctgctccctgc ttgtgtgttggaggtcgctgagtagtgcgcgagcaaaatttaagcta caacaaggcaaggcttgaccgacaattgcatgaagaatctgcttagg gttaggcgttttgcgctgcttcgcgatgtacgggccagatatacgcg ttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggt cattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacg gtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgac gtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttcc attgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggca gtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaa tgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttat gggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctatt accatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcg gtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatg ggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgt aacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtg ggaggtctatataagcagcgcgttttgcctgtactgggtctctctgg ttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaaccc actgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgt gtgcccgtctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagaccc ttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgcccgaacagggac ttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcg gcttgctgaagcgcgcacggcaagaggcgaggggcggcgactggtga gtacgccaaaaattttgactagcggaggctagaaggagagagatggg tgcgagagcgtcagtattaagcgggggagaattagatcgcgatggga aaaaattcggttaaggccaggggggaaagaaaaaatataaattaaaac atatagtatgggcaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcct ggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaaatactgggacagct acaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatata atacagtagcaaccctctattgtgtgcatcaaaggatagagataaaa gacaccaaggaagctttagacaagatagaggaagagcaaaacaaaag taagaccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggagga ggagatatgagggacaattggagaagtgaattatataaatataaagt agtaaaaattgaaccattaggagtagcacccaccaaggcaaagagaa gagtggtgcagagagaaaaaagagcagtgggaataggagctttgttc cttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaat gacgctgacggtacaggccagacaattattgtctggtatagtgcagc agcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatctgttg caactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggc tgtggaaagatacctaaaggatcaacagctcctggggatttggggtt gctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgccttggaatgctagt tggagtaataaatctctggaacagatttggaatcacacgacctggat ggagtgggacagagaaattaacaattacacaagcttaatacactcct taattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaatta ttggaattagataaatgggcaagtttgtggaattggtttaacataac

【０３６９】

【表２９－８１】

配列番号	名称	配列
		aaattggctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggct tggtaggtttaagaatagtttttgctgtactttctatagtgaataga gttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaac cccgaggggacccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggag agagagacagagacagatccattcgattagtgaacggatcggcactg cgtgcgccaattctgcagacaaatggcagtattcatccacaatttta aaagaaaaggggggattgggggtacagtgcaggggaaagaatagta gacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaat tacaaaaattcaaaattttcgggtttattacagggacagcagagatc cagtttggttaattaagtaattcgctagctaggtcttgaaaggagtg ggaattggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccac agtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgatccggtgcct agagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactgg ctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagt agtcgccgtgaacgttctttttcgcaacgggtttgccgccagaacac aggaccggttctagagcgctgccaccatgcagatcccacaggcgccc tggccagtcgtctgggcggtgctacaactgggctggcggccaggatg gttcttagactccccagacaggccctggaacccccccaccttctccc cagccctgctcgtggtgaccgaaggggacaacgccaccttcacctgc agcttctccaacacatcggagagcttcgtgctaaactggtaccgcat gagccccagcaaccagacggacaagctggccgccttccccgaggacc gcagccagcccggccaggactgccgcttccgtgtcacacaactgccc aacgggcgtgacttccacatgagcgtggtcagggcccggcgcaatga cagcggcacctacctctgtggggccatctccctggcccccaaggcgc agatcaaagagagcctgcgggcagagctcagggtgacagagagaagg gcagaagtgcccacagcccaccccagcccctcacccaggccagccgg ccagttccaaaccctggtggttggtgtcgtgggcggcctgctgggca gcctggtgctgctagtctgggtcctggccgtcatctgctcccgggcc gcacgagggacaataggagccaggcgcaccggccagcccctgaagga ggacccctcagccgtgcctgtgttctctgtggactatggggagctgg atttccagtggcgagagaagaccccggagccccccgtgccctgtgtc cctgagcagacggagtatgccaccattgtctttcctagcggaatggg cacctcatcccccgcccgcaggggctcagctgacggccctcggagtg cccagccactgaggcctgaggatggacactgctcttggcccctctga gcccctctccctcccccccccctaacgttactggccgaagccgcttgg aataaggccggtgtgcgtttgtctatatgttattttccaccatattg ccgtcttttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttctt gacgagcattcctaggggtctttcccctctcgccaaaggaatgcaag gtctgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttga agacaaacaacgtctgtagcgacccctttgcaggcagcggaacccccc acctggcgacaggtgcctctgcggccaaaagccacgtgtataagata cacctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggata gttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagcgtattcaacaaggg gctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgg ggcctcggtgcacatgctttacatgtgtttagtcgaggttaaaaaaa cgtctaggccccccgaaccacggggacgtggttttcctttgaaaaac

【０３７０】

【表２９－８２】

配列番号	名称	配列
		acgatgataatatggccacaatgaccgagtacaagcccacggtgcgc ctcgccacccgcgacgacgtccccagggccgtacgcaccctcgccgc cgcgttcgccgactaccccgccacgcgccacaccgtcgatccggacc gccacatcgagcgggtcaccgagctgcaagaactcttcctcacgcgc gtcgggctcgacatcggcaaggtgtgggtcgcggacgacggcgccgc ggtggcggtctggaccacgccggagagcgtcgaagcgggggcggtgt tcgccgagatcggcccgcgcatggccgagttgagcggttcccggctg gccgcgcagcaacagatggaaggcctcctggcgccgcaccggcccaa ggagcccgcgtggttcctggccaccgtcggagtctcgcccgaccacc agggcaagggtctgggcagcgccgtcgtgctccccggagtggaggcg gccgagcgcgccggggtgcccgccttcctggagacctccgcgccccg caacctccccttctacgagcggctcggcttcaccgtcaccgccgacg tcgaggtgcccgaaggaccgcgcacctggtgcatgacccgcaagccc ggtgcctgaacgcgttaagtcgacaatcaacctctggattacaaaat ttgtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctcctttttacgc tatgtggatacgctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttcc cgtatggctttcattttctcctccttgtataaatcctggttgctgtc tctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgt gcactgtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccacc acctgtcagctcctttccgggactttcgctttccccctccctattgc cacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacagggg ctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcggggaaatca tcgtcctttccttggctgctcgcctgtgttgccacctggattctgcg cgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggacc ttccttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtctt cgccttcgccctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctcccc gcgtcgactttaagaccaatgacttacaaggcagctgtagatcttag ccacttttttaaaagaaaaggggggactggaagggctaattcactccc aacgaagacaagatctgctttttgcttgtactgggtctctctggtta gaccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaacccact gcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtg cccgtctgttgtgtgactctggtaactagagatccctcagacccttt tagtcagtgtggaaaatctctagcagggcccgtttaaacccgctgat cagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccc tcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcct ttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtc attctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggat tgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggc ttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggtatccccacg cgccctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgc agcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctccttcgc tttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaag ctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttagtgctttacgg cacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgg gccatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtcca cgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaac

【０３７１】

【表２９－８３】

配列番号	名称	配列
		cctatctcggtctattcttttgatttataagggattttgccgatttcg gcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaat taattctgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaagtccccaggct ccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaa ccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaa gcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactccgc ccatcccgcccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccatg gctgactaatttttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgcct ctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggct tttgcaaaaagctcccgggagcttgtatatccattttcggatctgatc agcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagtata atacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgt tccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggac cgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccgg tgtggtccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggacca ggtggtgccggacaacaccctggcctgggtgtgggtgcgcggcctgga cgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccggga cgcctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcg ggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgcacttcgtggc cgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgc cttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgggacgccggctg gatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccaccc caacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcat cacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtgg tttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtataccgtcgac ctctagctagagcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtg aaattgttatccgctcacaattccacacaacatacgagccggaagcat aaagtgtaaagcctggggtgcctaatgagtgagctaactcacattaat tgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgcca gctgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtat tgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgt tcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggtt atccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaagg ccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgttttt ccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaag tcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttcc ccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttac cggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctca tagctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaa gctgggctgtgtgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcgcctt atccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatc gccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgt aggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacac tagaagaacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagttacctt cggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctgg ta

【０３７２】

【表２９－８４】

配列番号	名称	配列
		gcggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaag gatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagt ggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaa ggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaa tctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaa tcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatag ttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttac catctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccgg ctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgca gaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaattgtt gccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacg ttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggta tggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgat cccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcg ttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcag cactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctg tgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggc gaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccac atagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggc gaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaac ccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcg tttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaa taagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttcaat attattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatat ttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggggttccgcgcacatttc cccgaaaagtgccacctgac
581	hIL-2 V69R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEE**R**LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
582	H7-02-hIgG1-LAGA-df-hIL-2 (T3A/D20A/R38E/C125A) HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMTWVRQAPGKGLEWV SAIVYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKYTRASYFYDAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPASSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGI NNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF AQSIISTLT

【０３７３】

【表２９－８５】

配列番号	名称	配列
583	H7-02-hκ LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYDASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYDWP PLSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
584	hPD-L1	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQL DLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGN AALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVV DPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFN VTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTH LVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLE ET
585	KLH-C3-hIgG4 HC	EVQLVGSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPTKGLEWV ASISTGGGNTHYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEETATYYC ARLLSTISTPFDYWGQGVIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
586	KLH-C3-hκ LC	DVVLIQSPTTLSVTPGETVSLSCRASHSVGTNLHWYQQRTNESPSLLI KYSSHSTSGIPSRFSATGSGTDFTLNISNVEFDDVASYFCQQSQKWPL TFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
587	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E15A) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLAHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３７４】

【表２９－８６】

配列番号	名称	配列
588	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20I) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLILQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
589	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20S) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLSLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３７５】

【表２９－８７】

配列番号	名称	配列
590	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20H) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLHLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
591	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20W) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLWLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３７６】

【表２９－８８】

配列番号	名称	配列
592	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20Y) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLYLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
593	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20R) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLRLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３７７】

【表２９－８９】

配列番号	名称	配列
594	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D20F) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
595	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (D84K) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR KLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３７８】

【表２９－９０】

配列番号	名称	配列
596	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (S87A) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLIANINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
597	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88Y) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISYINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT

【０３７９】

【表２９－９１】

配列番号	名称	配列
598	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88D) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
599	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88R) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３８０】

【表２９－９２】

配列番号	名称	配列
600	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88E) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISEINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
601	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88F) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISFINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT

【０３８１】

【表２９－９３】

配列番号	名称	配列
602	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (N88I) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISIINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
603	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (I92A) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEWV ATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATYYC ARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLN CECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVAVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT

【０３８２】

【表２９－９４】

配列番号	名称	配列
604	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95A) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLALKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
605	1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2 (E95K) HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSDYAMAWVRQAPKKGLEW VATISYDGSRTYYRDSVKGRFTISRDNAKITLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGSGYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWE NEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLKLKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
606	hIL-2 D20R/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**R**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
607	hIL-2 D20N/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**N**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
608	hIL-2 D20Q/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Q**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
609	hIL-2 D20E/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**E**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３８３】

【表２９－９５】

配列番号	名称	配列
610	hIL-2 D20G/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**G**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
611	hIL-2 D20I/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**I**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
612	hIL-2 D20L/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**L**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
613	hIL-2 D20K/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**K**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
614	hIL-2 D20M/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**M**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
615	hIL-2 D20F/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**F**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
616	hIL-2 D20P/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**P**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
617	hIL-2 D20T/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**T**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
618	hIL-2 D20W/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**W**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
619	hIL-2 D20Y/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**Y**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
620	hIL-2 D20V/R38E	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**V**LQMILNGINNYKNPKLT**E**MLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
621	hIL-2 F42K/Y45R/V69R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFRMPK KATELKHLQCLEEELKPLEERLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【０３８４】

当業者であれば、この明細書で開示する好ましい態様に多数の変更及び修正を加えることができ、そのような変更及び修正は、本発明の精神から逸脱することなく行うことができることを理解する。したがって、特許請求の範囲は、本発明の真の精神及び範囲に含まれる全ての均等なバリアントを包含することが意図される。

【０３８５】

この明細書で引用又は記載する各特許、特許出願及び刊行物の開示は、その全体が参照によりこの明細書に組み込まれる。

【０３８６】

実施の態様

以下の態様のリストは、これまで説明を無効にしたり、置換したりするものではなく、補足することを目的としている。

態様１　修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質であって、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含み、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、高親和性ｈＩＬ２受容体及び中親和性ｈＩＬ２受容体の両者に対する効力が、非修飾ｈＩＬ２と比較して低下している、修飾ｈＩＬ２タンパク質。

態様２　前記２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択される、態様１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様３　前記３８位における置換は、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ及びＲ３８Ｋから選択される、態様１又は２に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様４　配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、先行する態様のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様５　前記３位における置換はＴ３Ａである、態様４に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様６　配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、先行する態様のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様７　前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、態様６に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様８　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記高親和性ｈＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒαβγ）に対する効力が、約１，０００倍低下している、先行する態様のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記中親和性ｈＩＬ２受容体（ｈＩＬ２Ｒβγ）に対する効力が、約１０，０００倍低下している、先行する態様のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１０　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合している、態様１～９のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１１　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、態様１０に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１２　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、態様１０又は１１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１３　前記修飾ｈＩＬ２は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、態様１２に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１４　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、態様１０又は１１に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１５　修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質であって、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位におけるＤ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅ置換及び３８位におけるＲ３８Ｅ置換を含む、修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１６　配列番号３０７、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、態様１５に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１７　Ｄ２０Ａ置換及びＲ３８Ｅ置換を含む、態様１５又は１６に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１８　配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、態様１７に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様１９　配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、態様１５～１８のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２０　前記３位における置換はＴ３Ａである、態様１９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２１　配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、態様２０に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２２　配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、態様１９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。

態様２３　配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、態様１５～２２のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２４　前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、態様２３に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２５　配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、態様２４に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２６　配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、態様２５に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２７　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、抗ＰＤ１抗体又はその抗原結合断片と融合している、態様１５～２６のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２８　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、態様２７に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様２９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、態様２７又は２８に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様３０　前記修飾ｈＩＬ２は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、態様２９に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
【０３８７】
態様３１　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、態様２７又は２８に記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質。
態様３２　ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片であって、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
b）配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
c）配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；又は、
d）配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む、ヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３３　a）配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
b）配列番号３８４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
c）配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は、
d）配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

を含む、態様３２に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３４　ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域を含む、態様３２又は３３に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３５　ＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換及びＧ２３７Ａ置換を含む、態様３４に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３６　a）配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
b）配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
c）配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；又は、
d）配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
を含む、態様３２～３５のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３７　配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様３６に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３８　配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質と融合している、態様３２～３７のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様３９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、態様３８に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４０　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、態様３９に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４１　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、態様３８～４０のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４２　前記３位における置換はＴ３Ａである、態様４１に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４３　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、態様４２に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４４　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、態様４１に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４５　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、態様３８～４４のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４６　前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、態様４５に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４７　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、態様４６に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４８　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、態様４７に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様４９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、態様３８～４８のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様５０　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、態様３８～４９のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様５１　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプ

チド結合によって直接融合している、態様５０に記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様５２　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又は抗原結合断片とリンカーを介して融合している、態様３８～４９のいずれか一つに記載のヒト抗体分子又はその抗原結合断片。
態様５３　免疫複合体であって、
(a) 配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の２０位における置換及び３８位における置換を含む修飾ヒトインターロイキン２（ｈＩＬ２）タンパク質；並びに、
(b) ヒトプログラム細胞死タンパク質１（ｈＰＤ１）に免疫特異的に結合するヒト抗体分子又はその抗原結合断片
を含み、前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
(i) 配列番号４１８に示すアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号４１９に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４２０に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４２１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４２２に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４２３に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(ii) 配列番号３８６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３８８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３８９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号３９１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
(iii) 配列番号３９６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号３９７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３９８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３９９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４００に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４０１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
又は、
(iv) 配列番号４０６に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０７に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号４０８に示すアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４０９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４１０に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号４１１に示すアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；
を含む免疫複合体。
態様５４　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択される、態様５３に記載の免疫複合体。
態様５５　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３８位における置換は、Ｒ３８Ｅ、Ｒ３８Ｎ、Ｒ３８Ｇ、Ｒ３８Ｈ、Ｒ３８Ｉ、Ｒ３８Ｌ、Ｒ３８Ｍ、Ｒ３８Ｆ、Ｒ３８Ｐ、Ｒ３８Ｓ、Ｒ３８Ｔ、Ｒ３８Ｗ、Ｒ３８Ｙ、Ｒ３８Ｖ、Ｒ３８Ａ、Ｒ３８Ｑ、Ｒ３８Ｄ及びＲ３８Ｋから選択される、態様５３又は５４に記載の免疫複合体。
態様５６　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の２０位における置換は、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｍ、Ｄ２０Ｉ、Ｄ２０Ｖ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｇ、Ｄ２０Ｔ又はＤ２０Ｅから選択され、前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３８位における置換はＲ３８Ｅである、態様５３～５５のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様５７　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１３４～１５０、３０７、３４４、６０７～６１１、６１４、６１７又は６２０に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、態様５３～５６のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様５８　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、Ｄ２０Ａ及びＲ３８Ｅ置換を含む、態様５３～５６のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様５９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号１４９に示すアミノ酸配列を含む、態様５８に記載の免疫複合体。
態様６０　配列番号６０８、６１４、６１１、６２０、６０７、６１０、６１７、６０９又は３０７に示すアミノ酸配列のいずれかを含む、態様５３～５７のいずれか一項に記載

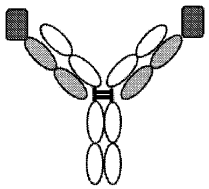
の免疫複合体。
【０３８８】
態様６１　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の３位における欠失又は置換を更に含む、態様５３～６０のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様６２　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質の３位における置換はＴ３Ａである、態様６１に記載の免疫複合体。
態様６３　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１６に示すアミノ酸配列を含む、態様６２に記載の免疫複合体。
態様６４　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１８に示すアミノ酸配列を含む、態様６１に記載の免疫複合体。
態様６５　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号３４５に示す非修飾ＩＬ２のアミノ酸配列の１２５位における欠失又は置換を更に含む、態様５３～６４のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様６６　前記１２５位における置換はＣ１２５Ａである、態様６５に記載の免疫複合体。
態様６７　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１５、２１７又は２１９に示すアミノ酸配列を含む、態様６６に記載の免疫複合体。
態様６８　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、配列番号２１７に示すアミノ酸配列を含む、態様６７に記載の免疫複合体。
態様６９　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片と、抗体軽鎖のＮ末端、抗体軽鎖のＣ末端、抗体重鎖のＮ末端、抗体重鎖のＣ末端、抗原結合断片のＮ末端又は抗原結合断片のＣ末端で融合している、態様５３～６８のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７０　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とペプチド結合によって直接融合している、態様５３～６９のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７１　修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体重鎖のＣ末端のアミノ酸残基とペプチド結合によって直接融合している、態様７０に記載の免疫複合体。
態様７２　前記修飾ｈＩＬ２タンパク質は、前記抗体又はその抗原結合断片とリンカーを介して融合している、態様５３～６９のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７３　前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１６に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４１７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
b）配列番号３８４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３８５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
c）配列番号３９４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３９５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は、
d）配列番号４０４に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４０５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
を含む、態様５３～７２のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７４　前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、ＩｇＧ１重鎖定常領域を含む、態様５３～７３のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７５　前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、ＥＵナンバリングによるＬ２３５Ａ置換及びＧ２３７Ａ置換を含む、態様７４に記載の免疫複合体。
態様７６　前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、
a）配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
b）配列番号４２４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
c）配列番号４２６に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２７に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；又は、

d）配列番号４２８に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４２９に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；
を含む、態様５３～７５のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７７　前記ヒト抗体分子又はその抗原結合断片は、配列番号４１４に示すアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様７６に記載の免疫複合体。
態様７８　配列番号４１５に示すアミノ酸配列を含む軽鎖；及び、
配列番号５３２に示すアミノ酸配列を含む重鎖修飾ｈＩＬ２タンパク質融合物
を含む、態様５３～５７のいずれか一項に記載の免疫複合体。
態様７９　態様１～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様３２～５２のいずれか一つに記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体を含む、医薬組成物。
態様８０　態様１～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様３２～５２のいずれか一つに記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。
態様８１　態様１～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様３２～５２のいずれか一つに記載のヒト抗体分子若しくはその抗原結合断片、又は態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ベクター。
態様８２　態様８１に記載のベクターを含む形質転換細胞。
態様８３　対象の疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の態様１０～１４及び２７～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は態様７９に記載の医薬組成物を前記対象に投与して前記疾患又は障害を治療することを含む方法。
態様８４　前記疾患又は障害はがんである、態様８３に記載の方法。
態様８５　前記がんは黒色腫である、態様８４に記載の方法。
態様８６　前記がんは非小細胞肺がんである、態様８４に記載の方法。
態様８７　疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、態様１０～１４及び２７～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は態様７９に記載の医薬組成物の使用。
態様８８　前記疾患又は障害はがんである、態様８７に記載の使用。
態様８９　前記がんは黒色腫である、態様８８に記載の使用。
態様９０　前記がんは非小細胞肺がんである、態様８８に記載の使用。
態様９１　疾患又は障害の治療のための、態様１０～１４及び２７～３１のいずれか一つに記載の修飾ｈＩＬ２タンパク質、態様５３～７８のいずれか一項に記載の免疫複合体、又は態様７９に記載の医薬組成物の使用。
態様９２　前記疾患又は障害はがんである、態様９１に記載の使用。
態様９３　前記がんは黒色腫である、態様９２に記載の使用。
態様９４　前記がんは非小細胞肺がんである、態様８２に記載の使用。

【図面】

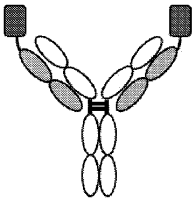
【図１Ａ－１Ｄ】

FIG. 1A



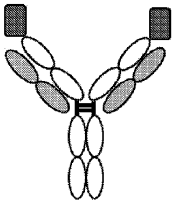
hIL-2 Nterm light chain df

FIG. 1B



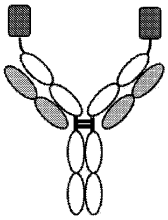
hIL-2 Nterm light chain
L6 fusion

FIG. 1C



hIL-2 Nterm heavy chain df

FIG. 1D



hIL-2 Nterm heavy chain
L6 fusion

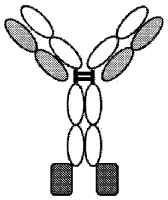


hIL-2

L6

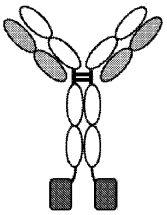
【図１Ｅ－１Ｈ】

FIG. 1E



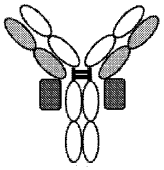
hIL-2 Cterm heavy chain df

FIG. 1F



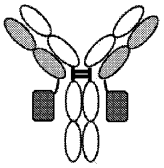
hIL-2 Cterm heavy chain
L6 fusion

FIG. 1G



hIL-2 Cterm light chain df

FIG. 1H



hIL-2 Cterm light chain
L6 fusion

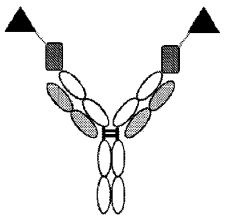


hIL-2

L6

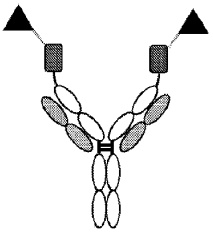
【図２Ａ－２Ｄ】

FIG. 2A



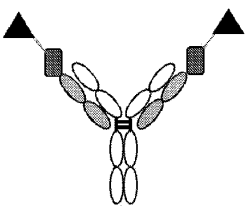
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy
chain df

FIG. 2B



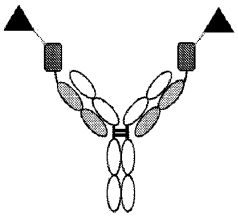
hCD25-L20-hIL-2 Nterm heavy chain
L6 fusion

FIG. 2C

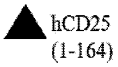


hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain df

FIG. 2D



hCD25-L20-hIL-2 Nterm light chain
L6 fusion



hCD25
(1-164)



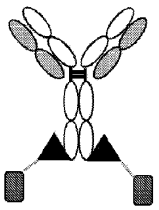
hIL-2

L20

L6

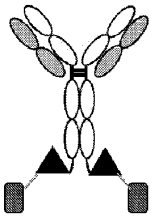
【図２Ｅ－２Ｈ】

FIG. 2E



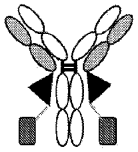
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain df

FIG. 2F



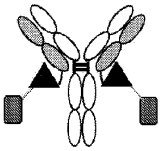
hCD25-L20-hIL-2 Cterm heavy chain
L6 fusion

FIG. 2G

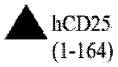


hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain df

FIG. 2H



hCD25-L20-hIL-2 Cterm light chain
L6 fusion



hCD25
(1-164)

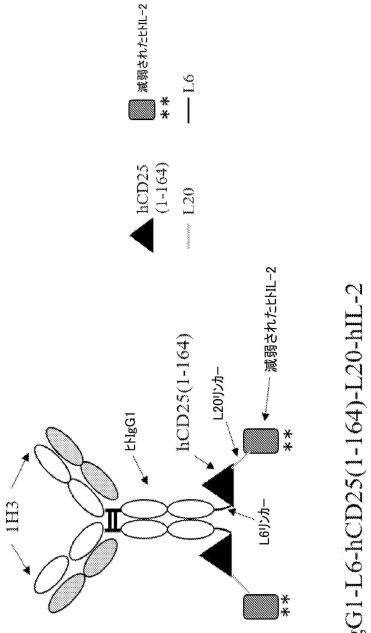


hIL-2

L20

L6

【図３】

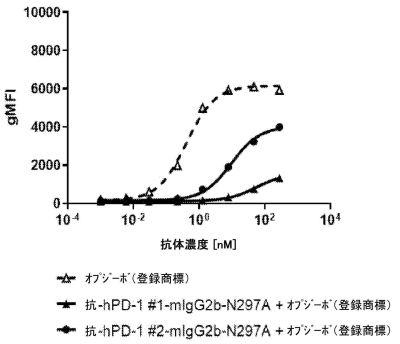


1H3-hIgG1-L6-hCD25(1-164)-L20-hIL-2

FIG. 3

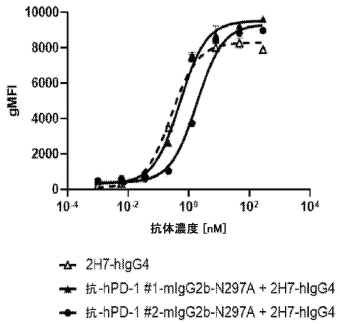
【図４Ａ】

FIG. 4A



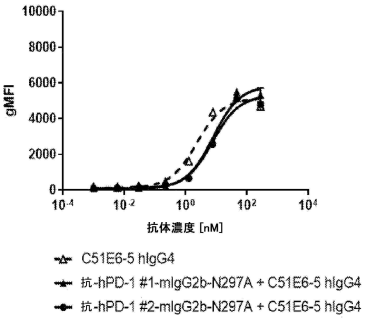
【図４Ｂ】

FIG. 4B



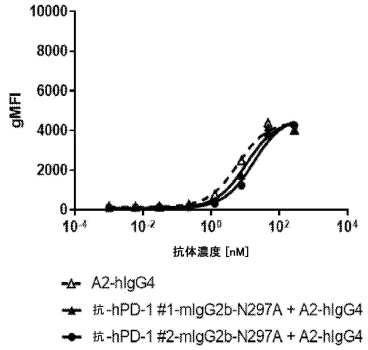
【図４Ｃ】

FIG. 4C



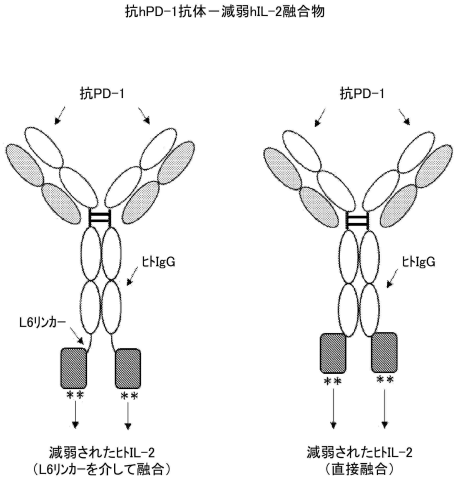
【図４Ｄ】

FIG. 4D



【図５】

FIG. 5



【図６Ａ】

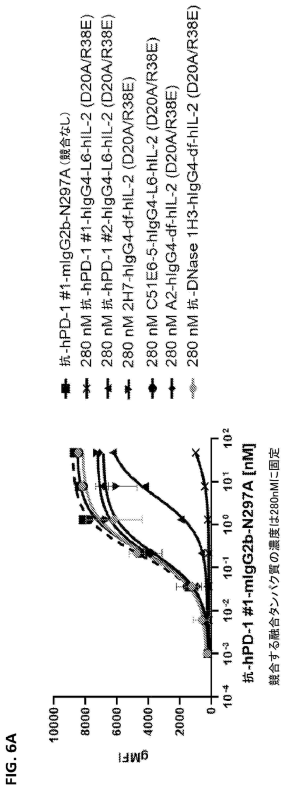


FIG. 6A

【図６Ｂ】

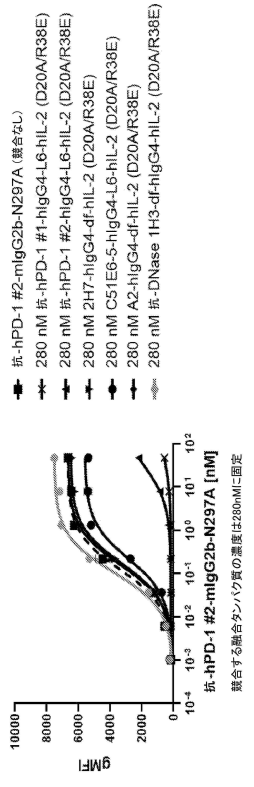


FIG. 6B

【図７】

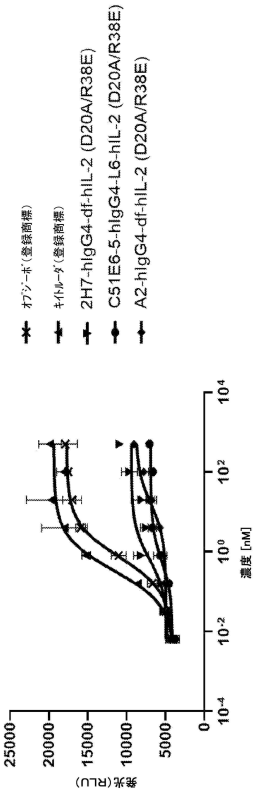


FIG. 7

【図８】

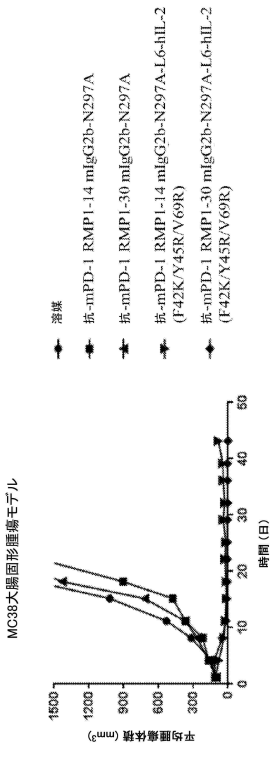
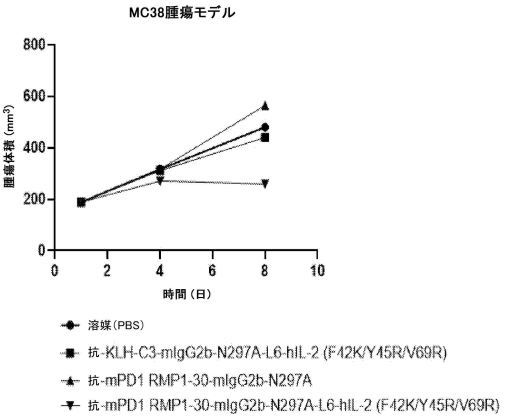


FIG. 8

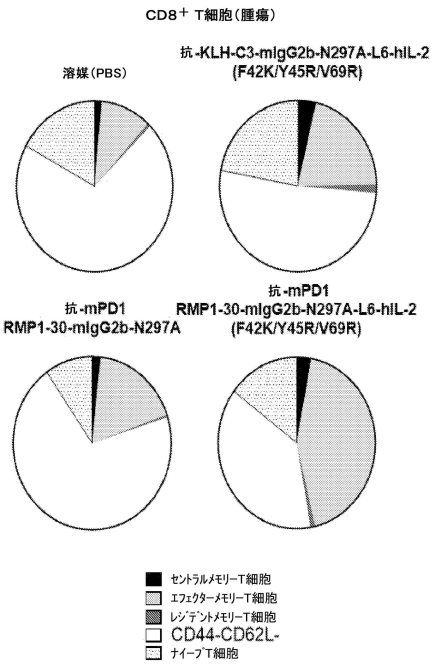
【図９Ａ】

FIG. 9A



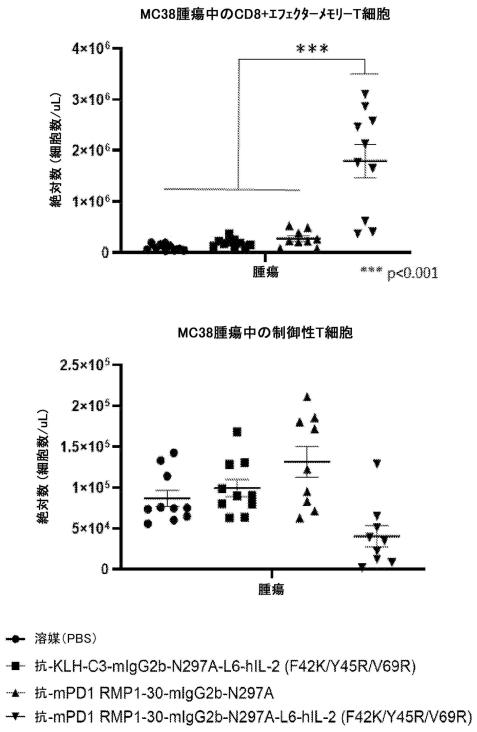
【図９Ｂ】

FIG. 9B



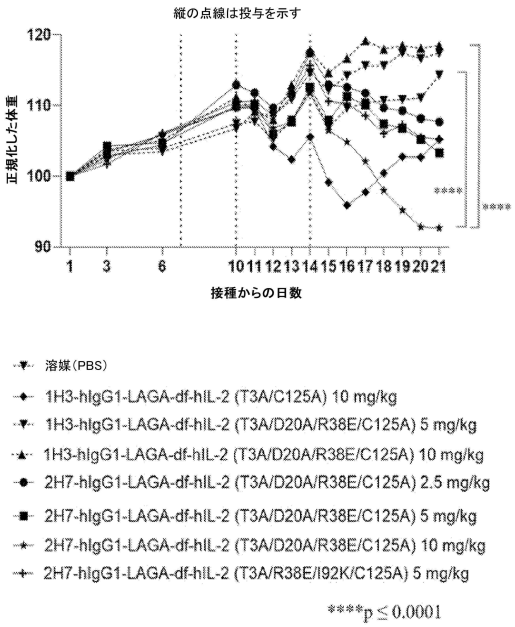
【図９Ｃ】

FIG. 9C



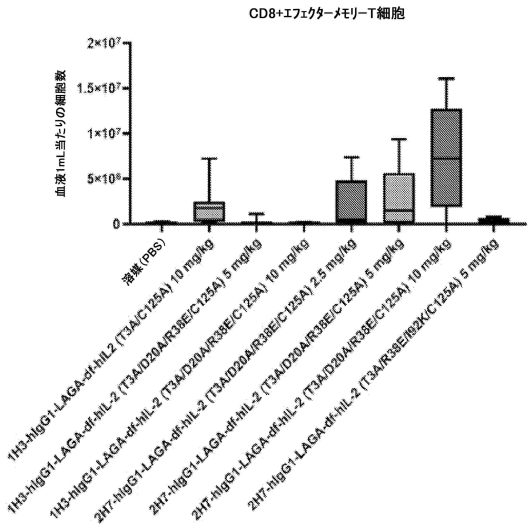
【図１０】

FIG. 10



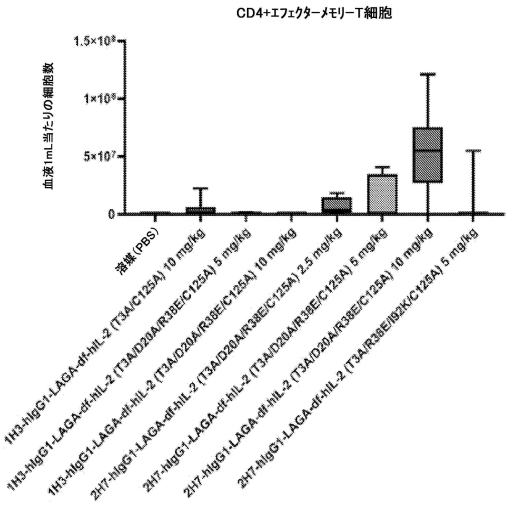
【図１１Ａ】

FIG. 11A



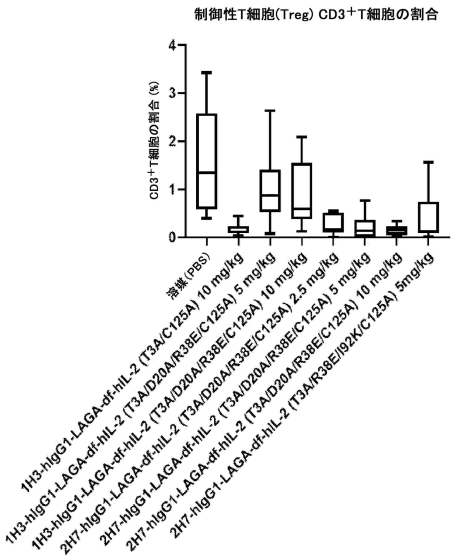
【図１１Ｂ】

FIG. 11B



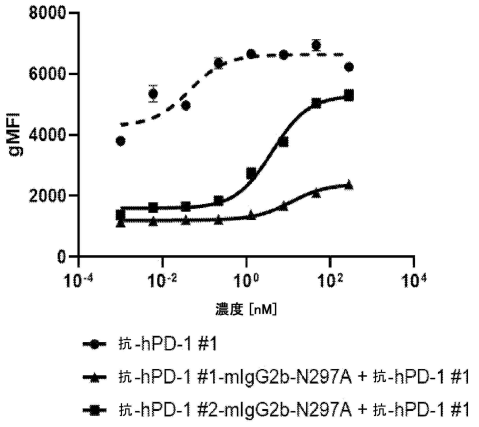
【図１２】

FIG. 12



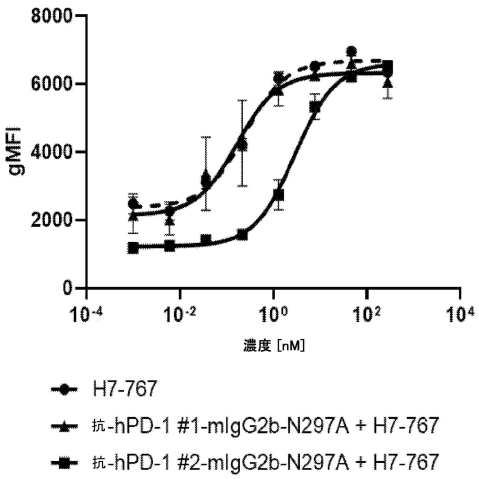
【図１３Ａ】

FIG. 13A



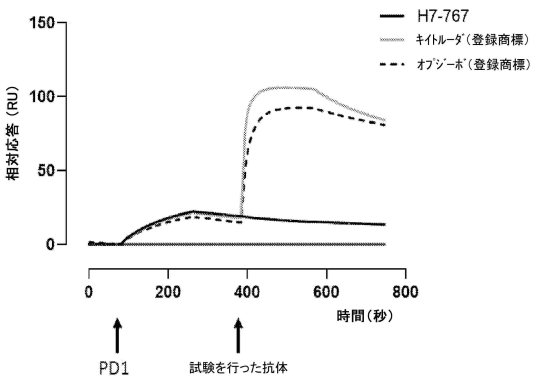
【図１３Ｂ】

FIG. 13B



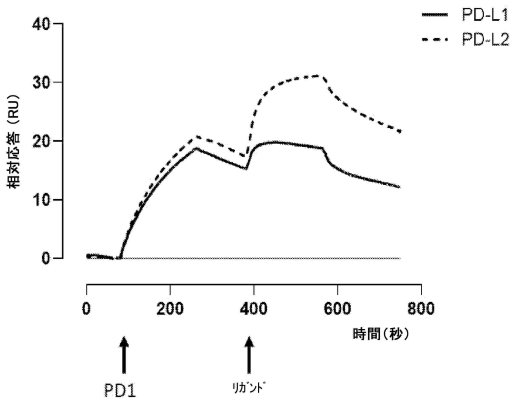
【図１４Ａ】

FIG. 14A



【図１４Ｂ】

FIG. 14B



【図１５】

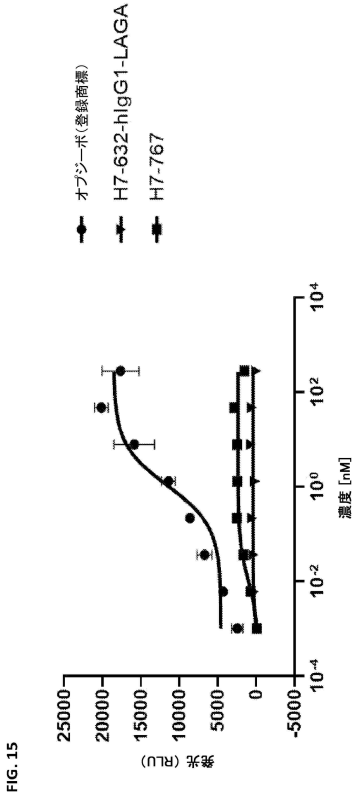
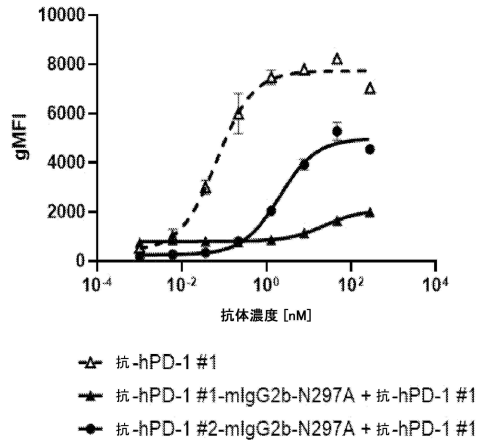


FIG. 15

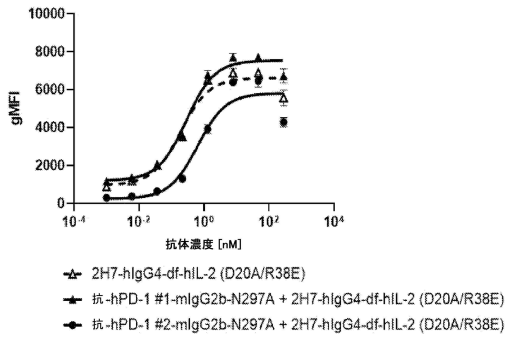
【図１６Ａ】

FIG. 16A



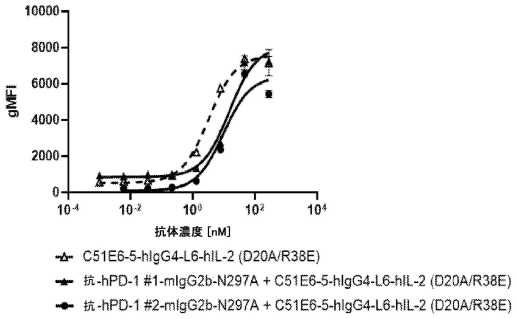
【図１６Ｂ】

FIG. 16B



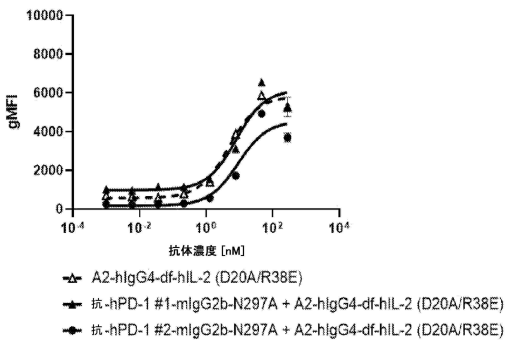
【図１６Ｃ】

FIG. 16C



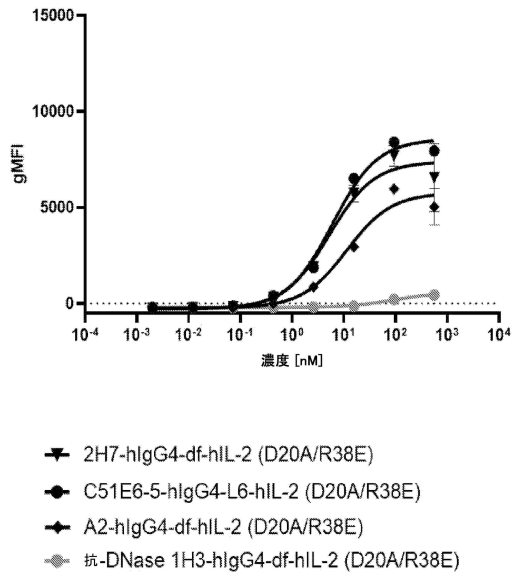
【図１６Ｄ】

FIG. 16D



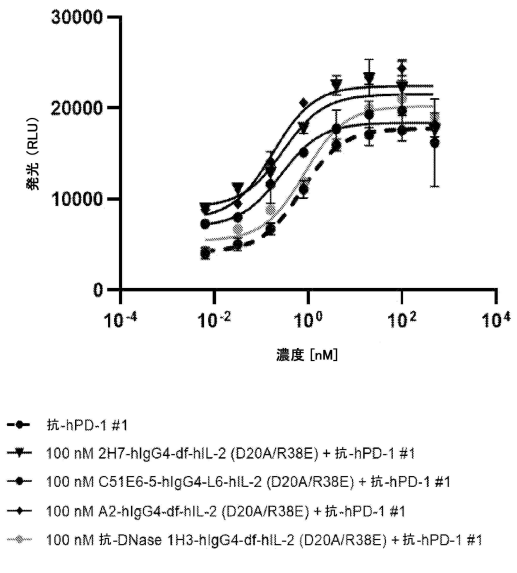
【図１７】

FIG. 17



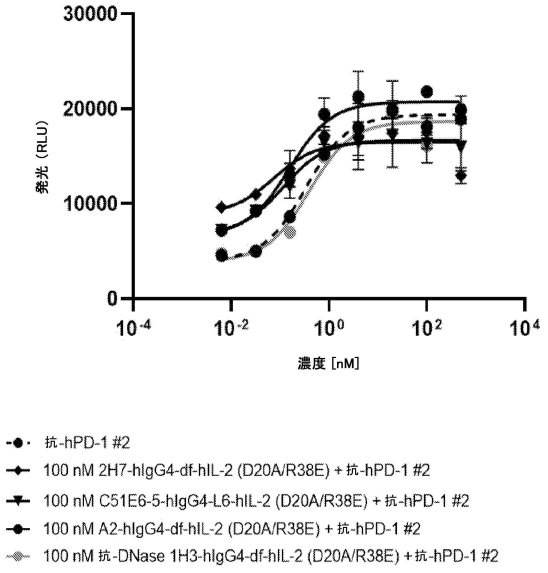
【図１８Ａ】

FIG. 18A



【図１８Ｂ】

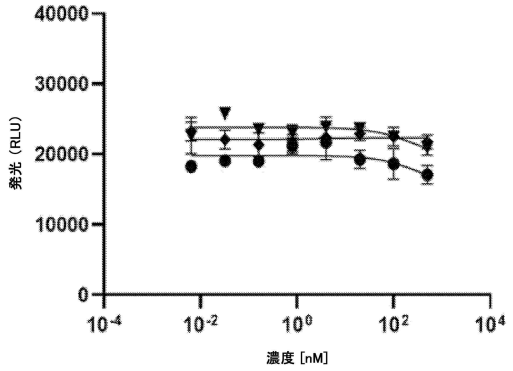
FIG. 18B



抗-hPD-1 #2
100 nM 2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) + 抗-hPD-1 #2
100 nM C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E) + 抗-hPD-1 #2
100 nM A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) + 抗-hPD-1 #2
100 nM 抗-DNase 1H3-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E) + 抗-hPD-1 #2

【図１８Ｃ】

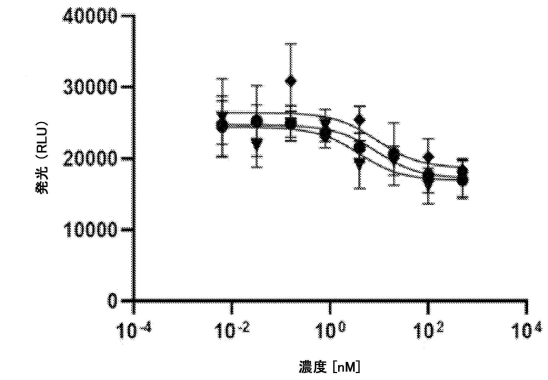
FIG. 18C



100 nM 抗-hPD-1 #1 + 2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)
100 nM 抗-hPD-1 #1 + C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)
100 nM 抗-hPD-1 #1 + A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)

【図１８Ｄ】

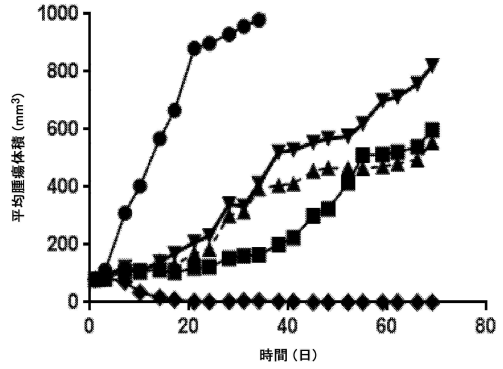
FIG. 18D



100 nM 抗-hPD-1 #2 + 2H7-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)
100 nM 抗-hPD-1 #2 + C51E6-5-hIgG4-L6-hIL-2 (D20A/R38E)
100 nM 抗-hPD-1 #2 + A2-hIgG4-df-hIL-2 (D20A/R38E)

【図１９】

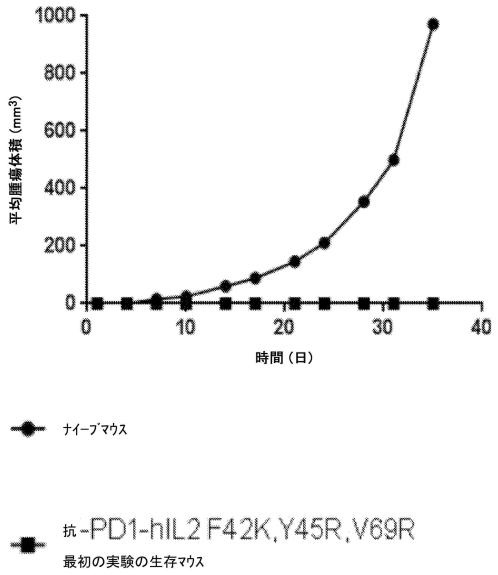
FIG. 19



溶媒
抗-mPD1 RMP1-14
抗-mPD1 RMP1-14 + hIL2
抗-mPD1 RMP1-14 +
抗-KLH-hIL2 F42K,Y45R,V69R
抗-mPD1 RMP1-14-hIL2
F42K,Y45R,V69R

【図２０】

FIG. 20



【配列表】

<u>２０２５５２０５４４０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K14/55
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/247843 A2 (ASHER BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 10 December 2020 (2020-12-10) [0014]-[0020], [0077]-[0079], [0143], claims 1, 2, 11-14, Tables 4, 5 -----	16, 25-31, 79-94
X	REN ZHENHUA ET AL: "Selective delivery of low-affinity IL-2 to PD-1+ T cells rejuvenates antitumor immunity with reduced toxicity", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 132, no. 3, 1 February 2022 (2022-02-01), XP055927871, DOI: 10.1172/JCI153604 throughout, e.g. Introduction, Fig. 1, pg. 11, ref. 47 ----- -/--	16, 25-31, 79-94

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 December 2023	02/01/2024

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Wimmer, Georg

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068486

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/60128 A1 (BAYER AG [US]; SHANAFELT ARMEN B [US] ET AL.) 25 November 1999 (1999-11-25) Example 5	16, 25-31, 79-94
X	COLLINS L ET AL: "IDENTIFICATION OF SPECIFIC RESIDUES OF HUMAN INTERLEUKIN 2 THAT AFFECT BINDING TO THE 70-KDA SUBUNIT (P70) OF THE INTERLEUKIN 2 RECEPTOR", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 85, no. 20, 1 October 1988 (1988-10-01), pages 7709-7713, XP000565739, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.85.20.7709 throughout, e.g. abstract, discussion	16, 25-31, 79-94
X	US 2021/340208 A1 (YE FAN [US] ET AL) 4 November 2021 (2021-11-04) [0072]-[0075], [0182], [0286]-[0354], [0589]-[0592], SEQ ID NOs. 139, 142, 145; Table 2	16, 25-31, 79-94
X	WO 2021/201615 A1 (HANMI PHARM IND CO LTD [KR]) 7 October 2021 (2021-10-07) [0014]; sequences 47,48	16, 25-31, 79-94
X	WO 2022/048640 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARM CO LTD [CN]) 10 March 2022 (2022-03-10) e.g. [0022], SEQ ID NO. 28	25-31, 79-94
X	WO 2021/253360 A1 (PROVIVA THERAPEUTICS HONG KONG LTD [CN]) 23 December 2021 (2021-12-23) pgs. 22, 23; SEQ ID NO. 28	25-31, 79-94
X	WO 2021/102063 A1 (ANWITA BIOSCIENCES INC [US]) 27 May 2021 (2021-05-27) In particular SEQ ID NO. 5	25-31, 79-94

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/068486

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/068486

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
16, 25–31, 79–94(all partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023/068486

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 16, 27-31, 79-94(all partially)

A modified human interleukin-2 protein comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO. 307.

2-9. claims: 16, 27-31, 79-94(all partially)

A modified human interleukin-2 protein comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO.607-611, 614, 617 or 620, respectively.

---

10. claims: 18(completely); 27-31, 79-94(partially)

A modified human interleukin-2 protein comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO. 149.

---

11. claims: 21(completely); 27-31, 79-94(partially)

A modified human interleukin-2 protein comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO. 216.

---

12. claims: 22(completely); 27-31, 79-94(partially)

A modified human interleukin-2 protein comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO. 218.

13-15. claims: 25-31, 79-94(all partially)

A polypeptide comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO.215, 217 or 219, respectively.

---

16. claims: 32-37, 39, 40, 43, 44, 47-52, 57, 59, 60, 63-65, 67-94(all partially)

A human antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to hPD-1, comprising heavy and light chain CDRs having the sequences of SEQ ID NOS. 418-423, respectively.

17-19. claims: 32-37, 39, 40, 43, 44, 47-52, 57, 59, 60, 63-65, 67-94(all partially)

As invention 16, but comprising heavy and light chain CDRs having the sequences of SEQ ID NOS. 386-391, 396-401, or 406-411, respectively.

International Application No. PCT/US2023/068486

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

International Application No. PCT/US2023/068486

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-15, 17, 19, 20, 23, 24, 38, 41, 42, 45, 46, 53-56, 58, 61, 62, 66

The claims lack clarity, support and sufficient disclosure to such an extent that a meaningful search over the entire scope is impossible. The reasons therefor are specified in the annexed opinion accompanying the partial search results.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020247843 A2	10-12-2020	AU 2020287373 A1	06-01-2022
		CA 3142738 A1	10-12-2020
		CN 114786708 A	22-07-2022
		EP 3980051 A2	13-04-2022
		JP 2022535130 A	04-08-2022
		KR 20220083660 A	20-06-2022
		US 2022251202 A1	11-08-2022
		WO 2020247843 A2	10-12-2020
WO 9960128 A1	25-11-1999	AR 020322 A1	08-05-2002
		AT E351907 T1	15-02-2007
		AU 759697 B2	17-04-2003
		BG 65139 B1	30-03-2007
		BR 9910504 A	09-01-2001
		CA 2327349 A1	25-11-1999
		CN 1309705 A	22-08-2001
		CN 101319247 A	10-12-2008
		CO 5070701 A1	28-08-2001
		CU 23272 A1	09-04-2008
		CY 1107533 T1	13-03-2013
		CZ 20004213 A3	16-05-2001
		DE 69934881 T2	08-11-2007
		DK 1076704 T3	12-03-2007
		DZ 2788 A1	01-12-2003
		EP 1076704 A1	21-02-2001
		ES 2281175 T3	16-09-2007
		HK 1039963 A1	17-05-2002
		HN 1999000075 A	29-09-1999
		HU 0101948 A2	28-09-2001
		IL 139136 A	04-05-2009
		JP 4276783 B2	10-06-2009
		JP 2002515247 A	28-05-2002
		KR 20010043602 A	25-05-2001
		MY 130274 A	29-06-2007
		NO 329235 B1	20-09-2010
		NZ 508098 A	26-09-2003
		PA 8472601 A1	29-09-2000
		PE 20000475 A1	07-07-2000
		PL 344407 A1	05-11-2001
		PT 1076704 E	28-02-2007
		RO 122150 B1	30-01-2009
		RU 2235729 C2	10-09-2004
		SI 20643 A	28-02-2002
		SK 17242000 A3	10-07-2001
		SV 1999000061 A	14-03-2000
		TN SN99090 A1	10-11-2005
		TR 200003354 T2	21-03-2001
		TW I223663 B	11-11-2004
		UA 73719 C2	15-09-2005
		WO 9960128 A1	25-11-1999
US 2021340208 A1	04-11-2021	EP 4143329 A2	08-03-2023
		US 2021340208 A1	04-11-2021
		WO 2021222150 A2	04-11-2021
WO 2021201615 A1	07-10-2021	AR 121713 A1	29-06-2022
		AU 2021202825 A1	14-10-2021
		AU 2022203841 A1	23-06-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR 112022018730 A2	01-11-2022
		CA 3169564 A1	07-10-2021
		CL 2022002562 A1	17-03-2023
		CN 115427437 A	02-12-2022
		EP 4130027 A1	08-02-2023
		IL 295826 A	01-10-2022
		JP 2023515247 A	12-04-2023
		KR 20210122200 A	08-10-2021
		KR 20230088656 A	20-06-2023
		PE 20221759 A1	11-11-2022
		TW 202204387 A	01-02-2022
		US 2023124171 A1	20-04-2023
		US 2023348550 A1	02-11-2023
		WO 2021201615 A1	07-10-2021
WO 2022048640 A1	10-03-2022	AU 2021338393 A1	11-05-2023
		BR 112023004040 A2	04-04-2023
		CA 3191260 A1	10-03-2022
		CL 2023000631 A1	13-10-2023
		CN 116323653 A	23-06-2023
		EP 4209503 A1	12-07-2023
		IL 301027 A	01-05-2023
		JP 2023540761 A	26-09-2023
		KR 20230061490 A	08-05-2023
		TW 202214677 A	16-04-2022
		US 2023265148 A1	24-08-2023
		WO 2022048640 A1	10-03-2022
		ZA 202304098 B	27-09-2023
WO 2021253360 A1	23-12-2021	US 2023226203 A1	20-07-2023
		WO 2021253360 A1	23-12-2021
WO 2021102063 A1	27-05-2021	TW 202128961 A	01-08-2021
		US 2021163565 A1	03-06-2021
		US 2023348549 A1	02-11-2023
		WO 2021102063 A1	27-05-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15		
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19		
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21		
A61K 47/65	*(2017.01)*	A61K	47/65		
A61K 38/20	*(2006.01)*	A61K	38/20		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	Y	
A61K 47/68	*(2017.01)*	A61K	47/68		

(32)優先日　令和5年5月17日(2023.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ンディーワイン・パークウェイ　１４５
(72)発明者　エイトン、ポール
アメリカ合衆国、ペンシルベニア州　１９３８０、ウェスト・チェスター、ブランディーワイン・パークウェイ　１４５
(72)発明者　セン、デバシシュ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア州　１９３８０、ウェスト・チェスター、ブランディーワイン・パークウェイ　１４５
(72)発明者　ローゼンフェルド、ジュリア
オーストラリア国、ニューサウスウェールズ州　２１１３、マッコーリー・パーク、エッピング・ロード　３７、レベル　２
(72)発明者　スラデ、サチン・バドリナート
オーストラリア国、ニューサウスウェールズ州　２１１３、マッコーリー・パーク、エッピング・ロード　３７、レベル　２
(72)発明者　ドイル、アンソニー・ゲラルド
オーストラリア国、ニューサウスウェールズ州　２１１３、マッコーリー・パーク、エッピング・ロード　３７、レベル　２

Ｆターム（参考）　4B065　AA01X AA57X AA72X AA90X AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44
4C076　AA95 CC07 CC27 CC41 EE41 EE59
4C084　AA02 BA41 DA14 NA13 NA14 ZB26
4C085　AA14 AA25 BB11 DD32 DD62 EE01
4H045　AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA04 DA76 EA20
FA74 GA15 GA21