(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-513244
(P2024-513244A)
(43)公表日　令和6年3月22日(2024.3.22)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/28 (2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	4C076
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	D	4C084
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	39/395	N	4C085
A61K	*47/68 (2017.01)*	A61K	45/00		4H045
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61K	47/68		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全357頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-561319(P2023-561319)
(86)(22)出願日　令和4年4月5日(2022.4.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月24日(2023.10.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/023402
(87)国際公開番号　WO2022/216653
(87)国際公開日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　63/171,705
(32)優先日　令和3年4月7日(2021.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,
最終頁に続く

(71)出願人　522132557
ミシク セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５３， ウォルサム， ビーバー ストリート １００， スイート ３０３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗原結合タンパク質構築物および抗体およびその使用

(57)【要約】
本明細書において抗原結合タンパク質構築物および抗体、およびその使用が提供される。

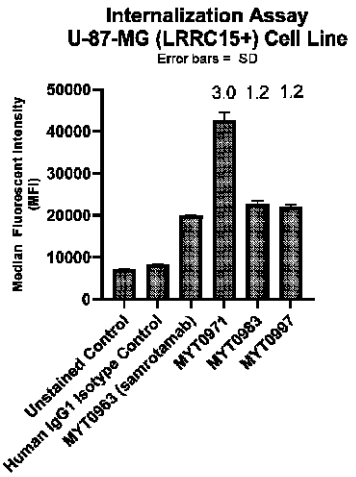


FIG. 41A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗体であって、前記抗体が、
重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインであって、
配列番号１と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメインであって、３３、３４、５０、５２、５７、５９、１００、１０２、１０３、１０７、１０８、および１０９からなる群から選択される配列番号１の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインと、および／または
配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、３２、３４、５０、５１、８９、９０、９２、９３、９４、および９６からなる群から選択される配列番号２の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、
配列番号８４と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメインであって、２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、および１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインと、および／または
配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、および１００からなる群から選択される配列番号８５の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、
配列番号１７８と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメインであって、３３、５２、５６、５７、または１０６からなる群から選択される配列番号１７８の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインと、および／または
配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、２５、２６、２８、２９、３１、３６、３７、５７、５９、９４、９５、９６、および１００からなる群から選択される配列番号１７９の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、
配列番号２７２と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメインであって、２４、２７、２９、６２、６３、９８、および１０８からなる群から選択される配列番号２７２の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインと、および／または
配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、２７、２８、２９、３１、３２、８９、９２、および９３からなる群から選択される配列番号２７３の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメイン、からなる群から選択される、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインと、
配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列であって、
（ｉ）アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、
（ｉｉ）アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、および
（ｉｉｉ）アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換、のうちの一つ以上を含む、重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列、
ならびに／または
アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、配列番号３５３の軽鎖C_L配列を含む、抗体。
【請求項２】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項３】
前記抗体が、

（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項４】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項５】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４に記載の抗体。
【請求項６】
前記抗体が、
配列番号３５３の軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項７】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号１および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号８４および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１７８および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号２７２および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項６に記載の抗体。
【請求項８】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含み、
配列番号３５３の前記軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項９】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項８に記載の抗体。
【請求項１０】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含み、
配列番号３５３の前記軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１１】
前記抗体が、

（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項１０に記載の抗体。
【請求項１２】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１３】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号３５６および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６２および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６８および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７４および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項１２に記載の抗体。
【請求項１４】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、ならびに
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１５】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号３５７および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６３および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６９および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７５および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項１６に記載の抗体。
【請求項１６】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、ならびに
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１７】
前記抗体が、
（ｉ）それぞれ配列番号３５８および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６４および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３７０および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７６および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項１８に記載の抗体。
【請求項１８】
前記抗体が、
（ａ）配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３であって、
（ｉ）アミノ酸１０３位のシステイン、
（ｉｉ）アミノ酸１０９位のシステイン、
（ｉｉｉ）アミノ酸１１２位のシステインのうちの一つ以上を含む、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３、および／または
（ｂ）配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステイン、の一つ以上に対して複合体化する細胞傷害性薬物をさらに含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１９】

前記抗体が、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤をさらに含み、配列番号３５３の９８位のシステインに対して複合体化する、請求項６～１１および請求項１８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２０】
前記抗体が、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤をさらに含み、配列番号３５１または配列番号３５２の１位のシステインに対して複合体化する、請求項１２～１８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２１】
前記細胞傷害性薬剤または前記細胞増殖抑制剤が、複合体化した毒素、放射性同位体、薬剤、または小分子である、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２２】
（ａ）ｐＨ約４．０～約６．５での前記抗体の解離速度が、ｐＨ約７．０～約８．０での解離速度よりも速い、または
（ｂ）ｐＨ約４．０～約６．５での前記抗体の解離定数（K_D）が、ｐＨ約７．０～約８．０でのK_Dよりも大きい、請求項１～２１のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２３】
前記抗体を含む組成物が、
同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞における毒素放出の増加、
同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の殺傷の増加、
同量の対照抗体を含む組成物と比較して、前記標的哺乳動物細胞におけるエンドリソソーム送達の増加、のうちの一つ以上をもたらす、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２４】
前記抗体を含む組成物が、
同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のレベルの減少をそれほど生じさせないか、または
前記標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のレベルの検出可能な減少をもたらさない、請求項１～２３のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２５】
前記抗体が、標的哺乳動物細胞による前記抗体の細胞内取り込み後に、標的哺乳動物細胞において分解される、請求項２３または２４に記載の抗体。
【請求項２６】
前記標的哺乳動物細胞が、がん細胞である、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２７】
前記抗体が、前記標的哺乳動物細胞に対して細胞傷害性または細胞増殖抑制性である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２８】
前記抗体が、非がん細胞に対するよりもがん細胞に対する選択性の増加をもたらすアビディティを有する、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２９】
前記抗体が、
非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５およびヒトＬＲＲＣ１５と交差反応性である、または
非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５の一方もしくは両方と交差反応性である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３０】
インビボでの抗体の半減期が、インビボでの対照抗体の半減期と比較して増加する、請求項１～２９のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３１】

前記第一の抗原結合ドメインが、以下の（ａ）～（ｄ）のうちの一つ：
（ａ）配列番号　２、配列番号　６１、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号７６、または配列番号７８の軽鎖可変ドメイン、および／または
配列番号　１、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２３、配列番号　２５、配列番号　３０、配列番号　３２、配列番号　４３、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　５０、配列番号　５１、配列番号　５２、配列番号　８０、配列番号　８１、配列番号８２、または配列番号　８３の重鎖可変ドメインであって、
前記第一の抗原結合ドメインが、（ｉ）配列番号２の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１の重鎖可変ドメイン、（ｉｉ）配列番号２の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２０、２１、２３、２５、３０、３２、４３、４５、４６、５０～５２、または８０～８３のうちの一つではない重鎖可変ドメイン、または（ｉｉｉ）配列番号１の重鎖可変ドメインおよび配列番号６１、６３～６５、７１、７２、７４～７６、または７８のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない、軽鎖可変ドメインおよび／または重鎖可変ドメイン、
（ｂ）配列番号　８５、配列番号　１３７、配列番号　１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４２、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５６、配列番号　１５７、配列番号　１５８、配列番号　１６１、配列番号　１６９、配列番号　１７０、配列番号　１７１、配列番号　１７２、配列番号　１７３、配列番号　１７４、配列番号　１７５、配列番号１７６、または配列番号１７７の軽鎖可変ドメイン、および／または
配列番号　８４、配列番号　９３、配列番号　９５、配列番号　９８、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０６、配列番号　１１０、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２４、配列番号　１２６、配列番号１２７、または配列番号　１６６の重鎖可変ドメインであって、
前記第一の抗原結合ドメインが、（ｉ）配列番号８５の軽鎖可変ドメインおよび配列番号８４の重鎖可変ドメイン、（ｉｉ）配列番号８５の軽鎖可変ドメインおよび配列番号９３、９５、９８、１０１、１０２、１０６、１１０、１２０～１２２、１２４、１２６、１２７、または１６６のうちの一つではない重鎖可変ドメイン、または（ｉｉｉ）配列番号８４の重鎖可変ドメイン、および配列番号１３７、１３９、１４０、１４２、１４４～１４６、１４８、１４９、１５３、１５４、１５６～１５８、１６１、または１６９～１７７のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない、軽鎖可変ドメインおよび／または重鎖可変ドメイン、
（ｃ）配列番号　１７９、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３５、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４６、配列番号　２４８、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号　２５３、配列番号　２５７、配列番号　２６３、配列番号　２６４、配列番号　２６８、配列番号　２６９、配列番号２７０、または配列番号２７１の軽鎖可変ドメイン、および／または
配列番号　１７８、配列番号　１９６、配列番号　２０１、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２２５、配列番号　２５８、配列番号　２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１の重鎖可変ドメインであって、
前記第一の抗原結合ドメインが、（ｉ）配列番号１７９の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１７８の重鎖可変ドメイン、（ｉｉ）配列番号１７９の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１９６、２０１、２０５、２０６、２２５、または２５８～２６１のうちの一つではない重鎖可変ドメイン、または（ｉｉｉ）配列番号１７８の重鎖可変ドメインおよび配列番号２２９、２３０、２３２、２３３、２３５、２４０、２４１、２４６、２４８、２５１～２５３、２５７、２６３、２６４、または２６８～２７１のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない、軽鎖可変ドメインおよび／または重鎖可変ドメイン、および
（ｄ）配列番号　２７３、配列番号　３２７、配列番号　３２８、配列番号　３２９、配列番号　３３１、配列番号　３３２、配列番号　３４２、配列番号３４５、または配列番

号３４６の軽鎖可変ドメイン、および／または
配列番号　２７２、配列番号　２８１、配列番号　２８４、配列番号　２８６、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号３１１、または配列番号　３２１の重鎖可変ドメインであって、
前記第一の抗原結合ドメインが、（ｉ）配列番号２７３の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２７２の重鎖可変ドメイン、　（ｉｉ）配列番号２７３の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２８１、２８４、２８６、３０５、３０６、３１１、または３２１のうちの一つではない重鎖可変ドメイン、または（ｉｉｉ）配列番号２７２の重鎖可変ドメインおよび配列番号３２７～３２９、３３１、３３２、３４２、３４５、または３４６のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない、軽鎖可変ドメインおよび／または重鎖可変ドメイン、を含む、有効量の請求項１～３０に記載のいずれか一つの抗体を含む、医薬組成物。
【請求項３２】
請求項１～３０のいずれか一項に記載の前記抗体、または請求項３１に記載の前記医薬組成物の、少なくとも一回の用量を含む、キット。
【請求項３３】
ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを治療する方法であって、前記方法が：
治療有効量の請求項１～３０のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項３１に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項３４】
対象の腫瘍の体積を減少させる方法であって、前記腫瘍が、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、前記方法が：
治療有効量の請求項１～３０のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項３１に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項３５】
対象においてがん細胞の細胞死を誘導する方法であって、前記がん細胞が、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈し、前記方法が：
治療有効量の請求項１～３０のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項３１に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項３６】
がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、前記がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、前記方法が、
治療有効量の請求項１～３０のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項３１に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項３７】
抗体であって、前記抗体が、
重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインであって、
　それぞれ配列番号１および配列番号２、
　それぞれ配列番号８４および配列番号８５、
　それぞれ配列番号１７８および配列番号１７９、
　それぞれ配列番号２７２および配列番号２７３、からなる群から選択される重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメイン、
　（ｂ）配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列であって、

（ｉ）アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、
（ｉｉ）アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、および
（ｉｉｉ）アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換、のうちの一つ以上を含む、重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列、
ならびに／または
９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、配列番号３５３の軽鎖C_L配列を含む、抗体。

【請求項３８】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。

【請求項３９】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって
（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項３８に記載の抗体。

【請求項４０】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換とを含む、請求項３７に記載の抗体。

【請求項４１】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって、
（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４０に記載の抗体。

【請求項４２】
配列番号３５３の前記軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。

【請求項４３】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって
（ｉ）それぞれ配列番号１および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号８４および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１７８および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号２７２および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４２に記載の抗体。

【請求項４４】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含み、
配列番号３５３の前記軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。

【請求項４５】

前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって
（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４４に記載の抗体。
【請求項４６】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含み、
配列番号３５３の前記軽鎖C_L配列が、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。
【請求項４７】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって、
（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号３５９、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号３６５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号３７１、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号３７７の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４６に記載の抗体。
【請求項４８】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。
【請求項４９】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって、
（ｉ）それぞれ配列番号３５６および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６２および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６８および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７４および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項４８に記載の抗体。
【請求項５０】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換と、
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。
【請求項５１】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって、
（ｉ）それぞれ配列番号３５７および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６３および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６９および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７５および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項５０に記載の抗体。
【請求項５２】
配列番号３５１または配列番号３５２の前記重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列が、
アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、ならびに
アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む、請求項３７に記載の抗体。
【請求項５３】
前記抗体が、重鎖配列および軽鎖配列であって

（ｉ）それぞれ配列番号３５８および配列番号２、
（ｉｉ）それぞれ配列番号３６４および配列番号８５、
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３７０および配列番号１７９、
（ｉｖ）それぞれ配列番号３７６および配列番号２７３の群から選択される、重鎖配列および軽鎖配列を含む、請求項５２に記載の抗体。
【請求項５４】
前記抗体が、
（ａ）配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３であって、
（ｉ）アミノ酸１０３位のシステイン、
（ｉｉ）アミノ酸１０９位のシステイン、および
（ｉｉｉ）アミノ酸１１２位のシステインのうちの一つ以上を含む、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３、および／または
（ｂ）配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステイン、のうちの一つまたは複数に対して複合体化する細胞傷害性薬剤をさらに含む、請求項３７～５３のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５５】
前記抗体が、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤をさらに含み、配列番号３５３の９８位の前記システインに対して複合体化する、請求項４２～４７および５４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５６】
前記抗体が、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤をさらに含み、配列番号３５１または配列番号３５２の１位の前記システインに対して複合体化する、請求項４８～５５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５７】
前記細胞傷害性薬剤または前記細胞増殖抑制剤が、複合体化した毒素、放射性同位体、薬剤、または小分子である、請求項５４～５６のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５８】
前記抗体が、標的哺乳動物細胞に対して細胞傷害性または細胞増殖抑制性である、請求項５４～５７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５９】
前記抗体が、前記標的哺乳動物細胞による前記抗体の細胞内取り込み後に、前記標的哺乳動物細胞において分解される、請求項５８に記載の抗体。
【請求項６０】
前記標的哺乳動物細胞が、がん細胞である、請求項５８または５９に記載の抗体。
【請求項６１】
前記抗体が、非がん細胞に対するよりもがん細胞に対する選択性の増加をもたらすアビディティを有する、請求項３７～６０のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６２】
前記抗体が、
非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５およびヒトＬＲＲＣ１５と交差反応性である、または
非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５の一方もしくは両方と交差反応性である、請求項３７～６１のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６３】
インビボでの前記抗体の半減期が、インビボでの対照抗体の半減期と比較して増加する、請求項３７～６２のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６４】
前記標的哺乳動物細胞が、がん細胞である、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６５】

有効量の請求項３７～６４に記載のいずれか一つの抗体を含む、医薬組成物。
【請求項６６】
請求項３７～６４のいずれか一項に記載の前記抗体、または請求項６５に記載の前記医薬組成物の、少なくとも一回の用量を含む、キット。
【請求項６７】
ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを治療する方法であって、前記方法が：
治療有効量の請求項３７～６４のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項６５に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項６８】
対象の腫瘍の体積を減少させる方法であって、前記腫瘍が、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、前記方法が：
治療有効量の請求項３７～６４のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項６５に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項６９】
対象においてがん細胞の細胞死を誘導する方法であって、前記がん細胞がＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈し、前記方法が：
治療有効量の請求項３７～６４のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項６５に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【請求項７０】
がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、前記がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、前記方法が、
治療有効量の請求項３７～６４のいずれか一項に記載の前記抗体または請求項６５に記載の前記医薬組成物を、前記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、２０２１年４月７日に出願された米国仮特許出願第６３／１７１,７０５号の優先権を主張するものであり、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、バイオテクノロジーの分野に関し、より詳細には、抗原結合分子に関する。
【０００３】
本出願には、45395-0045WO_SL.txtという名前のＡＳＣＩＩテキストファイルとして電子提出された配列表が含まれる。２０２２年４月４日に作成されたＡＳＣＩＩテキストファイルのサイズは、５１５キロバイトである。ＡＳＣＩＩテキストファイル内の材料は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００４】
抗体－薬物－複合体は、様々な疾患に対処するために設計されてきた。このアプローチの一つの特定の利点は、抗体－薬物複合体が細胞増殖抑制または細胞傷害効果を有する能力である。長年の開発にもかかわらず、抗体－薬物複合体の改良が望まれる。
【先行技術文献】
【特許文献】

【０００５】
【特許文献１】米国特許第７，６１２，１８１号
【特許文献２】米国特許第８，２５８，２６８号
【特許文献３】米国特許第８，５８６，７１４号
【特許文献４】米国特許第８，７１６，４５０号
【特許文献５】米国特許第８，７２２，８５５号
【特許文献６】米国特許第８，７３５，５４６号
【特許文献７】米国特許第８，８２２，６４５号
【特許文献８】米国特許出願第２０１７／０３４８４２９号
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Ｗｕｓｔｎｅｒ，Ｔｒａｆｆｉｃ７（６）：６９９－７１５，２００６
【非特許文献２】Ｐｕｒｃｅｌｌ ｅｔ ａｌ（２０１８）“ＬＲＲＣ１５ Ｉｓ ａ Ｎｏｖｅｌ Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ Ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ Ｓｔｒｏｍａｌ Ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ”Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７８（１４）：４０５９－４０７２
【非特許文献３】Ｃｒｏｍｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１５：２５４３－２５５７，２０１６
【非特許文献４】Ｄｅ Ｇｅｎｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３０：１８７－１９８，２００６
【非特許文献５】Ｄｅ Ｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３２：２６３－２７０，２０１４
【非特許文献６】Ｋｉｊａｎｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ １０：１６１－１７４，２０１５
【非特許文献７】Ｋｏｖａｌｅｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１４：１５２７－１５３９，２０１４
【非特許文献８】Ｋｒａｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｏｘｉｃｏｌ．３８：２１－２８，２０１６
【非特許文献９】Ｍｕｊｉｃ－Ｄｅｌｉｃ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．３５：２４７－２５５，２０１４；Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．７４：２７７－３０２，２００１
【非特許文献１０】Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２６：２３０－２３５，２００１
【非特許文献１１】Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．８２：７７５－７９７，２０１３
【非特許文献１２】Ｒａｈｂａｒｉｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｎｖｅｓｔ．４０：２９９－３３８，２０１１
【非特許文献１３】Ｖａｎ Ａｕｄｅｎｈｏｖｅ ｅｔ ａｌ．，ＥＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ ８：４０－４８，２０１６
【非特許文献１４】Ｖａｎ Ｂｏｃｋｓｔａｅｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ １０：１２１２－１２２４，２００９
【非特許文献１５】Ｖｉｎｃｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．９１１：１５－２６，２０１２
【非特許文献１６】Ｗｅｓｏｌｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９８:１５７－１７４，２００９
【非特許文献１７】Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６７:９５－１０６，２０１５
【非特許文献１８】ＤｉＧｉａｍｍａｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．８９９：１４５－１５６，２０１２
【非特許文献１９】Ｊａｋｏｂ ｅｔ ａｌ．，ＭＡＢｓ ５：３５８－３６３，２０１

【非特許文献２０】Ｇａｒｂｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ １３：７９９－８０１，２０１４
【非特許文献２１】Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｊ．１４（３）：１５４－１６９，２００８；
【非特許文献２２】Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１１（２ Ｐｔ１）：８４３－８５２，２００５；
【非特許文献２３】Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．４１（１）：９８－１０７，２００８；
【非特許文献２４】Ｏｆｌａｚｏｇｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１４（１９）：６１７１－６１８０，２００８
【非特許文献２５】Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｓｃｉ．１７(４)：５６１，２０１６
【非特許文献２６】ＭｃＣｏｍｂｓ ｅｔ ａｌ．，ＡＡＰＳ Ｊ． １７（２）：３３９－３５１，２０１５

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明は、有効性の向上（例えば、標的哺乳動物細胞における毒素放出の増加（例えば、検出可能な増加）、標的哺乳動物細胞の殺傷の増加（例えば、検出可能な増加）、およびエンドリソソーム送達の増加（例えば、検出可能な増加）の一つまたは複数）を呈する抗原結合タンパク質構築物および抗体が生成され得るという概念に基づく。
【０００８】
本明細書では抗体が提供されており、抗体は、（ａ）下記の群から選択される重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメイン：（ｉ）３３、３４、５０、５２、５７、５９、１００、１０２、１０３、１０７、１０８、および１０９からなる群から選択される配列番号１の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号１と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメイン；および／または、３２、３４、５０、５１、８９、９０、９２、９３、９４、および９６からなる群から選択される配列番号２の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、および１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号８４と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメイン；および／または、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、および１００からなる群から選択される配列番号８５の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）３３、５２、５６、５７、または１０６からなる群から選択される配列番号１７８の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号１７８と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメイン；および／または、２５、２６、２８、２９、３１、３６、３７、５７、５９、９４、９５、９６、および１００からなる群から選択される配列番号１７９の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメイン：ならびに（ｉｖ）２４、２７、２９、６２、６３、９８、および１０８からなる群から選択される配列番号２７２の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号２７２と少なくとも９０％同一である重鎖可変ドメイン；および／または、２７、２８、２９、３１、３２、８９、９２、および９３からなる群から選択される配列番号２７３の一つまたは複数の位置にヒスチジンを含む、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメイン；（ｂ）下記の一つまたは複数を含む、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列：（ｉ）アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、アミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、（ｉｉ）アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、

および（ｉｉｉ）アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換、および／またはアミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む、配列番号３５３の軽鎖C_L配列を含む。

【０００９】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００１０】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、　（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、ならびに　（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００１１】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号３５３の軽鎖C_L配列を含み、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号１および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号８４および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１７８および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号２７２および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００１２】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含み、また配列番号３５３の軽鎖C_L配列は、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００１３】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含み、また配列番号３５３の軽鎖C_L配列は、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００１４】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５６および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６２および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６８および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７４および配列番号２７３の群から選択される重

鎖配列および軽鎖配列を含む。
【００１５】
一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、アミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、およびアミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５７および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６３および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６９および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７５および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。
【００１６】
一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、アミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、およびアミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５８および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６４および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３７０および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７６および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。
【００１７】
一部の実施形態では、抗体は、（ａ）（ｉ）アミノ酸１０３位のシステイン、（ｉｉ）アミノ酸１０９位のシステイン、（ｉｉｉ）アミノ酸１１２位のシステインのうちの一つまたは複数を含む配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３、ならびに／または（ｂ）配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステイン、のうちの一つまたは複数に対して複合体化する細胞傷害性薬剤を含む。
【００１８】
一部の実施形態では、抗体は、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤を含み、これは配列番号３５３の９８位のシステインに対して複合体化する。一部の実施形態では、抗体は、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤を含み、これは配列番号３５１または配列番号３５２の１位のシステインに対して複合体化する。一部の実施形態では、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤は、複合体化した毒素、放射性同位体、薬剤、または小分子である。
【００１９】
一部の実施形態では、（ａ）ｐＨ約４．０～約６．５における抗体の解離速度は、ｐＨ約７．０～約８．０での解離速度よりも速く、または（ｂ）ｐＨ約４．０～約６．５における抗体の解離定数（K_D）は、ｐＨ約７．０～約８．０でのK_Dよりも大きい。
【００２０】
一部の実施形態では、抗体を含む組成物が、同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞における毒素放出の増加、同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の殺傷の増加、および同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞におけるエンドリソソーム送達の増加、のうちの一つ以上をもたらす。
【００２１】
一部の実施形態では、抗体を含む組成物が、同量の対照抗体を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のレベルの減少をそれほど生じさせないか、または標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のレベルの検出可能な減少をもたらさない。
【００２２】
一部の実施形態では、抗体は、標的哺乳動物細胞による抗体の細胞内取り込み後に、標的哺乳動物細胞において分解される。一部の実施形態では、標的哺乳動物細胞は、がん細胞である。一部の実施形態では、抗体は、標的哺乳動物細胞に対し細胞傷害性または細胞増殖抑制性である。一部の実施形態では、抗体は、非がん細胞よりもがん細胞に対して高い選択性をもたらすアビディティを有する。

【００２３】
一部の実施形態では、抗体は、非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５およびヒトＬＲＲＣ１５と交差反応性であるか、または非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５の一方もしくは両方と交差反応性である。
【００２４】
一部の実施形態では、インビボでの抗体の半減期が、インビボでの対照抗体の半減期と比較して増加する。
【００２５】
本明細書では、第一の抗原結合ドメインが以下の（ａ）～（ｄ）のうちの一つを含む、有効量の本明細書に記載のいずれか一つの抗体を含む医薬組成物もまた提供されている：（ａ）配列番号　２、配列番号　６１、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号７６、または配列番号７８の軽鎖可変ドメイン、および／または配列番号　１、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２３、配列番号　２５、配列番号　３０、配列番号　３２、配列番号　４３、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　５０、配列番号　５１、配列番号　５２、配列番号　８０、配列番号　８１、配列番号８２、または配列番号８３の重鎖可変ドメイン、ここにおいて、第一の抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号２の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１の重鎖可変ドメイン；　（ｉｉ）配列番号２の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２０、２１、２３、２５、３０、３２、４３、４５、４６、５０～５２、または８０～８３のうちの一つではない重鎖可変ドメイン；または（ｉｉｉ）配列番号１の重鎖可変ドメインおよび配列番号６１、６３～６５、７１、７２、７４～７６、または７８のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない；（ｂ）配列番号　８５、配列番号　１３７、配列番号　１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４２、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５６、配列番号　１５７、配列番号　１５８、配列番号　１６１、配列番号　１６９、配列番号　１７０、配列番号　１７１、配列番号　１７２、配列番号　１７３、配列番号　１７４、配列番号　１７５、配列番号１７６、または配列番号１７７の軽鎖可変ドメイン、および／または配列番号　８４、配列番号　９３、配列番号　９５、配列番号　９８、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０６、配列番号　１１０、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２４、配列番号　１２６、配列番号１２７、または配列番号１６６の重鎖可変ドメイン、ここにおいて、第一の抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号８５の軽鎖可変ドメインおよび配列番号８４の重鎖可変ドメイン；　（ｉｉ）配列番号８５の軽鎖可変ドメインおよび配列番号９３、９５、９８、１０１、１０２、１０６、１１０、１２０～１２２、１２４、１２６、１２７、または１６６のうちの一つではない重鎖可変ドメイン；または（ｉｉｉ）配列番号８４の重鎖可変ドメインおよび配列番号１３７、１３９、１４０、１４２、１４４～１４６、１４８、１４９、１５３、１５４、１５６～１５８、１６１、または１６９～１７７のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない；（ｃ）配列番号　１７９、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３５、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４６、配列番号　２４８、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号　２５３、配列番号　２５７、配列番号　２６３、配列番号　２６４、配列番号　２６８、配列番号　２６９、配列番号２７０、または配列番号２７１の軽鎖可変ドメイン、および／または配列番号　１７８、配列番号　１９６、配列番号　２０１、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２２５、配列番号　２５８、配列番号　２５９、配列番号　２６０、または配列番号２６１の重鎖可変ドメイン、ここにおいて、第一の抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号１７９の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１７８の重鎖可変ドメイン；　（ｉｉ）配列番号１７９の軽鎖可変ドメインおよび配列番号１９６、２０１、２０５、２０６、２２５、または２５８～２６１のうちの一つではない重鎖可変ドメイン；または（ｉｉｉ）配列番号１７８の重鎖可変ドメインおよび配列番号２２９、２３０、２

３２、２３３、２３５、２４０、２４１、２４６、２４８、２５１～２５３、２５７、２６３、２６４、または２６８～２７１のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない；および（ｄ）配列番号　２７３、配列番号　３２７、配列番号　３２８、配列番号　３２９、配列番号　３３１、配列番号　３３２、配列番号　３４２、配列番号３４５、または配列番号３４６の軽鎖可変ドメイン、および／または配列番号　２７２、配列番号　２８１、配列番号　２８４、配列番号　２８６、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号３１１、または配列番号３２１の重鎖可変ドメイン、ここにおいて、第一の抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号２７３の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２７２の重鎖可変ドメイン;　（ｉｉ）配列番号２７３の軽鎖可変ドメインおよび配列番号２８１、２８４、２８６、３０５、３０６、３１１、または３２１のうちの一つではない重鎖可変ドメイン；または（ｉｉｉ）配列番号２７２の重鎖可変ドメインおよび配列番号３２７～３２９、３３１、３３２、３４２、３４５、または３４６のうちの一つではない軽鎖可変ドメインを含まない。

【００２６】

また、本明細書に記載の抗体のいずれかまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれかの抗体の少なくとも一回の用量を含むキットが本明細書に提供される。

【００２７】

また、本明細書において、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００２８】

また、本明細書において、対象の腫瘍の体積を減少させる方法であって、該腫瘍が、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるものであり、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれかの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００２９】

また、本明細書において、対象においてがん細胞の細胞死を誘導する方法であって、該がん細胞がそのＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈し、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００３０】

また、本明細書において、がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、該がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるものであり、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００３１】

本明細書ではまた、抗体は、（ａ）重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインであって、（ｉ）　それぞれ配列番号１および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号８４および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１７８および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号２７２および配列番号２７３からなる群から選択される重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメイン、ならびに（ｂ）以下の置換（ｉ）アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、

およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、（ｉｉ）アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、（ｉｉｉ）アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換、のうちの一つまたは複数を含む配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列、および／または９８位でのバリンからシステインへの置換を含む配列番号３５３の軽鎖C_L配列、を含む抗体も提供する。

【００３２】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３３】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３４】

一部の実施形態では、配列番号３５３の軽鎖C_L配列は、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号１および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号８４および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１７８および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号２７２および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３５】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換を含み、また配列番号３５３の軽鎖C_L配列は、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。

【００３６】

一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５４および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６０および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６６および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７２および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３７】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含み、また配列番号３５３の軽鎖C_L配列は、アミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５５および配列番号３５９、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６１および配列番号３６５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６７および配列番号３７１、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７３および配列番号３７７の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３８】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態で

は、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５６および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６２および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６８および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７４および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００３９】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換、アミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、およびアミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５７および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６３および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３６９および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７５および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００４０】

一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３配列は、アミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、アミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換、およびアミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換を含む。一部の実施形態では、抗体は、（ｉ）それぞれ配列番号３５８および配列番号２、（ｉｉ）それぞれ配列番号３６４および配列番号８５、（ｉｉｉ）それぞれ配列番号３７０および配列番号１７９、ならびに（ｉｖ）それぞれ配列番号３７６および配列番号２７３の群から選択される重鎖配列および軽鎖配列を含む。

【００４１】

一部の実施形態では、抗体は、（ａ）（ｉ）アミノ酸１０３位のシステイン、（ｉｉ）アミノ酸１０９位のシステイン、および（ｉｉｉ）アミノ酸１１２位のシステインのうちの一つまたは複数を含む配列番号３５１または配列番号３５２の重鎖ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３、ならびに／または（ｂ）配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステイン、のうちの一つまたは複数に対して複合体化する細胞傷害性薬剤を含む。

【００４２】

一部の実施形態では、抗体は、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤を含み、これは配列番号３５３の９８位のシステインに対して複合体化する。

【００４３】

一部の実施形態では、抗体は、細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤を含み、これは配列番号３５１または配列番号３５２の１位のシステインに対して複合体化する。

【００４４】

一部の実施形態では、細胞増殖抑制剤または細胞傷害性薬剤は、複合体化した毒素、放射性同位体、薬剤、または小分子である。一部の実施形態では、抗体は、標的哺乳動物細胞に対し細胞傷害性または細胞増殖抑制性である。一部の実施形態では、抗体が、標的哺乳動物細胞による抗体の細胞内取り込み後に、標的哺乳動物細胞において分解される。一部の実施形態では、標的哺乳動物細胞は、がん細胞である。一部の実施形態では、抗体は、非がん細胞よりもがん細胞に対して高い選択性をもたらすアビディティを有する。

【００４５】

一部の実施形態では、抗体は、非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５およびヒトＬＲＲＣ１５と交差反応性であるか、または非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５の一方もしくは両方と交差反応性である。

【００４６】

一部の実施形態では、インビボでの抗体の半減期が、インビボでの対照抗体の半減期と比較して増加する。

【００４７】

一部の実施形態では、標的哺乳動物細胞は、がん細胞である。

本明細書ではまた、有効量の本明細書に記載のいずれか一つの抗体を含む医薬組成物も提

供する。
【００４８】
また、本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体の少なくとも一回の用量を含むキットが本明細書に提供される。
【００４９】
また、本明細書において、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００５０】
また、本明細書において、対象の腫瘍の体積を減少させる方法であって、該腫瘍が、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるものであり、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００５１】
また、本明細書において、対象においてがん細胞の細胞死を誘導する方法であって、該がん細胞がＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈し、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００５２】
また、本明細書において、がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、該がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるものであり、当該方法が、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれか一つまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれか一つの抗体を、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００５３】
本明細書で使用される場合、用語「抗原結合タンパク質構築物」は、（ｉ）少なくとも一つの抗原結合ドメインを含む単一のポリペプチド、または（ｉｉ）少なくとも一つの抗原結合ドメインを共に形成する二以上のポリペプチド（例えば、同一または異なるポリペプチド）の複合体である。抗原結合タンパク質構築物の非限定的な実施例および態様が本明細書に記載される。抗原結合タンパク質構築物のさらなる例および態様は、当技術分野で公知である。
【００５４】
「多重特異性抗原結合タンパク質構築物」は、二つ以上の異なるエピトープを集合的に特異的に結合する二つ以上の異なる抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質構築物である。二つ以上の異なるエピトープは、同じ抗原（例えば、細胞の表面に存在する単一のポリペプチド）における、または異なる抗原（例えば、同じ細胞の表面に存在するまたは異なる細胞の表面に存在する異なるタンパク質）におけるエピトープであり得る。一部の態様では、抗原は細胞の表面に存在する。一部の態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、二つの異なるエピトープに結合する（すなわち、「二重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。一部の態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、三つの異なるエピトープに結合する（すなわち、「三重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。一部の態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、四つの異なるエピトープに結合する（すなわち、「四重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。一部の態様では、多重特異

性抗原結合タンパク質構築物は、五つの異なるエピトープに結合する（すなわち、「五重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。各結合特異性は、任意の適切な価数で存在し得る。多重特異性抗原結合タンパク質構築物の非限定的な実施例が本明細書に記載される。

【００５５】

「抗原結合ドメイン」は、一つまたは複数のタンパク質ドメイン（例えば、一つまたは複数の異なる抗原に特異的に結合することができる、単一のポリペプチド由来のアミノ酸から形成されるか、または二以上のポリペプチド（例えば、同一または異なるポリペプチド）由来のアミノ酸から形成される）である。一部の実施例では、抗原結合ドメインは、天然に存在する抗体の特異性および親和性と類似した特異性および親和性を有する抗原またはエピトープに結合することができる。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、抗体またはその断片であり得る。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、代替的足場を含み得る。抗原結合ドメインの非限定的な実施例が本明細書に記載される。抗原結合ドメインのさらなる例は、当技術分野で公知である。一部の実施例では、抗原結合ドメインは、単一の抗原に結合し得る。

【００５６】

「抗体」という用語は、本明細書においてその最も広い意味で使用され、抗原またはエピトープに特異的に結合する一つまたは複数の抗原結合ドメインを含む特定のタイプの免疫グロブリン分子を含む。抗体は、例えば、インタクト抗体（例えば、インタクト免疫グロブリン、例えば、ヒトＩｇＧ（例えば、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、ヒトＩｇＧ４））、抗体断片、および多重特異性抗体を特に含む。抗原結合ドメインの一例は、ＶＨ－ＶＬ二量体によって形成される抗原結合ドメインである。抗体のさらなる例が本明細書に記載される。抗体のさらなる例は、当技術分野で公知である。

【００５７】

「エンドソーム／リソソーム経路」という語句は、哺乳動物細胞の細胞質中のエンドソーム（初期エンドソーム、多胞体、後期エンドソーム、およびリソソーム）のネットワークを指すものであり、そこでは細胞媒介性細胞内取り込みプロセス、例えば、飲作用、微飲作用、受容体媒介性エンドサイトーシス、および／または食作用を介して細胞内移行される分子が、ソートされる。

【００５８】

エンドソーム／リソソーム経路のエンドソームが精製または単離されると、標的タンパク質（例えば、本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物）のアッセイは、当技術分野で公知の方法（ＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロット、免疫蛍光法、および免疫沈降法に続いてタンパク質濃度のアッセイ）を使用して実施することができ、エンドソーム中の標的タンパク質の濃度または相対レベルを決定するために使用することができる。あるいは、エンドソーム／リソソーム経路のエンドソームは、検出可能に標識された抗体、エンドソーム中に存在する特徴的なタンパク質（例えば、初期エンドソームではＥＥＡ１）に特異的に結合する抗体（例えば、蛍光標識、染料標識、またはＧＦＰ標識された抗体、例えば、ＣｅｌｌＬｉｇｈｔ（商標）Ｅａｒｌｙ　Ｅｎｄｏｓｏｍｅ－ＧＦＰ）、および対象のタンパク質に特異的に結合する蛍光標識された抗体（例えば、抗原結合タンパク質構築物）を用いて、免疫蛍光法顕微鏡によって撮像することができ、そしてエンドソームの標的タンパク質のレベルを、二つの異なる抗体の蛍光発光の重複を定量化することによって決定することができる。

【００５９】

「エンドリソソーム送達」という語句は、哺乳動物細胞（例えば、本明細書に記載のいずれかの例示的な標的哺乳動物細胞）におけるエンドソーム／リソソーム経路における抗原結合タンパク質構築物（例えば、本明細書に記載のいずれかの抗原結合タンパク質構築物）の経時的な蓄積率または特定の時点での総蓄積量を指す。

【００６０】

細胞蛍光データから、対応する出発ＡＢＰＣと比較して、ｐＨ操作されたＡＢＰＣバリアントのエンドリソソーム送達の増加を計算する例示的方法は、バリアントの平均蛍光強度

から非結合性ＩｇＧ対照の平均蛍光強度を減算し、次いですべてを、バリアントの対応する出発ＡＢＰＣの平均蛍光強度からＩｇＧ対照の平均蛍光強度を減算した値で除算した比を測定することである。

【００６１】

本明細書に記載のＡＢＰＣのうちのいずれかのエンドリソソーム送達を測定するための例示的なアッセイには、ＡＢＰＣの蛍光色素による標識、続いて標識されたＡＢＰＣの細胞とのインキュベート、およびＡＢＰＣのエンドリソソーム送達の指標としての細胞蛍光の測定を伴うものが含まれる（例えば、（非特許文献１）に概略的に記載されている）。あるいは、酸性ｐＨで優先的に蛍光を発するが中性ｐＨではそうでないｐＨ感受性染料を使用して、本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣを標識することが可能であり、次いで、これを細胞とインキュベートして、細胞蛍光をＡＢＰＣの酸性エンドリソソーム区画への送達の指標として測定し得る。

【００６２】

名詞の前に「集団」という用語が使われる場合は、二つ以上のその特定の名詞を意味する。例えば、語句「がん細胞の集団」は、「二つ以上のがん細胞」を意味する。がん細胞の非限定的な例が本明細書に記載される。

【００６３】

「細胞に対して細胞増殖抑制性」という語句は、インビボまたはインビトロでの該細胞（例えば、がん細胞）の増殖（細胞分裂）の直接的または間接的な低減を指す。治療剤が細胞に対して細胞増殖抑制性である場合、治療剤は、例えば、細胞（例えば、がん細胞）の細胞周期停止を直接的または間接的にもたらし得る。一部の実施例では、ある細胞に対して細胞増殖抑制性である治療剤は、（治療剤との接触前のＳ期にあるその細胞の集団における細胞の数と比較して）Ｓ期にあるその細胞の集団における細胞の数を低減することができる。一部の実施例では、ある細胞に対して細胞増殖抑制性である治療剤は、（例えば、当該治療剤と接触する前のＳ期にある細胞の集団における細胞のパーセンテージと比較して）Ｓ期におけるその細胞のパーセンテージを少なくとも２０％、少なくとも４０％、少なくとも６０％、または少なくとも８０％、低減することができる。

【００６４】

「細胞に対して細胞傷害性」という語句は、当該細胞（例えば、哺乳動物細胞、例えば、がん細胞）の死（例えば、ネクローシスまたはアポトーシス）の直接的または間接的な誘発を指す。

【００６５】

「親和性」は、抗原結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原またはエピトープ）との間の非共有結合性相互作用の総和の強度を指す。別段の示唆が無い限り、本明細書で使用される場合、「親和性」は、抗原結合ドメインのメンバーと抗原またはエピトープとの間の１:１の相互作用を反映する内因性結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、解離平衡定数（K_D）によって表され得る。親和性は、本明細書に記載のものを含む当技術分野で公知の共通の方法によって測定され得る。親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標））またはバイオレイヤーインターフェロメトリ（例えば、ＦＯＲＴＥＢＩＯ（登録商標））を使用して決定され得る。抗原結合ドメインおよびその対応する抗原またはエピトープに対する親和性を決定するためのさらなる方法は、当技術分野で公知である。

【００６６】

「エピトープ」という用語は、以下の間の一連の物理的相互作用によって抗原結合ドメインによって特異的に結合される抗原の一部分を意味する：（ｉ）抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの部分上の全てのモノマー（例えば、個々のアミノ酸残基、糖側鎖、翻訳後修飾アミノ酸残基）および（ｉｉ）　抗原結合ドメインによって特異的に結合される抗原の部分上の全てのモノマー（例えば、個々のアミノ酸残基、糖側鎖、翻訳後修飾アミノ酸残基）。エピトープは、例えば、表面にアクセス可能なアミノ酸残基、糖側鎖、リン酸化アミノ酸残基、メチル化アミノ酸残基、および／またはアセチル化アミノ酸残基から

なり得、特定の三次元構造特性、ならびに特定の荷電特性を有し得る。立体配座のエピトープと非立体配座のエピトープとは、変性溶媒の存在下で、前者への結合は失われ得るが、後者への結合は失われないという点で区別される。一部の実施形態では、エピトープは、少なくとも約３～６アミノ酸、または約１０～１５アミノ酸の直線状のアミノ酸配列によって規定される。一部の実施形態では、エピトープは、三次元構造（例えば、タンパク質フォールディング）によって規定される完全長タンパク質の一部またはその一部を指す。一部の実施形態では、エピトープは、タンパク質フォールディングを介して一緒になった不連続アミノ酸配列によって規定される。一部の実施形態では、エピトープは、第四次構造（例えば、二つの異なるポリペプチド鎖の相互作用によって形成される裂け目）によって一緒になった不連続アミノ酸配列によって規定される。エピトープを規定する残基間のアミノ酸配列は、エピトープの三次元構造にとって重要ではない場合がある。直線状のエピトープが生成されるように、抗原結合タンパク質構築物の当該抗原の変性バージョンへの結合を比較するアッセイを使用して、立体配座のエピトープを決定およびスクリーニングし得る。エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基、および結合に直接関与しない他のアミノ酸残基を含み得る。

【００６７】

抗原結合ドメインが特異的に結合するエピトープを同定する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、構造系の分析（例えば、Ｘ線結晶構造解析、ＮＭＲ、および／または電子顕微鏡法）（例えば、抗原および／または抗原－抗原結合ドメイン複合体について）、および／またはバリアントを結合パートナーとの結合アッセイで測定する変異誘発系の分析（例えば、アラニンスキャニング変異誘発法、グリシンスキャニング変異誘発法、および相同性スキャニング変異誘発法）であり、その多くが当技術分野で公知である。

【００６８】

「パラトープ」という用語は、以下の間の一連の物理的相互作用によって抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの一部分を意味する：（ｉ）抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの部分上の全てのモノマー（例えば、個々のアミノ酸残基、糖側鎖、翻訳後修飾アミノ酸残基）および（ｉｉ）　抗原結合ドメインによって特異的に結合される抗原の部分上の全てのモノマー（例えば、個々のアミノ酸残基、糖側鎖、翻訳後修飾アミノ酸残基）。パラトープは、例えば、表面にアクセス可能なアミノ酸残基からなり得、特定の三次元構造特性ならびに特定の荷電特性を有し得る。一部の実施形態では、パラトープは、三次元構造（例えば、タンパク質フォールディング）によって規定される完全長抗原結合ドメインの一部またはその一部を指す。一部の実施形態では、パラトープは、タンパク質フォールディングを介して一緒になった不連続アミノ酸配列によって規定される。一部の実施形態では、エピトープは、第四次構造（例えば、二つの異なるポリペプチド鎖の相互作用によって形成される裂け目）によって一緒になった不連続アミノ酸配列によって規定される。パラトープを規定する残基間のアミノ酸配列は、パラトープの三次元構造にとって重要ではない場合がある。パラトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基、および結合に直接関与しない他のアミノ酸残基を含み得る。

【００６９】

抗原結合ドメインが特異的に結合するパラトープを同定する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、構造系の分析（例えば、Ｘ線結晶構造解析、ＮＭＲ、および／または電子顕微鏡法）（例えば、抗原結合ドメイン、および／または抗原結合ドメイン－抗原複合体について）、および／またはバリアントを結合パートナーとの結合アッセイで測定する変位誘発系の分析（例えば、アラニンスキャニング変異誘発法、グリシンスキャニング変異誘発法、および相同性スキャニング変異誘発法）であり、その多くが当技術分野で公知である。

【００７０】

「哺乳動物細胞の表面に存在」という語句は、（１）哺乳動物細胞の原形質膜（例えば、膜貫通タンパク質、表在性膜タンパク質（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｍｅｍｂｒａｎｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ）、脂質結合タンパク質（例えば、ＧＰＩアンカー）、Ｎ－ミリストイル化

タンパク質（Ｎ－ｍｙｒｉｓｔｏｌｙａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ）、またはＳ－パルミトイル化タンパク質）に物理的に結合もしくは少なくとも部分的に取り込まれている抗原、または（２）抗原の同族の受容体であって、哺乳動物細胞の原形質膜に物理的に結合している（例えば、その同族受容体に結合されたリガンドであって、当該同族受容体が原形質膜に物理的に付着する）同族受容体に安定的に結合した抗原、を意味する。哺乳動物細胞の表面の抗原の存在を決定するための非限定的な方法としては、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）、免疫組織化学法、細胞分画アッセイおよびウェスタンブロットが挙げられる。

【００７１】

「対照ＡＢＰＣ」または「対照抗原結合タンパク質構築物」という語句は、（ｉ）哺乳動物細胞（例えば、標的哺乳動物細胞）の表面上に存在するＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープに特異的に結合することができるＡＢＰＣであって、以下の一方または両方が真である：（ａ）ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での第一の抗原結合ドメインの解離速度が、ｐＨ約７．０～約８．０（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での解離速度よりも、３倍以下（例えば、２.８倍以下、２.６倍以下、２.５倍以下、２.４倍以下、２.２倍以下、２.０倍以下、１.８倍以下、１.６倍以下、１.５倍以下、１.４倍以下、１.２倍以下、１.０倍以下、０.８倍以下、０.６倍以下、０.５倍以下、０.４倍以下、０.３倍以下、０.２倍以下、または０.１倍以下）の速さである；または、（ｂ）ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での第一の抗原結合ドメインの解離定数（K_D）が、ｐＨ約７．０～約８．０（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）でのK_Dよりも、３倍以下（例えば、２.８倍以下、２.６倍以下、２.５倍以下、２.４倍以下、２.２倍以下、２.０倍以下、１.８倍以下、１.６倍以下、１.５倍以下、１.４倍以下、１.２倍以下、１.０倍以下、０.８倍以下、０.６倍以下、０.５倍以下、０.４倍以下、０.３倍以下、０.２倍以下、または０.１倍以下）の大きさである、ＡＢＰＣ；（ｉｉ）ｓａｍｒｏｔａｍａｂ；（ｉｉｉ）ｈｕ１３９.１０；（ｉｖ）ｈｕＡＤ２０８.４.１および／または（ｖ）ｈｕＡＤ２０８.１２.１を意味する。

【００７２】

「細胞外空間」という用語は、哺乳動物細胞の原形質膜の外側の液体を意味する。哺乳動物細胞がインビトロである場合、細胞外空間は液体培養培地であり得る。哺乳動物細胞がインビボである場合、細胞外空間は、例えば、血漿、血清、血液、間質液、またはリンパであり得る。

【００７３】

「エンドリソソーム空間」という用語は、哺乳動物細胞におけるエンドソーム／リソソーム経路を構成する小胞および細胞小器官によって封入された流体を意味する。

【００７４】

「低減したレベル」または「低下したレベル」という語句は、参照レベルまたは値と比較した場合の、少なくとも１％（例えば、少なくとも２％、少なくとも４％、少なくとも６％、少なくとも８％、少なくとも１０％、少なくとも１２％、少なくとも１４％、少なくとも１６％、少なくとも１８％、少なくとも２０％、少なくとも２２％、少なくとも２４％、少なくとも２６％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％）の低減である、低減または低下であり得る。

【００７５】

「細胞殺傷能力」という用語は、哺乳動物細胞（例えば、がん細胞）のアポトーシスおよび／またはネクローシスを直接的または間接的に誘導する薬剤（例えば、本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣ）の能力を指し、経時的または関連する時点での割合として測定される。細胞の細胞殺傷能力を決定するための方法は、当技術分野で公知である（例えば、トリパンブルー染色、顕微鏡法、蛍光補助細胞ソーティング、およびアポトーシスのマー

カー（例えば、アネキシンＶ）を検出するアッセイ）。非限定的な例では、細胞殺傷能力は、例えば、薬剤の単一濃度での細胞殺傷によって、薬剤のＩＣ５０（すなわち、最大細胞殺傷能力の半分を達成する薬剤の濃度）によって、または哺乳動物細胞での薬剤の解離定数ＫＤをそのＩＣ５０で除算した比によって測定され得る。ＡＢＰＣ一部の非限定的な例では、本明細書に記載のＩＣ５０および／またはＫＤ比は、対照ＡＢＰＣ（本明細書で規定される通り）のものと比較され、任意に、本明細書に記載のＡＢＰＣが対照ＡＢＰＣと比較して高い細胞殺傷能力を有することを実証する。

【００７６】

「毒素放出」という用語は、哺乳動物細胞（例えば、非がん性哺乳動物細胞またはがん細胞）がもつ、毒素にコンジュゲートされた本明細書に記載のＡＢＰＣ（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは対照ＡＢＰＣのうちのいずれか）のうちのいずれかを（例えば、飲作用および／または受容体媒介性エンドサイトーシスを介して）細胞内移行し、その後ＡＢＰＣにコンジュゲートされた毒素を放出する能力を指し、経時的または特定の時点で割合として測定される。毒素放出は、様々な異なる例示的なアッセイ、例えば、ＥＬＩＳＡ、免疫蛍光法、細胞殺傷アッセイ、細胞周期停止アッセイ、ＤＮＡ損傷アッセイ、質量分析、ＨＰＬＣ、および／または同位体標識毒素を使用して評価され得る。

【００７７】

「標的細胞」または「標的哺乳動物細胞」または「哺乳動物標的細胞」という語句は、その表面に存在する少なくとも一つのＬＲＲＣ１５を有する哺乳動物細胞を意味する。一部の実施例では、哺乳動物標的細胞は、がん細胞であり得る。一部の実施形態では、標的哺乳動物細胞は、標的哺乳細胞の原形質膜に存在するＬＲＲＣ１５の、合計で、約１～約１０,０００,０００個、約１～約９,０００,０００個、約１～約８,０００,０００個、約１～約７,０００,０００個、約１～約６,０００,０００個、約１～約５,０００,０００個、約１～約４,０００,０００個、約１～約３,０００,０００個、約１～約２,０００,０００個、約１～約１,０００,０００個、約１～約８００,０００個、約１～約６００,０００個、約１～約４００,０００個、約１～約２００,０００個、約１～約１００,０００個、約１～約８０,０００個、約１～約８０,０００個、約１～約７５,０００個、約１～約７０,０００個、約１～約６５,０００個、約１～約６０,０００個、約１～約５５,０００個、約１～約５０,０００個、約１～約４５,０００個、約１～約４０,０００個、約１～約３５,０００個、約１～約３０,０００個、約１～約２５,０００個、約１～約２０,０００個、約１～約１５,０００個、約１～約１０,０００個、約１～約７,５００個、約１～約５,０００個、約１～約４,０００個、約１～約３,０００個、約１～約２,０００個、約１～約１,０００個、約１～約５００個、約１～約１００個、約１～約５０個、約１～約１０個、約１０～約１０,０００,０００個、約１０～約９,０００,０００個、約１０～約８,０００,０００個、約１０～約７,０００,０００個、約１０～約６,０００,０００個、約１０～約５,０００,０００個、約１０～約４,０００,０００個、約１０～約３,０００,０００個、約１０～約２,０００,０００個、約１０～約１,０００,０００個、約１０～約８００,０００個、約１０～約６００,０００個、約１０～約４００,０００個、約１０～約２００,０００個、約１０～約１００,０００個、約１０～約８０,０００個、約１０～約８０,０００個、約１０～約７５,０００個、約１０～約７０,０００個、約１０～約６５,０００個、約１０～約６０,０００個、約１０～約５５,０００個、約１０～約５０,０００個、約１０～約４５,０００個、約１０～約４０,０００個、約１０～約３５,０００個、約１０～約３０,０００個、約１０～約２５,０００個、約１０～約２０,０００個、約１０～約１５,０００個、約１０～約１０,０００個、約１０～約７,５００個、約１０～約５,０００個、約１０～約４,０００個、約１０～約３,０００個、約１０～約２,０００個、約１０～約１,０００個、約１０～約５００個、約１０～約１００個、約１０～約５０個、約５０～約１０,０００,０００個、約５０～約９,０００,０００個、約５０～約８,０００,０００個、約５０～約７,０００,０００個、約５０～約６,０００,０００個、約５０～約５,０００,０００個、約５０～約４,０００,０００個、約５０～約３,０００,０００個、約５０～約２,０００,０００個、約５０～約１,０００,０００個、約５０～約８００,００

０個、約５０～約６００,０００個、約５０～約４００,０００個、約５０～約２００,０００個、約５０～約１００,０００個、約５０～約８０,０００個、約５０～約８０,０００個、約５０～約７５,０００個、約５０～約７０,０００個、約５０～約６５,０００個、約５０～約６０,０００個、約５０～約５５,０００個、約５０～約５０,０００個、約５０～約４５,０００個、約５０～約４０,０００個、約５０～約３５,０００個、約５０～約３０,０００個、約５０～約２５,０００個、約５０～約２０,０００個、約５０～約１５,０００個、約５０～約１０,０００個、約５０～約７,５００個、約５０～約５,０００個、約５０～約４,０００個、約５０～約３,０００個、約５０～約２,０００個、約５０～約１,０００個、約５０～約５００個、約１００～約１０,０００,０００個、約１００～約９,０００,０００個、約１００～約８,０００,０００個、約１００～約７,０００,０００個、約１００～約６,０００,０００個、約１００～約５,０００,０００個、約１００～約４,０００,０００個、約１００～約３,０００,０００個、約１００～約２,０００,０００個、約１００～約１,０００,０００個、約１００～約８００,０００個、約１００～約６００,０００個、約１００～約４００,０００個、約１００～約２００,０００個、約１００～約１００,０００個、約１００～約８０,０００個、約１００～約７５,０００個、約１００～約７０,０００個、約１００～約６５,０００個、約１００～約６０,０００個、約１００～約５５,０００個、約１００～約５０,０００個、約１００～約４５,０００個、約１００～約４０,０００個、約１００～約３５,０００個、約１００～約３０,０００個、約１００～約２５,０００個、約１００～約２０,０００個、約１００～約１５,０００個、約１００～約１０,０００個、約１００～約７,５００個、約１００～約５,０００個、約１００～約４,０００個、約１００～約３,０００個、約１００～約２,０００個、約１００～約１,０００個、約１００～約５００個、約５００～約１０,０００,０００個、約５００～約９,０００,０００個、約５００～約８,０００,０００個、約５００～約７,０００,０００個、約５００～約６,０００,０００個、約５００～約５,０００,０００個、約５００～約４,０００,０００個、約５００～約３,０００,０００個、約５００～約２,０００,０００個、約５００～約１,０００,０００個、約５００～約８００,０００個、約５００～約６００,０００個、約５００～約４００,０００個、約５００～約２００,０００個、約５００～約１００,０００個、約５００～約８０,０００個、約５００～約７５,０００個、約５００～約７０,０００個、約５００～約６５,０００個、約５００～約６０,０００個、約５００～約５５,０００個、約５００～約５０,０００個、約５００～約４５,０００個、約５００～約４０,０００個、約５００～約３５,０００個、約５００～約３０,０００個、約５００～約２５,０００個、約５００～約２０,０００個、約５００～約１５,０００個、約５００～約１０,０００個、約５００～約７,５００個、約５００～約５,０００個、約５００～約４,０００個、約５００～約３,０００個、約５００～約２,０００個、約５００～約１,０００個、約１,０００～約１０,０００,０００個、約１,０００～約９,０００,０００個、約１,０００～約８,０００,０００個、約１,０００～約７,０００,０００個、約１,０００～約６,０００,０００個、約１,０００～約５,０００,０００個、約１,０００～約４,０００,０００個、約１,０００～約３,０００,０００個、約１,０００～約２,０００,０００個、約１,０００～約１,０００,０００個、約１,０００～約８００,０００個、約１,０００～約６００,０００個、約１,０００～約４００,０００個、約１,０００～約２００,０００個、約１,０００～約１００,０００個、約１,０００～約８０,０００個、約１,０００～約７５,０００個、約１,０００～約７０,０００個、約１,０００～約６５,０００個、約１,０００～約６０,０００個、約１,０００～約５５,０００個、約１,０００～約５０,０００個、約１,０００～約４５,０００個、約１,０００～約４０,０００個、約１,０００～約３５,０００個、約１,０００～約３０,０００個、約１,０００～約２５,０００個、約１,０００～約２０,０００個、約１,０００～約１５,０００個、約１,０００～約１０,０００個、約１,０００～約７,５００個、約１,０００～約５,０００個、約１,０００～約４,０００個、約１,０００～約３,０００個、約１,０００～約２,０００個、約２,０００～約１０,０００,０００個、約２,０００～約９,０００,０００個、約２,０００～約８,０００,０００個、約２,０００～約７,０００,

０００個、約２,０００～約６,０００,０００個、約２,０００～約５,０００,０００個、約２,０００～約４,０００,０００個、約２,０００～約３,０００,０００個、約２,０００～約２,０００,０００個、約２,０００～約１,０００,０００個、約２,０００～約８００,０００個、約２,０００～約６００,０００個、約２,０００～約４００,０００個、約２,０００～約２００,０００個、約２,０００～約１００,０００個、約２,０００～約８０,０００個、約２,０００～約７５,０００個、約２,０００～約７０,０００個、約２,０００～約６５,０００個、約２,０００～約６０,０００個、約２,０００～約５５,０００個、約２,０００～約５０,０００個、約２,０００～約４５,０００個、約２,０００～約４０,０００個、約２,０００～約３５,０００個、約２,０００～約３０,０００個、約２,０００～約２５,０００個、約２,０００～約２０,０００個、約２,０００～約１５,０００個、約２,０００～約１０,０００個、約２,０００～約７,５００個、約２,０００～約５,０００個、約２,０００～約４,０００個、約２,０００～約３,０００個、約３,０００～約１０,０００,０００個、約３,０００～約９,０００,０００個、約３,０００～約８,０００,０００個、約３,０００～約７,０００,０００個、約３,０００～約６,０００,０００個、約３,０００～約５,０００,０００個、約３,０００～約４,０００,０００個、約３,０００～約３,０００,０００個、約３,０００～約２,０００,０００個、約３,０００～約１,０００,０００個、約３,０００～約８００,０００個、約３,０００～約６００,０００個、約３,０００～約４００,０００個、約３,０００～約２００,０００個、約３,０００～約１００,０００個、約３,０００～約８０,０００個、約３,０００～約７５,０００個、約３,０００～約７０,０００個、約３,０００～約６５,０００個、約３,０００～約６０,０００個、約３,０００～約５５,０００個、約３,０００～約５０,０００個、約３,０００～約４５,０００個、約３,０００～約４０,０００個、約３,０００～約３５,０００個、約３,０００～約３０,０００個、約３,０００～約２５,０００個、約３,０００～約２０,０００個、約３,０００～約１５,０００個、約３,０００～約１０,０００個、約３,０００～約７,５００個、約３,０００～約５,０００個、約３,０００～約４,０００個、約４,０００～約１０,０００,０００個、約４,０００～約９,０００,０００個、約４,０００～約８,０００,０００個、約４,０００～約７,０００,０００個、約４,０００～約６,０００,０００個、約４,０００～約５,０００,０００個、約４,０００～約４,０００,０００個、約４,０００～約３,０００,０００個、約４,０００～約２,０００,０００個、約４,０００～約１,０００,０００個、約４,０００～約８００,０００個、約４,０００～約６００,０００個、約４,０００～約４００,０００個、約４,０００～約２００,０００個、約４,０００～約１００,０００個、約４,０００～約８０,０００個、約４,０００～約７５,０００個、約４,０００～約７０,０００個、約４,０００～約６５,０００個、約４,０００～約６０,０００個、約４,０００～約５５,０００個、約４,０００～約５０,０００個、約４,０００～約４５,０００個、約４,０００～約４０,０００個、約４,０００～約３５,０００個、約４,０００～約３０,０００個、約４,０００～約２５,０００個、約４,０００～約２０,０００個、約４,０００～約１５,０００個、約４,０００～約１０,０００個、約４,０００～約７,５００個、約４,０００～約５,０００個、約５,０００～約１０,０００,０００個、約５,０００～約９,０００,０００個、約５,０００～約８,０００,０００個、約５,０００～約７,０００,０００個、約５,０００～約６,０００,０００個、約５,０００～約５,０００,０００個、約５,０００～約４,０００,０００個、約５,０００～約３,０００,０００個、約５,０００～約２,０００,０００個、約５,０００～約１,０００,０００個、約５,０００～約８００,０００個、約５,０００～約６００,０００個、約５,０００～約４００,０００個、約５,０００～約２００,０００個、約５,０００～約１００,０００個、約５,０００～約８０,０００個、約５,０００～約７５,０００個、約５,０００～約７０,０００個、約５,０

００～約６５,０００個、約５,０００～約６０,０００個、約５,０００～約５５,０００個、約５,０００～約５０,０００個、約５,０００～約４５,０００個、約５,０００～約４０,０００個、約５,０００～約３５,０００個、約５,０００～約３０,０００個、約５,０００～約２５,０００個、約５,０００～約２０,０００個、約５,０００～約１５,０００個、

約５,０００～約１０,０００個、約５,０００～約７,５００個、約７,５００～約１０,０００,０００個、約７,５００～約９,０００,０００個、約７,５００～約８,０００,０００個、約７,５００～約７,０００,０００個、約７,５００～約６,０００,０００個、約７,５００～約５,０００,０００個、約７,５００～約４,０００,０００個、約７,５００～約３,０００,０００個、約７,５００～約２,０００,０００個、約７,５００～約１,０００,０００個、約７,５００～約８００,０００個、約７,５００～約６００,０００個、約７,５００～約４００,０００個、約７,５００～約２００,０００個、約７,５００～約１００,０００個、約７,５００～約８０,０００個、約７,５００～約７５,０００個、約７,５００～約７０,０００個、約７,５００～約６５,０００個、約７,５００～約６０,０００個、約７,５００～約５５,０００個、約７,５００～約５０,０００個、約７,５００～約４５,０００個、約７,５００～約４０,０００個、約７,５００～約３５,０００個、約７,５００～約３０,０００個、約７,５００～約２５,０００個、約７,５００～約２０,０００個、約７,５００～約１５,０００個、約１０,０００～約９,０００,０００個、約１０,０００～約８,０００,０００個、約１０,０００～約７,０００,０００個、約１０,０００～約６,０００,０００個、約１０,０００～約５,０００,０００個、約１０,０００～約４,０００,０００個、約１０,０００～約３,０００,０００個、約１０,０００～約２,０００,０００個、約１０,０００～約１,０００,０００個、約１０,０００～約８００,０００個、約１０,０００～約６００,０００個、約１０,０００～約４００,０００個、約１０,０００～約２００,０００個、約１０,０００～約１００,０００個、約１０,０００～約８０,０００個、約１０,０００～約７５,０００個、約１０,０００～約７０,０００個、約１０,０００～約６５,０００個、約１０,０００～約６０,０００個、約１０,０００～約５５,０００個、約１０,０００～約５０,０００個、約１０,０００～約４５,０００個、約１０,０００～約４０,０００個、約１０,０００～約３５,０００個、約１０,０００～約３０,０００個、約１０,０００～約２５,０００個、約１０,０００～約２０,０００個、約１０,０００～約１５,０００個、約１５,０００～約１０,０００,０００個、約１５,０００～約９,０００,０００個、約１５,０００～約８,０００,０００個、約１５,０００～約７,０００,０００個、約１５,０００～約６,０００,０００個、約１５,０００～約５,０００,０００個、約１５,０００～約４,０００,０００個、約１５,０００～約３,０００,０００個、約１５,０００～約２,０００,０００個、約１５,０００～約１,０００,０００個、約１５,０００～約８００,０００個、約１５,０００～約６００,０００個、約１５,０００～約４００,０００個、約１５,０００～約２００,０００個、約１５,０００～約１００,０００個、約１５,０００～約８０,０００個、約１５,０００～約７５,０００個、約１５,０００～約７０,０００個、約１５,０００～約６５,０００個、約１５,０００～約６０,０００個、約１５,０００～約５５,０００個、約１５,０００～約５０,０００個、約１５,０００～約４５,０００個、約１５,０００～約４０,０００個、約１５,０００～約３５,０００個、約１５,０００～約３０,０００個、約１５,０００～約２５,０００個、約１５,０００～約２０,０００個、約２０,０００～約１０,０００,０００個、約２０,０００～約９,０００,０００個、約２０,０００～約８,０００,０００個、約２０,０００～約７,０００,０００個、約２０,０００～約６,０００,０００個、約２０,０００～約５,０００,０００個、約２０,０００～約４,０００,０００個、約２０,０００～約３,０００,０００個、約２０,０００～約２,０００,０００個、約２０,０００～約１,０００,０００個、約２０,０００～約８００,０００個、約２０,０００～約６００,０００個、約２０,０００～約４００,０００個、約２０,０００～約２００,０００個、約２０,０００～約１００,０００個、約２０,０００～約８０,０００個、約２０,０００～約７５,０００個、約２０,０００～約７０,０００個、約２０,０００～約６５,０００個、約２１０,０００～約６０,０００個、約２０,０００～約５５,０００個、約２０,０００～約５０,０００個、約２０,０００～約４５,０００個、約２０,０００～約４０,０００個、約２０,０００～約３５,０００個、約２０,０００～約３０,０００個、約２０,０００～約２５,０００個、約２５,０００～約１０,０００,０００個、約２５,０００～約９,０００,０００個、約２５,０００～約８,０００,０００個、約２５,０００～約７,０００,０

００個、約２５,０００～約６,０００,０００個、約２５,０００～約５,０００,０００個、約２５,０００～約４,０００,０００個、約２５,０００～約３,０００,０００個、約２５,０００～約２,０００,０００個、約２５,０００～約１,０００,０００個、約２５,０００～約８００,０００個、約２５,０００～約６００,０００個、約２５,０００～約４００,０００個、約２５,０００～約２００,０００個、約２５,０００～約１００,０００個、約２５,０００～約８０,０００個、約２５,０００～約７５,０００個、約２５,０００～約７０,０００個、約２５,０００～約６５,０００個、約２５,０００～約６０,０００個、約２５,０００～約５５,０００個、約２５,０００～約５０,０００個、約２５,０００～約４５,０００個、約２５,０００～約４０,０００個、約２５,０００～約３５,０００個、約２５,０００～約３０,０００個、約３０,０００～約１０,０００,０００個、約３０,０００～約９,０００,０００個、約３０,０００～約８,０００,０００個、約３０,０００～約７,０００,０００個、約３０,０００～約６,０００,０００個、約３０,０００～約５,０００,０００個、約３０,０００～約４,０００,０００個、約３０,０００～約３,０００,０００個、約３０,０００～約２,０００,０００個、約３０,０００～約１,０００,０００個、約３０,０００～約８００,０００個、約３０,０００～約６００,０００個、約３０,０００～約４００,０００個、約３０,０００～約３００,０００個、約３０,０００～約２００,０００個、約３０,０００～約１００,０００個、約３０,０００～約８０,０００個、約３０,０００～約７５,０００個、約３０,０００～約７０,０００個、約３０,０００～約６５,０００個、約３０,０００～約６０,０００個、約３０,０００～約５５,０００個、約３０,０００～約５０,０００個、約３０,０００～約４５,０００個、約３０,０００～約４０,０００個、約３０,０００～約３５,０００個、約３５,０００～約１０,０００,０００個、約３５,０００～約９,０００,０００個、約３５,０００～約８,０００,０００個、約３５,０００～約７,０００,０００個、約３５,０００～約６,０００,０００個、約３５,０００～約５,０００,０００個、約３５,０００～約４,０００,０００個、約３５,０００～約３,０００,０００個、約３５,０００～約２,０００,０００個、約３５,０００～約１,０００,０００個、約３５,０００～約８００,０００個、約３５,０００～約６００,０００個、約３５,０００～約４００,０００個、約３５,０００～約３００,０００個、約３５,０００～約２００,０００個、約３５,０００～約１００,０００個、約３５,０００～約８０,０００個、約３５,０００～約７５,０００個、約３５,０００～約７０,０００個、約３５,０００～約６５,０００個、約３５,０００～約６０,０００個、約３５,０００～約５５,０００個、約３５,０００～約５０,０００個、約３５,０００～約４５,０００個、約３５,０００～約４０,０００個、約４０,０００～約１０,０００,０００個、約４０,０００～約９,０００,０００個、約４０,０００～約８,０００,０００個、約４０,０００～約７,０００,０００個、約４０,０００～約６,０００,０００個、約４０,０００～約５,０００,０００個、約４０,０００～約４,０００,０００個、約４０,０００～約３,０００,０００個、約４０,０００～約２,０００,０００個、約４０,０００～約１,０００,０００個、約４０,０００～約８００,０００個、約４０,０００～約６００,０００個、約４０,０００～約４００,０００個、約４０,０００～約２００,０００個、約４０,０００～約１００,０００個、約４０,０００～約８０,０００個、約４０,０００～約７５,０００個、約４０,０００～約７０,０００個、約４０,０００～約６５,０００個、約４０,０００～約６０,０００個、約４０,０００～約５５,０００個、約４０,０００～約５０,０００個、約４０,０００～約４５,０００個、約４５,０００～約１０,０００,０００個、約４５,０００～約９,０００,０００個、約４５,０００～約８,０００,０００個、約４５,０００～約７,０００,０００個、約４５,０００～約６,０００,０００個、約４５,０００～約５,０００,０００個、約４５,０００～約４,０００,０００個、約４５,０００～約３,０００,０００個、約４５,０００～約２,０００,０００個、約４５,０００～約１,０００,０００個、約４５,０００～約８００,０００個、約４５,０００～約６００,０００個、約４５,０００～約４００,０００個、約４５,０００～約２００,０００個、約４５,０００～約１００,０００個、約４５,０００～約８０,０００個、約４５,０００～約７５,０００個、約４５,０００～約７０,０００個、約４５,０００～約６５,０００個、約４５,０００～約６０,０００個、約４５,０００～約５５

,０００個、約４５,０００～約５０,０００個、約５０,０００～約１０,０００,０００個、約５０,０００～約９,０００,０００個、約５０,０００～約８,０００,０００個、約５０,０００～約７,０００,０００個、約５０,０００～約６,０００,０００個、約５０,０００～約５,０００,０００個、約５０,０００～約４,０００,０００個、約５０,０００～約３,０００,０００個、約５０,０００～約２,０００,０００個、約５０,０００～約１,０００,０００個、約５０,０００～約８００,０００個、約５０,０００～約６００,０００個、約５０,０００～約４００,０００個、約５０,０００～約２００,０００個、約５０,０００～約１００,０００個、約５０,０００～約８０,０００個、約５０,０００～約７５,０００個、約５０,０００～約７０,０００個、約５０,０００～約６５,０００個、約５０,０００～約６０,０００個、約５０,０００～約５５,０００個、約５５,０００～１０,０００,０００個、約５５,０００～約９,０００,０００個、約５５,０００～約８,０００,０００個、約５５,０００～約７,０００,０００個、約５５,０００～約６,０００,０００個、約５５,０００～約５,０００,０００個、約５５,０００～約４,０００,０００個、約５５,０００～約３,０００,０００個、約５５,０００～約２,０００,０００個、約５５,０００～約１,０００,０００個、約５５,０００～約８００,０００個、約５５,０００～約６００,０００個、約５５,０００～約４００,０００個、約５５,０００～約２００,０００個、約５５,０００～約１００,０００個、約５５,０００～約８０,０００個、約５５,０００～約７５,０００個、約５５,０００～約７０,０００個、約５５,０００～約６５,０００個、約５５,０００～約６０,０００個、約６０,０００～約１０,０００,０００個、約６０,０００～約９,０００,０００個、約６０,０００～約８,０００,０００個、約６０,０００～約７,０００,０００個、約６０,０００～約６,０００,０００個、約６０,０００～約５,０００,０００個、約６０,０００～約４,０００,０００個、約６０,０００～約３,０００,０００個、約６０,０００～約２,０００,０００個、約６０,０００～約１,０００,０００個、

約６０,０００～約８００,０００個、約６０,０００～約６００,０００個、約６０,０００～約４００,０００個、約６０,０００～約２００,０００個、約６０,０００～約１００,０００個、約６０,０００～約８０,０００個、約６０,０００～約７５,０００個、約６０,０００～約７０,０００個、約６０,０００～約６５,０００個、約６５,０００～約１０,０００,０００個、約６５,０００～約９,０００,０００個、約６５,０００～約８,０００,０００個、約６５,０００～約７,０００,０００個、約６５,０００～約６,０００,０００個、約６５,０００～約５,０００,０００個、約６５,０００～約４,０００,０００個、約６５,０００～約３,０００,０００個、約６５,０００～約２,０００,０００個、約６５,０００～約１,０００,０００個、約６５,０００～約８００,０００個、約６５,０００～約６００,０００個、約６５,０００～約４００,０００個、約６５,０００～約２００,０００個、約６５,０００～約１００,０００個、約６５,０００～約８０,０００個、約６５,０００～約７５,０００個、約７０,０００～約１０,０００,０００個、約７０,０００～約９,０００,０００個、約７０,０００～約８,０００,０００個、約７０,０００～約７,０００,０００個、約７０,０００～約６,０００,０００個、約７０,０００～約５,０００,０００個、約７０,０００～約４,０００,０００個、約７０,０００～約３,０００,０００個、約７０,０００～約２,０００,０００個、約７０,０００～約１,０００,０００個、約７０,０００～約８００,０００個、約７０,０００～約６００,０００個、約７０,０００～約４００,０００個、約７０,０００～約２００,０００個、約７０,０００～約１００,０００個、約７０,０００～約９０,０００個、約７０,０００～約８０,０００個、約８０,０００～約１０,０００,０００個、約８０,０００～約９,０００,０００個、約８０,０００～約８,０００,０００個、約８０,０００～約７,０００,０００個、約８０,０００～約６,０００,０００個、約８０,０００～約５,０００,０００個、約８０,０００～約４,０００,０００個、約８０,０００～約３,０００,０００個、約８０,０００～約２,０００,０００個、約８０,０００～約１,０００,０００個、約８０,０００～約８００,０００個、約８０,０００～約６００,０００個、約８０,０００～約４００,０００個、約８０,０００～約２００,０００個、約８０,０００～約１００,０００個、約８０,０００

～約９０，０００個、約９０，０００～約１０，０００，０００個、約９０，０００～約９，０００，０００個、約９０，０００～約８，０００，０００個、約９０，０００～約７，０００，０００個、約９０，０００～約６，０００，０００個、約９０，０００～約５，０００，０００個、約９０，０００～約４，０００，０００個、約９０，０００～約３，０００，０００個、約９０，０００～約２，０００，０００個、約９０，０００～約１，０００，０００個、約９０，０００～約８００，０００個、約９０，０００～約６００，０００個、約９０，０００～約４００，０００個、約９０，０００～約２００，０００個、約９０，０００～約１００，０００個、約１００，０００～約１０，０００，０００個、約１００，０００～約９，０００，０００個、約１００，０００～約８，０００，０００個、約１００，０００～約７，０００，０００個、約１００，０００～約６，０００，０００個、約１００，０００～約５，０００，０００個、約１００，０００～約４，０００，０００個、約１００，０００～約３，０００，０００個、約１００，０００～約２，０００，０００個、約１００，０００～約１，０００，０００個、約１００，０００～約８００，０００個、約１００，０００～約６００，０００個、約１００，０００～約４００，０００個、約２００，０００～約１０，０００，０００個、約２００，０００～約９，０００，０００個、約２００，０００～約８，０００，０００個、約２００，０００～約７，０００，０００個、約２００，０００～約６，０００，０００個、約２００，０００～約５，０００，０００個、約２００，０００～約４，０００，０００個、約２００，０００～約３，０００，０００個、約２００，０００～約２，０００，０００個、約２００，０００～約１，０００，０００個、約２００，０００～約８００，０００個、約２００，０００～約６００，０００個、約２００，０００～約４００，０００個、約４００，０００～約１０，０００，０００個、約４００，０００～約９，０００，０００個、約４００，０００～約８，０００，０００個、約４００，０００～約７，０００，０００個、約４００，０００～約６，０００，０００個、約４００，０００～約５，０００，０００個、約４００，０００～約４，０００，０００個、約４００，０００～約３，０００，０００個、約４００，０００～約２，０００，０００個、約４００，０００～約１，０００，０００個、約４００，０００～約８００，０００個、約４００，０００～約６００，０００個、約６００，０００～約１０，０００，０００個、約６００，０００～約９，０００，０００個、約６００，０００～約８，０００，０００個、約６００，０００～約７，０００，０００個、約６００，０００～約６，０００，０００個、約６００，０００～約５，０００，０００個、約６００，０００～約４，０００，０００個、約６００，０００～約３，０００，０００個、約６００，０００～約２，０００，０００個、約６００，０００～約１，０００，０００個、約６００，０００～約８００，０００個、約８００，０００～約１０，０００，０００個、約８００，０００～約９，０００，０００個、約８００，０００～約８，０００，０００個、約８００，０００～約７，０００，０００個、約８００，０００～約６，０００，０００個、約８００，０００～約５，０００，０００個、約８００，０００～約４，０００，０００個、約８００，０００～約３，０００，０００個、約８００，０００～約２，０００，０００個、約８００，０００～約１，０００，０００個、約１，０００，０００～約１０，０００，０００個、約１，０００，０００～約９，０００，０００個、約１，０００，０００～約８，０００，０００個、約１，０００，０００～約７，０００，０００個、約１，０００，０００～約６，０００，０００個、約１，０００，０００～約５，０００，０００個、約１，０００，０００～約４，０００，０００個、約１，０００，０００～約３，０００，０００個、約１，０００，０００～約２，０００，０００個、約２，０００，０００～約１０，０００，０００個、約２，０００，０００～約９，０００，０００個、約２，０００，０００～約８，０００，０００個、約２，０００，０００～約７，０００，０００個、約２，０００，０００～約６，０００，０００個、約２，０００，０００～約５，０００，０００個、約２，０００，０００～約４，０００，０００個、約２，０００，０００～約３，０００，０００個、約３，０００，０００～約１０，０００，０００個、約３，０００，０００～約９，０００，０００個、約３，０００，０００～約８，０００，０００個、約３，０００，０００～約７，０００，０００個、約３，０００，０００～約６，０００，０００個、約３，０００，０００～約５，０００，０００個、約３，０００，０００～約４，０００，０００、約４，０００，０００～約１０，０００，０００個、約４，０００，０００～約９，０００，０００個、約４，０００，０００～約８，０００，０００個

、約４,０００,０００～約７,０００,０００個、約４,０００,０００～約６,０００,０００個、約４,０００,０００～約５,０００,０００個、約５,０００,０００個～約　１０,０００,０００個、約５,０００,０００～約９,０００,０００個、約５,０００,０００～約８,０００,０００個、約５,０００,０００～約７,０００,０００個、約５,０００,０００～約６,０００,０００個、約６,０００,０００～約１０,０００,０００個、約６,０００,０００～約９,０００,０００個、約６,０００,０００～約８,０００,０００個、約６,０００,０００～約７,０００,０００個、約７,０００,０００～約１０,０００,０００個、約７,０００,０００～約９,０００,０００個、約７,０００,０００～約８,０００,０００個、約８,０００,０００～約１０,０００,０００個、約８,０００,０００～約９,０００,０００個、または約９,０００,０００～約１０,０００,０００個を有し得る。

【００７８】

「抗原密度」という語句は、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５の数、または特定のタイプの標的哺乳動物細胞の集団の表面のＬＲＲＣ１５の平均数を意味する。例えば、Ｑｕａｎｔｉｂｒｉｇｈｔビーズキットまたは放射標識（例えば、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＰＥ　Ｐｈｙｃｏｅｒｙｔｈｒｉｎ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ、カタログ番号３４０４９５）を使用して測定することができる。

【００７９】

「ヒスチジンで置換されたアミノ酸」という語句は、参照ポリペプチド配列のヒスチジンではないアミノ酸残基のヒスチジンでの置換を意味する。参照ポリペプチド中のアミノ酸残基をヒスチジンで置換するための非限定的な方法は、本明細書に記載されている。参照ポリペプチド中のアミノ酸残基をヒスチジンで置換するためのさらなる方法は当技術分野で公知である。

【００８０】

「アラニンで置換されたアミノ酸」という語句は、参照ポリペプチド配列のヒスチジンであるアミノ酸残基のアラニンでの置換を意味する。参照ポリペプチド中のヒスチジンをアラニンで置換するための非限定的な方法は、本明細書に記載されている。参照ポリペプチド中のヒスチジンをアラニンで置換するためのさらなる方法は当技術分野で公知である。

【００８１】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を持つ。本発明で使用するための方法および材料が本明細書に記載されており、当技術分野で公知のその他の適切な方法および材料がまた使用され得る。材料、方法、および実施例は、例示にすぎず、限定することを意図するものではない。本明細書に記載されるすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、およびその他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含めて本明細書が制御することになる。

【発明の効果】

【００８２】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００８３】

【図１】ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングに関するＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢおよびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ０９６３がＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢであり、残りのレーン（ＭＹＴ０９６４～ＭＹＴ１００３）は、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢの重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。

【図２Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢ出発ＡＢ

ＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ０９６３（ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢ）とＭＹＴ０９６４～ＭＹＴ１００３である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントとを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図２Ｂ】同上
【図２Ｃ】同上
【図２Ｄ】同上
【図２Ｅ】同上
【図２Ｆ】同上
【図２Ｇ】同上
【図２Ｈ】同上
【図２Ｉ】同上
【図２Ｊ】同上
【図２Ｋ】同上
【図２Ｌ】同上
【図２Ｍ】同上
【図２Ｎ】同上
【図２Ｏ】同上
【図２Ｐ】同上
【図２Ｑ】同上
【図２Ｒ】同上
【図２Ｓ】同上
【図２Ｔ】同上
【図２Ｕ】同上
【図２Ｖ】同上
【図２Ｗ】同上
【図２Ｘ】同上
【図２Ｙ】同上
【図２Ｚ】同上
【図２ＡＡ】同上
【図２ＡＢ】同上
【図２ＡＣ】同上
【図２ＡＤ】同上
【図２ＡＥ】同上
【図２ＡＦ】同上
【図２ＡＧ】同上
【図２ＡＨ】同上
【図２ＡＩ】同上
【図２ＡＪ】同上
【図２ＡＫ】同上
【図２ＡＬ】同上
【図２ＡＭ】同上
【図２ＡＮ】同上
【図２ＡＯ】同上
【図３】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図４】ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングに

関するＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢおよびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ２７２６～ＭＹＴ２７５２は、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢの軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。

【図５Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢ出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ２７２６～ＭＹＴ２７５２である、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢの軽鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。

【図５Ｂ】同上

【図５Ｃ】同上

【図５Ｄ】同上

【図５Ｅ】同上

【図５Ｆ】同上

【図５Ｇ】同上

【図５Ｈ】同上

【図５Ｉ】同上

【図５Ｊ】同上

【図５Ｋ】同上

【図５Ｌ】同上

【図５Ｍ】同上

【図５Ｎ】同上

【図５Ｏ】同上

【図５Ｐ】同上

【図５Ｑ】同上

【図５Ｒ】同上

【図５Ｓ】同上

【図５Ｔ】同上

【図５Ｕ】同上

【図５Ｖ】同上

【図５Ｗ】同上

【図５Ｘ】同上

【図５Ｙ】同上

【図５Ｚ】同上

【図５ＡＡ】同上

【図６】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙され、対応している。

【図７】ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングに関するＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ２７２２～ＭＹＴ２７２５は、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢの重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。

【図８Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢのヒスチ

ジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ２７２２～ＭＹＴ２７２５である、ＳＡＭＲＯＴＡＭＡＢの重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。

【図８Ｂ】同上

【図８Ｃ】同上

【図８Ｄ】同上

【図９】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。

【図１０】ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードして、ｈｕ１３９.１０およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ３２５２はｈｕ１３９.１０であり、残りのレーン（ＭＹＴ３２５３～ＭＹＴ３２９２）は、ｈｕ１３９.１０重鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。

【図１１Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕ１３９.１０出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ３２５２（ｈｕ１３９.１０）とＭＹＴ３２５３～ＭＹＴ３２９２である、ｈｕ１３９.１０の重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントとを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。

【図１１Ｂ】同上

【図１１Ｃ】同上

【図１１Ｄ】同上

【図１１Ｅ】同上

【図１１Ｆ】同上

【図１１Ｇ】同上

【図１１Ｈ】同上

【図１１Ｉ】同上

【図１１Ｊ】同上

【図１１Ｋ】同上

【図１１Ｌ】同上

【図１１Ｍ】同上

【図１１Ｎ】同上

【図１１Ｏ】同上

【図１１Ｐ】同上

【図１１Ｑ】同上

【図１１Ｒ】同上

【図１１Ｓ】同上

【図１１Ｔ】同上

【図１１Ｕ】同上

【図１１Ｖ】同上

【図１１Ｗ】同上

【図１１Ｘ】同上

【図１１Ｙ】同上

【図１１Ｚ】同上

【図１１ＡＡ】同上
【図１１ＡＢ】同上
【図１１ＡＣ】同上
【図１１ＡＤ】同上
【図１１ＡＥ】同上
【図１１ＡＦ】同上
【図１１ＡＧ】同上
【図１１ＡＨ】同上
【図１１ＡＩ】同上
【図１１ＡＪ】同上
【図１１ＡＫ】同上
【図１１ＡＬ】同上
【図１１ＡＭ】同上
【図１１ＡＮ】同上
【図１１ＡＯ】同上
【図１２】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図１３】ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードして、ｈｕ１３９.１０およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ３２９３～ＭＹＴ３３２４は、ｈｕ１３９.１０軽鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図１４Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕ１３９.１０出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ３２９３～ＭＹＴ３３２４である、ｈｕ１３９.１０の軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図１４Ｂ】同上
【図１４Ｃ】同上
【図１４Ｄ】同上
【図１４Ｅ】同上
【図１４Ｆ】同上
【図１４Ｇ】同上
【図１４Ｈ】同上
【図１４Ｉ】同上
【図１４Ｊ】同上
【図１４Ｋ】同上
【図１４Ｌ】同上
【図１４Ｍ】同上
【図１４Ｎ】同上
【図１４Ｏ】同上
【図１４Ｐ】同上
【図１４Ｑ】同上
【図１４Ｒ】同上
【図１４Ｓ】同上
【図１４Ｔ】同上

【図１４Ｕ】同上
【図１４Ｖ】同上
【図１４Ｗ】同上
【図１４Ｘ】同上
【図１４Ｙ】同上
【図１４Ｚ】同上
【図１４ＡＡ】同上
【図１４ＡＢ】同上
【図１４ＡＣ】同上
【図１４ＡＤ】同上
【図１４ＡＥ】同上
【図１４ＡＦ】同上
【図１５】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙され、対応している。
【図１６】ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードして、ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ４１６１～ＭＹＴ４１６４は、ｈｕ１３９.１０の重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図１７Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕ１３９.１０のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ４１６１～ＭＹＴ４１６４である、重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図１７Ｂ】同上
【図１７Ｃ】同上
【図１７Ｄ】同上
【図１８】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図１９】ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードして、ｈｕ１３９.１０ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ４１６５～ＭＹＴ４１７４は、ｈｕ１３９.１０の軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図２０Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕ１３９.１０のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ４１６５～ＭＹＴ４１７４である、軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図２０Ｂ】同上
【図２０Ｃ】同上
【図２０Ｄ】同上
【図２０Ｅ】同上
【図２０Ｆ】同上

【図２０Ｇ】同上
【図２０Ｈ】同上
【図２０Ｉ】同上
【図２０Ｊ】同上
【図２１】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図２２】ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.４.１およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ３３２５はｈｕＡＤ２０８.４.１であり、残りのレーン（ＭＹＴ３３２６～ＭＹＴ３３６７）は、ｈｕＡＤ２０８.４.１重鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図２３Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.４.１出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ３３２５（ｈｕＡＤ２０８.４.１）とＭＹＴ３３２６～ＭＹＴ３３６７である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントとを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図２３Ｂ】同上
【図２３Ｃ】同上
【図２３Ｄ】同上
【図２３Ｅ】同上
【図２３Ｆ】同上
【図２３Ｇ】同上
【図２３Ｈ】同上
【図２３Ｉ】同上
【図２３Ｊ】同上
【図２３Ｋ】同上
【図２３Ｌ】同上
【図２３Ｍ】同上
【図２３Ｎ】同上
【図２３Ｏ】同上
【図２３Ｐ】同上
【図２３Ｑ】同上
【図２３Ｒ】同上
【図２３Ｓ】同上
【図２３Ｔ】同上
【図２３Ｕ】同上
【図２３Ｖ】同上
【図２３Ｗ】同上
【図２３Ｘ】同上
【図２３Ｙ】同上
【図２３Ｚ】同上
【図２３ＡＡ】同上
【図２３ＡＢ】同上
【図２３ＡＣ】同上
【図２３ＡＤ】同上

【図２３ＡＥ】同上
【図２３ＡＦ】同上
【図２３ＡＧ】同上
【図２３ＡＨ】同上
【図２３ＡＩ】同上
【図２３ＡＪ】同上
【図２３ＡＫ】同上
【図２３ＡＬ】同上
【図２３ＡＭ】同上
【図２３ＡＮ】同上
【図２３ＡＯ】同上
【図２３ＡＰ】同上
【図２３ＡＱ】同上
【図２４】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図２５】ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.４.１およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ３３６９～ＭＹＴ３３９８は、ｈｕＡＤ２０８.４.１軽鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図２６Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.４.１出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ３３６９～ＭＹＴ３３９８　である、ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図２６Ｂ】同上
【図２６Ｃ】同上
【図２６Ｄ】同上
【図２６Ｅ】同上
【図２６Ｆ】同上
【図２６Ｇ】同上
【図２６Ｈ】同上
【図２６Ｉ】同上
【図２６Ｊ】同上
【図２６Ｋ】同上
【図２６Ｌ】同上
【図２６Ｍ】同上
【図２６Ｎ】同上
【図２６Ｏ】同上
【図２６Ｐ】同上
【図２６Ｑ】同上
【図２６Ｒ】同上
【図２６Ｓ】同上
【図２６Ｔ】同上
【図２６Ｕ】同上
【図２６Ｖ】同上

【図２６Ｗ】同上
【図２６Ｘ】同上
【図２６Ｙ】同上
【図２６Ｚ】同上
【図２６ＡＡ】同上
【図２６ＡＢ】同上
【図２６ＡＣ】同上
【図２６ＡＤ】同上
【図２７】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙され、対応している。
【図２８】ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ４３８５～ＭＹＴ４３８８は、ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図２９Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.４.１のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ４３８５～ＭＹＴ４３８８である、ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図２９Ｂ】同上
【図２９Ｃ】同上
【図２９Ｄ】同上
【図３０】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図３１】ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.４.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ４３９０～ＭＹＴ４３９９は、ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図３２Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.４.１のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ４３９０～ＭＹＴ４３９９である、ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、図に明記される通り、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、低ｐＨまたは高ｐＨでＬＲＲＣ１５と結合させた。
【図３２Ｂ】同上
【図３２Ｃ】同上
【図３２Ｄ】同上
【図３２Ｅ】同上
【図３２Ｆ】同上

【図３２Ｇ】同上
【図３２Ｈ】同上
【図３２Ｉ】同上
【図３２Ｊ】同上
【図３３】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖の組み合わせのヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図３４】ｈｕＡＤ２０８.１２.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.１２.１およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ３１７９はｈｕＡＤ２０８.１２.１であり、残りのレーン（ＭＹＴ４０９０　～ＭＹＴ４１３３）は、ｈｕＡＤ２０８.１２.１重鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図３５Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.１２.１出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ３１７９（ｈｕＡＤ２０８.１２.１）とＭＹＴ４０９０～ＭＹＴ４１３３である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、ｐＨ７.４でＬＲＲＣ１５と結合させた。解離は、ｐＨ７.４（黒色トレース）またはｐＨ５.４（灰色トレース）であった。
【図３５Ｂ】同上
【図３５Ｃ】同上
【図３５Ｄ】同上
【図３５Ｅ】同上
【図３５Ｆ】同上
【図３５Ｇ】同上
【図３５Ｈ】同上
【図３５Ｉ】同上
【図３５Ｊ】同上
【図３５Ｋ】同上
【図３５Ｌ】同上
【図３５Ｍ】同上
【図３５Ｎ】同上
【図３５Ｏ】同上
【図３５Ｐ】同上
【図３５Ｑ】同上
【図３５Ｒ】同上
【図３５Ｓ】同上
【図３５Ｔ】同上
【図３５Ｕ】同上
【図３５Ｖ】同上
【図３５Ｗ】同上
【図３５Ｘ】同上
【図３５Ｙ】同上
【図３５Ｚ】同上
【図３５ＡＡ】同上
【図３５ＡＢ】同上
【図３５ＡＣ】同上
【図３５ＡＤ】同上

【図３５ＡＥ】同上
【図３５ＡＦ】同上
【図３５ＡＧ】同上
【図３５ＡＨ】同上
【図３５ＡＩ】同上
【図３５ＡＪ】同上
【図３５ＡＫ】同上
【図３５ＡＬ】同上
【図３５ＡＭ】同上
【図３５ＡＮ】同上
【図３５ＡＯ】同上
【図３５ＡＰ】同上
【図３５ＡＱ】同上
【図３５ＡＲ】同上
【図３５ＡＳ】同上
【図３６】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、重鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙して対応している。
【図３７】ｈｕＡＤ２０８.１２.１ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングのＳＤＳ　ＰＡＧＥである。収穫後のＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上にロードし、ｈｕＡＤ２０８.１２.１およびヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントの発現を確認した。矢印は、非還元ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル上のＩｇＧに相当するサイズを示す。ＭＹＴ４１３４～ＭＹＴ４１６０は、ｈｕＡＤ２０８.１２.１軽鎖ヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントである。
【図３８Ａ】バイオレイヤーインターフェロメトリによる、ｈｕＡＤ２０８.１２.１出発ＡＢＰＣならびにヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントのＬＲＲＣ１５への結合である。ＭＹＴ４１３４～ＭＹＴ４１６０である、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、抗ヒトＦｃバイオセンサー上で捕捉し、ｐＨ７.４でＬＲＲＣ１５と結合させた。解離は、ｐＨ７.４（黒色トレース）またはｐＨ５.４（灰色トレース）であった。
【図３８Ｂ】同上
【図３８Ｃ】同上
【図３８Ｄ】同上
【図３８Ｅ】同上
【図３８Ｆ】同上
【図３８Ｇ】同上
【図３８Ｈ】同上
【図３８Ｉ】同上
【図３８Ｊ】同上
【図３８Ｋ】同上
【図３８Ｌ】同上
【図３８Ｍ】同上
【図３８Ｎ】同上
【図３８Ｏ】同上
【図３８Ｐ】同上
【図３８Ｑ】同上
【図３８Ｒ】同上
【図３８Ｓ】同上

【図３８Ｔ】同上
【図３８Ｕ】同上
【図３８Ｖ】同上
【図３８Ｗ】同上
【図３８Ｘ】同上
【図３８Ｙ】同上
【図３８Ｚ】同上
【図３８ＡＡ】同上
【図３９】構築物の識別子の配列番号との対応表である。構築物である、軽鎖のヒスチジンスキャニングおよびアラニンスキャニングバリアントを、表の第一列に列挙し、配列番号は、左側の構築物ならびに上部に沿った適切な重鎖および／または軽鎖カテゴリーに対して列挙され、対応している。
【図４０Ａ】抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂに対する結合親和性の特徴解析である。抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂを、それらのＵ－８７　ＭＧ（ＬＲＲＣ１５＋）細胞への結合についてアッセイした。図４０ａは、０.２２８ｎＭのＩＣ５０を有するＭＹＴ０９６３（ｓａｍｒｏｔａｍａｂ）を示し、図４０ｂは、０.４８４ｎＭのＩＣ５０を有するＭＹＴ０９７１を示す。
【図４０Ｂ】同上
【図４１Ａ】細胞における抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂの細胞内取り込みである。抗ＬＲＲＣ１５　ｐＨ操作抗体バリアント、対応する出発ＡＢＰＣ抗体、対照ＩｇＧ１アイソタイプ対照（ＢＰＯ２９７、Ｂｉｏｘｃｅｌｌ）、ならびに図４１に明記されるビヒクル対照を、２４時間後に２５ｎＭで細胞上の平均蛍光強度によって測定された細胞内取り込みおよびエンドリソソーム送達についてアッセイした。エラーバーは存在する場合、標準偏差を表す。バーの上の各数字は、対応する出発ＡＢＰＣに対する倍率変化を表す。
【図４１Ｂ】同上
【図４１Ｃ】同上
【図４１Ｄ】同上
【図４１Ｅ】同上
【図４１Ｆ】同上
【図４１Ｇ】同上
【図４２】選択的抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂの融解温度である。選択された抗ＬＲＲＣ１５ｍＡｂを、示差走査蛍光定量法（ＤＳＦ）によって融解温度についてアッセイし、得られたＳｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅのシグナルをその第一の派生物としてプロットした。　融解温度（Ｔｍ）を、このグラフの極大値として計算し、表に示した。
【図４３】ＭＹＴ０７６６のＳＤＳ　ＰＡＧＥである。精製されたＭＹＴ０７６６を、非還元（ＮＲ）および還元（Ｒ）でＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルにロードし、サイズと純度を確認した。インタクトなＭＹＴ０７６６の理論分子量は約１０９ｋＤａである。
【発明を実施するための形態】
【００８４】
本明細書では、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープに特異的に結合することができる第一の抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）および抗体であって、（ａ）ｐＨ約４．０～約６．５での第一の抗原結合ドメインの解離速度が、ｐＨ約７．０～約８．０での解離速度よりも速い、および／または（ｂ）ｐＨ約４．０～約６．５での第一の抗原結合ドメインの解離定数（K_D）が、ｐＨ約７．０～約８．０でのK_Dよりも大きいものである、当該抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）が提供される。これらのＡＢＰＣの一部の実施例では、ＡＢＰＣは、標的哺乳動物細胞によるＡＢＰＣの細胞内取り込み後に、標的哺乳動物細胞において分解される。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例は、コンジュゲートされた毒素、放射性同位体、薬剤、または小分子（例えば、フルオロフォアまたは染料）をさらに含み得る。

【００８５】
また、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープに特異的に結合することができる第一の抗原結合ドメイン；およびコンジュゲートされた毒素、放射性同位体、薬剤または小分子を含む抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）および抗体であって、（ａ）ｐＨ約４．０～約６．５での第一の抗原結合ドメインの解離速度が、ｐＨ約７．０～約８．０での解離速度よりも速い、および／または、ｐＨ約４．０～約６．５での第一の抗原結合ドメインの解離定数（K_D）が、ｐＨ約７．０～約８．０でのK_Dよりも大きい、ならびに（ｂ）当該ＡＢＰＣを含む組成物が、同量の対照ＡＢＰＣを含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞における毒素放出の増加（例えば、検出可能な増加）、同量の対照ＡＢＰＣを含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の殺傷の増加（例えば、検出可能な増加）、および同量の対照ＡＢＰＣを含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞におけるエンドリソソーム送達の増加（例えば、検出可能な増加）、のうちの一つまたは複数（例えば、二つまたは三つ）をもたらす、当該抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）が提供される。
【００８６】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインと、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインとを含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、ｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインは、配列番号１を含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、ｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインは、配列番号２を含む。
【００８７】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　３、配列番号４、および配列番号５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号３～５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　６、配列番号７、および配列番号８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号６～８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　３、配列番号４、および配列番号５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号３～５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジン

で置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　６、配列番号７、および配列番号８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号６～８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【００８８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、３３、３４、５０、５２、５７、５９、１００、１０２、１０３、１０７、１０８、または１０９からなる群から選択される配列番号１の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、３２、３４、５０、５１、８９、９０、９２、９３、９４、または９６からなる群から選択される配列番号２の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、３３、３４、５０、５２、５７、５９、１００、１０２、１０３、１０７、１０８、または１０９からなる群から選択される配列番号１の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、３２、３４、５０、５１、８９、９０、９２、９３、９４、または９６からなる群から選択される配列番号２の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【００８９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、重鎖可変ドメインは、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【００９０】

【表１－１】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号１のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

33 + 34, 33 + 50, 33 + 52, 33 + 57, 33 + 59, 33 + 100, 33 + 102, 33 + 103, 33 + 107, 33 + 108, 33 + 109, 34 + 50, 34 + 52, 34 + 57, 34 + 59, 34 + 100, 34 + 102, 34 + 103, 34 + 107, 34 + 108, 34 + 109, 50 + 52, 50 + 57, 50 + 59, 50 + 100, 50 + 102, 50 + 103, 50 + 107, 50 + 108, 50 + 109, 52 + 57, 52 + 59, 52 + 100, 52 + 102, 52 + 103, 52 + 107, 52 + 108, 52 + 109, 57 + 59, 57 + 100, 57 + 102, 57 + 103, 57 + 107, 57 + 108, 57 + 109, 59 + 100, 59 + 102, 59 + 103, 59 + 107, 59 + 108, 59 + 109, 100 + 102, 100 + 103, 100 + 107, 100 + 108, 100 + 109, 102 + 103, 102 + 107, 102 + 108, 102 + 109, 103 + 107, 103 + 108, 103 + 109, 107 + 108, 107 + 109, 108 + 109, 33 + 34 + 50, 33 + 34 + 52, 33 + 34 + 57, 33 + 34 + 59, 33 + 34 + 100, 33 + 34 + 102, 33

【表１－２】

+ 34 + 103, 33 + 34 + 107, 33 + 34 + 108, 33 + 34 + 109, 33 + 50 + 52, 33 + 50 + 57, 33 + 50 + 59, 33 + 50 + 100, 33 + 50 + 102, 33 + 50 + 103, 33 + 50 + 107, 33 + 50 + 108, 33 + 50 + 109, 34 + 50 + 52, 34 + 50 + 57, 34 + 50 + 59, 34 + 50 + 100, 34 + 50 + 102, 34 + 50 + 103, 34 + 50 + 107, 34 + 50 + 108, 34 + 50 + 109, 33 + 52 + 57, 33 + 52 + 59, 33 + 52 + 100, 33 + 52 + 102, 33 + 52 + 103, 33 + 52 + 107, 33 + 52 + 108, 33 + 52 + 109, 34 + 52 + 57, 34 + 52 + 59, 34 + 52 + 100, 34 + 52 + 102, 34 + 52 + 103, 34 + 52 + 107, 34 + 52 + 108, 34 + 52 + 109, 50 + 52 + 57, 50 + 52 + 59, 50 + 52 + 100, 50 + 52 + 102, 50 + 52 + 103, 50 + 52 + 107, 50 + 52 + 108, 50 + 52 + 109, 33 + 57 + 59, 33 + 57 + 100, 33 + 57 + 102, 33 + 57 + 103, 33 + 57 + 107, 33 + 57 + 108, 33 + 57 + 109, 34 + 57 + 59, 34 + 57 + 100, 34 + 57 + 102, 34 + 57 + 103, 34 + 57 + 107, 34 + 57 + 108, 34 + 57 + 109, 50 + 57 + 59, 50 + 57 + 100, 50 + 57 + 102, 50 + 57 + 103, 50 + 57 + 107, 50 + 57 + 108, 50 + 57 + 109, 52 + 57 + 59, 52 + 57 + 100, 52 + 57 + 102, 52 + 57 + 103, 52 + 57 + 107, 52 + 57 + 108, 52 + 57 + 109, 33 + 59 + 100, 33 + 59 + 102, 33 + 59 + 103, 33 + 59 + 107, 33 + 59 + 108, 33 + 59 + 109, 34 + 59 + 100, 34 + 59 + 102, 34 + 59 + 103, 34 + 59 + 107, 34 + 59 + 108, 34 + 59 + 109, 50 + 59 + 100, 50 + 59 + 102, 50 + 59 + 103, 50 + 59 + 107, 50 + 59 + 108, 50 + 59 + 109, 52 + 59 + 100, 52 + 59 + 102, 52 + 59 + 103, 52 + 59 + 107, 52 + 59 + 108, 52 + 59 + 109, 57 + 59 + 100, 57 + 59 + 102, 57 + 59 + 103, 57 + 59 + 107, 57 + 59 + 108, 57 + 59 + 109, 33 + 100 + 102, 33 + 100 + 103, 33 + 100 + 107, 33 + 100 + 108, 33 + 100 + 109, 34 + 100 + 102, 34 + 100 + 103, 34 + 100 + 107, 34 + 100 + 108, 34 + 100 + 109, 50 + 100 + 102, 50 + 100 + 103, 50 + 100 + 107, 50 + 100 + 108, 50 + 100 + 109, 52 + 100 + 102, 52 + 100 + 103, 52 + 100 + 107, 52 + 100 + 108, 52 + 100 + 109, 57 + 100 + 102, 57 + 100 + 103, 57 + 100 + 107, 57 + 100 + 108, 57 + 100 + 109, 59 + 100 + 102, 59 + 100 + 103, 59 + 100 + 107, 59 + 100 + 108, 59 + 100 + 109, 33 + 102 + 103, 33 + 102 + 107, 33 + 102 + 108, 33 + 102 + 109, 34 + 102 + 103, 34 + 102 + 107, 34 + 102 + 108, 34 + 102 + 109, 50 + 102 + 103, 50 + 102 + 107, 50 + 102 + 108, 50 + 102 + 109, 52 + 102 + 103, 52 + 102 + 107, 52 + 102 + 108, 52 + 102 + 109, 57 + 102 + 103, 57 + 102 + 107, 57 + 102 + 108, 57 + 102 + 109, 59 + 102 + 103, 59 + 102 + 107, 59 + 102 + 108, 59 + 102 + 109, 100 + 102 + 103, 100 + 102 + 107, 100 + 102 + 108, 100 + 102 + 109, 33 + 103 + 107, 33 + 103 + 108, 33 + 103 + 109, 34 + 103 + 107, 34 + 103 + 108, 34 + 103 + 109, 50 + 103 + 107, 50 + 103 + 108, 50 + 103 + 109, 52 + 103 + 107, 52 + 103 + 108, 52 + 103 + 109, 57 + 103 + 107, 57 + 103 + 108, 57 + 103 + 109, 59 + 103 + 107, 59 + 103 + 108, 59 + 103 + 109, 100 + 103 + 107, 100 + 103 + 108, 100 + 103 + 109, 102 + 103 + 107, 102 + 103 + 108, 102 + 103 + 109, 33 + 107 + 108, 33 + 107 + 109, 34 + 107 + 108, 34 + 107 + 109, 50 + 107 + 108, 50 + 107 + 109, 52 + 107 + 108, 52 + 107 + 109, 57 + 107 + 108, 57 + 107 + 109, 59 + 107 + 108, 59 + 107 + 109, 100 + 107 + 108, 100 + 107 + 109, 102 + 107 + 108, 102 + 107 + 109, 103 + 107 + 108, 103 + 107 + 109, 33 + 108 + 109, 34 + 108 + 109, 50 + 108 + 109, 52 + 108 + 109, 57 + 108 + 109, 59 + 108 + 109, 100 + 108 + 109, 102 + 108 + 109, 103 + 108 + 109, 107 + 108 + 109

【００９１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、軽鎖可変ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、表２に列挙される配列番号２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【００９２】

【表２】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号２のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

32 + 34, 32 + 50, 32 + 51, 32 + 89, 32 + 90, 32 + 92, 32 + 93, 32 + 94, 32 + 96, 34 + 50, 34 + 51, 34 + 89, 34 + 90, 34 + 92, 34 + 93, 34 + 94, 34 + 96, 50 + 51, 50 + 89, 50 + 90, 50 + 92, 50 + 93, 50 + 94, 50 + 96, 51 + 89, 51 + 90, 51 + 92, 51 + 93, 51 + 94, 51 + 96, 89 + 90, 89 + 92, 89 + 93, 89 + 94, 89 + 96, 90 + 92, 90 + 93, 90 + 94, 90 + 96, 92 + 93, 92 + 94, 92 + 96, 93 + 94, 93 + 96, 94 + 96, 32 + 34 + 50, 32 + 34 + 51, 32 + 34 + 89, 32 + 34 + 90, 32 + 34 + 92, 32 + 34 + 93, 32 + 34 + 94, 32 + 34 + 96, 32 + 50 + 51, 32 + 50 + 89, 32 + 50 + 90, 32 + 50 + 92, 32 + 50 + 93, 32 + 50 + 94, 32 + 50 + 96, 32 + 51 + 89, 32 + 51 + 90, 32 + 51 + 92, 32 + 51 + 93, 32 + 51 + 94, 32 + 51 + 96, 32 + 89 + 90, 32 + 89 + 92, 32 + 89 + 93, 32 + 89 + 94, 32 + 89 + 96, 32 + 90 + 92, 32 + 90 + 93, 32 + 90 + 94, 32 + 90 + 96, 32 + 92 + 93, 32 + 92 + 94, 32 + 92 + 96, 32 + 93 + 94, 32 + 93 + 96, 32 + 94 + 96, 34 + 50 + 51, 34 + 50 + 89, 34 + 50 + 90, 34 + 50 + 92, 34 + 50 + 93, 34 + 50 + 94, 34 + 50 + 96, 34 + 51 + 89, 34 + 51 + 90, 34 + 51 + 92, 34 + 51 + 93, 34 + 51 + 94, 34 + 51 + 96, 34 + 89 + 90, 34 + 89 + 92, 34 + 89 + 93, 34 + 89 + 94, 34 + 89 + 96, 34 + 90 + 92, 34 + 90 + 93, 34 + 90 + 94, 34 + 90 + 96, 34 + 92 + 93, 34 + 92 + 94, 34 + 92 + 96, 34 + 93 + 94, 34 + 93 + 96, 34 + 94 + 96, 50 + 51 + 89, 50 + 51 + 90, 50 + 51 + 92, 50 + 51 + 93, 50 + 51 + 94, 50 + 51 + 96, 50 + 89 + 90, 50 + 89 + 92, 50 + 89 + 93, 50 + 89 + 94, 50 + 89 + 96, 50 + 90 + 92, 50 + 90 + 93, 50 + 90 + 94, 50 + 90 + 96, 50 + 92 + 93, 50 + 92 + 94, 50 + 92 + 96, 50 + 93 + 94, 50 + 93 + 96, 50 + 94 + 96, 51 + 89 + 90, 51 + 89 + 92, 51 + 89 + 93, 51 + 89 + 94, 51 + 89 + 96, 51 + 90 + 92, 51 + 90 + 93, 51 + 90 + 94, 51 + 90 + 96, 51 + 92 + 93, 51 + 92 + 94, 51 + 92 + 96, 51 + 93 + 94, 51 + 93 + 96, 51 + 94 + 96, 89 + 90 + 92, 89 + 90 + 93, 89 + 90 + 94, 89 + 90 + 96, 89 + 92 + 93, 89 + 92 + 94, 89 + 92 + 96, 89 + 93 + 94, 89 + 93 + 96, 89 + 94 + 96, 90 + 92 + 93, 90 + 92 + 94, 90 + 92 + 96, 90 + 93 + 94, 90 + 93 + 96, 90 + 94 + 96, 92 + 93 + 94, 92 + 93 + 96, 92 + 94 + 96, 93 + 94 + 96

【００９３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表２に列挙された配列番号２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【００９４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインとを含む。

【００９５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の３２位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％

（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【００９６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の３４位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【００９７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の５０位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【００９８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の５１位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【００９９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の８９位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１００】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９０位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１０１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９２位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列

挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１０２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９３位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１０３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９４位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１０４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９６位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表１に列挙された配列番号１の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０１０５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインと、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインとを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖可変ドメインは、配列番号１を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖可変ドメインは、配列番号２を含む。

【０１０６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　３、配列番号４、および配列番号５であるＣＤＲ１、ＣＤ

ＲＨおよびＣＤＲ３であって、配列番号３～５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　６、配列番号７、および配列番号８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号６～８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　３、配列番号４、および配列番号５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号３～５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　６、配列番号７、および配列番号８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号６～８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１０７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１０８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２、配列番号　５３、配列番号　５４、配列番号　５５、配列番号　５６、配列番号　５７、配列番号　５８、配列番号　５９、配列番号　６０、配列番号　６１、配列番号　６２、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　６６、配列番号　６７、配列番号　６８、配列番号　６９、配列番号　７０、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７３、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号　７６、配列番号　７７、配列番号７８、または配列番号　７９。

【０１０９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号

５２。
【０１１０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１１１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１１２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５５を含む軽鎖可変ドメイン、および、以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１１３】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１１４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１１５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１１６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号５９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１１７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１１８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを

含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１１９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１２０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１２１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１２２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２

１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号６９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３

１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１２９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４
１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４
６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１
、または配列番号　５２。

【０１３０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１
６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２
１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２
６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３
１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３
６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４

１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１３１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１３２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１３３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。

【０１３４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１

、または配列番号　５２。
【０１３５】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１３６】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号７９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１、配列番号　１３、配列番号　１４、配列番号　１５、配列番号　１６、配列番号　１７、配列番号　１８、配列番号　１９、配列番号　２０、配列番号　２１、配列番号　２２、配列番号　２３、配列番号　２４、配列番号　２５、配列番号　２６、配列番号　２７、配列番号　２８、配列番号　２９、配列番号　３０、配列番号　３１、配列番号　３２、配列番号　３３、配列番号　３４、配列番号　３５、配列番号　３６、配列番号　３７、配列番号　３８、配列番号　３９、配列番号　４０、配列番号　４１、配列番号　４２、配列番号　４３、配列番号　４４、配列番号　４５、配列番号　４６、配列番号　４７、配列番号　４８、配列番号　４９、配列番号　５０、配列番号５１、または配列番号　５２。
【０１３７】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８０、配列番号　８１、配列番号　８２、または配列番号　８３。
【０１３８】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８０を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２、配列番号　５３、配列番号　５４、配列番号　５５、配列番号　５６、配列番号　５７、配列番号　５８、配列番号　５９、配列番号　６０、配列番号　６１、配列番号　６２、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　６６、配列番号　６７、配列番号　６８、配列番号　６９、配列番号　７０、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７３、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号　７６、配列番号　７７、配列番号７８、または配列番号　７９。
【０１３９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８１を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２、配列番号　５３、配列番号　５４、配列番号　５５、配列番号　５６、配列番号　５７、配列番号　５８、配列番号　５９、配列番号　６０、配列番号　６１、配列番号　６２、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　６６、配列番号　６７、配列番号　６８、配列番号　６９、配列番号　７０、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７３、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号　７６、配列番号　７７、配列番号７８、または配列番号　７９。
【０１４０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８２を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを

含む：配列番号　２、配列番号　５３、配列番号　５４、配列番号　５５、配列番号　５６、配列番号　５７、配列番号　５８、配列番号　５９、配列番号　６０、配列番号　６１、配列番号　６２、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　６６、配列番号　６７、配列番号　６８、配列番号　６９、配列番号　７０、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７３、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号　７６、配列番号　７７、配列番号７８、または配列番号　７９。

【０１４１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８３を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２、配列番号　５３、配列番号　５４、配列番号　５５、配列番号　５６、配列番号　５７、配列番号　５８、配列番号　５９、配列番号　６０、配列番号　６１、配列番号　６２、配列番号　６３、配列番号　６４、配列番号　６５、配列番号　６６、配列番号　６７、配列番号　６８、配列番号　６９、配列番号　７０、配列番号　７１、配列番号　７２、配列番号　７３、配列番号　７４、配列番号　７５、配列番号　７６、配列番号　７７、配列番号７８、または配列番号　７９。

【０１４２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインと、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインとを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインは、配列番号８４を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインは、配列番号８５を含む。

【０１４３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８６、配列番号８７、および配列番号８８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８６～８８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８９、配列番号９０、および配列番号９１であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８９～９１においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８６、配列番号８７、および配列番号８８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８９～９１においてまとめて合計

で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　８９、配列番号９０、および配列番号９１であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８９～９１においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１４４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、または１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、または１００の群から選択される配列番号８５の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、および１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、または１００からなる群から選択される配列番号８５の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインとを含む。

【０１４５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、重鎖可変ドメインは、配列番号１と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【０１４６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは配列番号８４の３５位にアラニンを

含む。
【０１４７】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは配列番号８４の９８位にアラニンを含む。
【０１４８】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって配列番号８４の３５位にアラニンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、または１００からなる群から選択される配列番号８５における一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。
【０１４９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって配列番号８４の９８位にアラニンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、または１００からなる群から選択される配列番号８５における一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。
【０１５０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、または１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含み、重鎖可変ドメインは、配列番号８４の３５位および／または９８位にアラニンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、２７、２９、３２、５０、５４、５８、９９、１００、１０２、１０４、または１０５からなる群から選択される配列番号８４の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含

み、配列番号８４の３５位または９８位にアラニンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２９、３１、３２、３４、３６、３７、３８、４０、５６、６０、６１、９５、９６、９７、または１００からなる群から選択される配列番号８５の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【０１５１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、重鎖可変ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、当該重鎖可変ドメインは、表１に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含み、当該重鎖可変ドメインは、配列番号８４の３５位および／または９８位にアラニンを含む。

【０１５２】

【表３－１】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号８４のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

27 + 29, 27 + 32, 27 + 50, 27 + 54, 27 + 58, 27 + 99, 27 + 100, 27 + 102, 27 + 104, 27 + 105, 29 + 32, 29 + 50, 29 + 54, 29 + 58, 29 + 99, 29 + 100, 29 + 102, 29 + 104, 29 + 105, 32 + 50, 32 + 54, 32 + 58, 32 + 99, 32 + 100, 32 + 102, 32 + 104, 32 + 105, 50 + 54, 50 + 58, 50 + 99, 50 + 100, 50 + 102, 50 + 104, 50 + 105, 54 + 58, 54 + 99, 54 + 100, 54 + 102, 54 + 104, 54 + 105, 58 + 99, 58 + 100, 58 + 102, 58 + 104, 58 + 105, 99 + 100, 99 + 102, 99 + 104, 99 + 105, 100 + 102, 100 + 104, 100 + 105, 102 + 104, 102 + 105, 104 + 105, 27 + 29 + 32, 27 + 29 + 50, 27 + 29 + 54, 27 + 29 + 58, 27 + 29 + 99, 27 + 29 + 100, 27 + 29 + 102, 27 + 29 + 104, 27 + 29 + 105, 27 + 32 + 50, 27 + 32 + 54, 27 + 32 + 58, 27 + 32 + 99, 27 + 32 + 100, 27 + 32 + 102, 27 + 32 + 104, 27 + 32 + 105, 27 + 50 + 54, 27 + 50 + 58, 27 + 50 + 99, 27 + 50 + 100, 27 + 50 + 102, 27 + 50 + 104, 27 + 50 + 105, 27 + 54 + 58, 27 + 54 + 99, 27 + 54 + 100, 27 + 54 + 102, 27 + 54 + 104, 27 + 54 + 105, 27 + 58 + 99, 27 + 58 + 100, 27 + 58 + 102, 27 + 58 + 104, 27 + 58 + 105, 27 + 99 + 100, 27 + 99 + 102, 27 + 99 + 104, 27 + 99 + 105, 27 + 100 + 102, 27 + 100 + 104, 27 + 100 + 105, 27 + 102 + 104, 27 + 102 + 105, 27 + 104 + 105, 29 + 32 + 50, 29 + 32 + 54, 29 + 32 + 58, 29 + 32 + 99, 29 + 32 + 100, 29 + 32 + 102, 29 + 32 + 104, 29 + 32 + 105, 29 + 50 + 54, 29 + 50 + 58, 29 + 50 + 99, 29 + 50 + 100, 29 + 50 + 102, 29 + 50 + 104, 29 + 50 + 105, 29 + 54 + 58, 29 + 54 + 99, 29 + 54 + 100, 29 + 54 + 102, 29 + 54 + 104, 29 + 54 + 105, 29 + 58 + 99, 29 + 58 + 100, 29 + 58 + 102, 29 + 58 + 104, 29 + 58 + 105, 29 + 99 + 100, 29 + 99 + 102, 29 + 99 + 104, 29 + 99 + 105, 29 + 100 + 102, 29

【表３－２】

+ 100 + 104, 29 + 100 + 105, 29 + 102 + 104, 29 + 102 + 105, 29 + 104 + 105, 32 + 50 + 54, 32 + 50 + 58, 32 + 50 + 99, 32 + 50 + 100, 32 + 50 + 102, 32 + 50 + 104, 32 + 50 + 105, 32 + 54 + 58, 32 + 54 + 99, 32 + 54 + 100, 32 + 54 + 102, 32 + 54 + 104, 32 + 54 + 105, 32 + 58 + 99, 32 + 58 + 100, 32 + 58 + 102, 32 + 58 + 104, 32 + 58 + 105, 32 + 99 + 100, 32 + 99 + 102, 32 + 99 + 104, 32 + 99 + 105, 32 + 100 + 102, 32 + 100 + 104, 32 + 100 + 105, 32 + 102 + 104, 32 + 102 + 105, 32 + 104 + 105, 50 + 54 + 58, 50 + 54 + 99, 50 + 54 + 100, 50 + 54 + 102, 50 + 54 + 104, 50 + 54 + 105, 50 + 58 + 99, 50 + 58 + 100, 50 + 58 + 102, 50 + 58 + 104, 50 + 58 + 105, 50 + 99 + 100, 50 + 99 + 102, 50 + 99 + 104, 50 + 99 + 105, 50 + 100 + 102, 50 + 100 + 104, 50 + 100 + 105, 50 + 102 + 104, 50 + 102 + 105, 50 + 104 + 105, 54 + 58 + 99, 54 + 58 + 100, 54 + 58 + 102, 54 + 58 + 104, 54 + 58 + 105, 54 + 99 + 100, 54 + 99 + 102, 54 + 99 + 104, 54 + 99 + 105, 54 + 100 + 102, 54 + 100 + 104, 54 + 100 + 105, 54 + 102 + 104, 54 + 102 + 105, 54 + 104 + 105, 58 + 99 + 100, 58 + 99 + 102, 58 + 99 + 104, 58 + 99 + 105, 58 + 100 + 102, 58 + 100 + 104, 58 + 100 + 105, 58 + 102 + 104, 58 + 102 + 105, 58 + 104 + 105, 99 + 100 + 102, 99 + 100 + 104, 99 + 100 + 105, 99 + 102 + 104, 99 + 102 + 105, 99 + 104 + 105, 100 + 102 + 104, 100 + 102 + 105, 100 + 104 + 105, 102 + 104 + 105

【０１５３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、軽鎖可変ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、表４に列挙された配列番号８５の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【表４－１】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号８５のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

29 + 31, 29 + 32, 29 + 34, 29 + 36, 29 + 37, 29 + 38, 29 + 40, 29 + 56, 29 + 60, 29 + 61, 29 + 95, 29 + 96, 29 + 97, 29 + 100, 31 + 32, 31 + 34, 31 + 36, 31 + 37, 31 + 38, 31 + 40, 31 + 56, 31 + 60, 31 + 61, 31 + 95, 31 + 96, 31 + 97, 31 + 100, 32 + 34, 32 + 36, 32 + 37, 32 + 38, 32 + 40, 32 + 56, 32 + 60, 32 + 61, 32 + 95, 32 + 96, 32 + 97, 32 + 100, 34 + 36, 34 + 37, 34 + 38, 34 + 40, 34 + 56, 34 + 60, 34 + 61, 34 + 95, 34 + 96, 34 + 97, 34 + 100, 36 + 37, 36 + 38, 36 + 40, 36 + 56, 36 + 60, 36 + 61, 36 + 95, 36 + 96, 36 + 97, 36 + 100, 37 + 38, 37 + 40, 37 + 56, 37 + 60, 37 + 61, 37 + 95, 37 + 96, 37 + 97, 37 + 100, 38 + 40, 38 + 56, 38 + 60, 38 + 61, 38 + 95, 38 + 96, 38 + 97, 38 + 100, 40 + 56, 40 + 60, 40 + 61, 40 + 95, 40 + 96, 40 + 97, 40 + 100, 56 + 60, 56 + 61, 56 + 95, 56 + 96, 56 + 97, 56 + 100, 60 + 61, 60 + 95, 60 + 96, 60 + 97, 60 + 100, 61 + 95, 61 + 96, 61 + 97, 61 + 100, 95 + 96, 95 + 97, 95 + 100, 96 + 97, 96 + 100, 97 + 100, 29 + 31 + 32, 29 + 31 + 34, 29 + 31 + 36, 29 + 31 + 37, 29 + 31 + 38, 29 + 31 + 40, 29 + 31 + 56, 29 + 31 + 60, 29 + 31 + 61, 29 + 31 + 95, 29 + 31 + 96, 29 + 31 + 97, 29 + 31 + 100, 29 + 32 + 34, 29 + 32 + 36, 29 + 32 + 37, 29 + 32 + 38, 29 + 32 + 40, 29 + 32 + 56, 29 + 32 + 60, 29 + 32 + 61, 29 + 32 + 95, 29 + 32 + 96, 29 + 32 + 97, 29 + 32 + 100, 29 + 34 +

【表４－２】

36, 29 + 34 + 37, 29 + 34 + 38, 29 + 34 + 40, 29 + 34 + 56, 29 + 34 + 60, 29 + 34 + 61, 29 + 34 + 95, 29 + 34 + 96, 29 + 34 + 97, 29 + 34 + 100, 29 + 36 + 37, 29 + 36 + 38, 29 + 36 + 40, 29 + 36 + 56, 29 + 36 + 60, 29 + 36 + 61, 29 + 36 + 95, 29 + 36 + 96, 29 + 36 + 97, 29 + 36 + 100, 29 + 37 + 38, 29 + 37 + 40, 29 + 37 + 56, 29 + 37 + 60, 29 + 37 + 61, 29 + 37 + 95, 29 + 37 + 96, 29 + 37 + 97, 29 + 37 + 100, 29 + 38 + 40, 29 + 38 + 56, 29 + 38 + 60, 29 + 38 + 61, 29 + 38 + 95, 29 + 38 + 96, 29 + 38 + 97, 29 + 38 + 100, 29 + 40 + 56, 29 + 40 + 60, 29 + 40 + 61, 29 + 40 + 95, 29 + 40 + 96, 29 + 40 + 97, 29 + 40 + 100, 29 + 56 + 60, 29 + 56 + 61, 29 + 56 + 95, 29 + 56 + 96, 29 + 56 + 97, 29 + 56 + 100, 29 + 60 + 61, 29 + 60 + 95, 29 + 60 + 96, 29 + 60 + 97, 29 + 60 + 100, 29 + 61 + 95, 29 + 61 + 96, 29 + 61 + 97, 29 + 61 + 100, 29 + 95 + 96, 29 + 95 + 97, 29 + 95 + 100, 29 + 96 + 97, 29 + 96 + 100, 29 + 97 + 100, 31 + 32 + 34, 31 + 32 + 36, 31 + 32 + 37, 31 + 32 + 38, 31 + 32 + 40, 31 + 32 + 56, 31 + 32 + 60, 31 + 32 + 61, 31 + 32 + 95, 31 + 32 + 96, 31 + 32 + 97, 31 + 32 + 100, 31 + 34 + 36, 31 + 34 + 37, 31 + 34 + 38, 31 + 34 + 40, 31 + 34 + 56, 31 + 34 + 60, 31 + 34 + 61, 31 + 34 + 95, 31 + 34 + 96, 31 + 34 + 97, 31 + 34 + 100, 31 + 36 + 37, 31 + 36 + 38, 31 + 36 + 40, 31 + 36 + 56, 31 + 36 + 60, 31 + 36 + 61, 31 + 36 + 95, 31 + 36 + 96, 31 + 36 + 97, 31 + 36 + 100, 31 + 37 + 38, 31 + 37 + 40, 31 + 37 + 56, 31 + 37 + 60, 31 + 37 + 61, 31 + 37 + 95, 31 + 37 + 96, 31 + 37 + 97, 31 + 37 + 100, 31 + 38 + 40, 31 + 38 + 56, 31 + 38 + 60, 31 + 38 + 61, 31 + 38 + 95, 31 + 38 + 96, 31 + 38 + 97, 31 + 38 + 100, 31 + 40 + 56, 31 + 40 + 60, 31 + 40 + 61, 31 + 40 + 95, 31 + 40 + 96, 31 + 40 + 97, 31 + 40 + 100, 31 + 56 + 60, 31 + 56 + 61, 31 + 56 + 95, 31 + 56 + 96, 31 + 56 + 97, 31 + 56 + 100, 31 + 60 + 61, 31 + 60 + 95, 31 + 60 + 96, 31 + 60 + 97, 31 + 60 + 100, 31 + 61 + 95, 31 + 61 + 96, 31 + 61 + 97, 31 + 61 + 100, 31 + 95 + 96, 31 + 95 + 97, 31 + 95 + 100, 31 + 96 + 97, 31 + 96 + 100, 31 + 97 + 100, 32 + 34 + 36, 32 + 34 + 37, 32 + 34 + 38, 32 + 34 + 40, 32 + 34 + 56, 32 + 34 + 60, 32 + 34 + 61, 32 + 34 + 95, 32 + 34 + 96, 32 + 34 + 97, 32 + 34 + 100, 32 + 36 + 37, 32 + 36 + 38, 32 + 36 + 40, 32 + 36 + 56, 32 + 36 + 60, 32 + 36 + 61, 32 + 36 + 95, 32 + 36 + 96, 32 + 36 + 97, 32 + 36 + 100, 32 + 37 + 38, 32 + 37 + 40, 32 + 37 + 56, 32 + 37 + 60, 32 + 37 + 61, 32 + 37 + 95, 32 + 37 + 96, 32 + 37 + 97, 32 + 37 + 100, 32 + 38 + 40, 32 + 38 + 56, 32 + 38 + 60, 32 + 38 + 61, 32 + 38 + 95, 32 + 38 + 96, 32 + 38 + 97, 32 + 38 + 100, 32 + 40 + 56, 32 + 40 + 60, 32 + 40 + 61, 32 + 40 + 95, 32 + 40 + 96, 32 + 40 + 97, 32 + 40 + 100, 32 + 56 + 60, 32 + 56 + 61, 32 + 56 + 95, 32 + 56 + 96, 32 + 56 + 97, 32 + 56 + 100, 32 + 60 + 61, 32 + 60 + 95, 32 + 60 + 96, 32 + 60 + 97, 32 + 60 + 100, 32 + 61 + 95, 32 + 61 + 96, 32 + 61 + 97, 32 + 61 + 100, 32 + 95 + 96, 32 + 95 + 97, 32 + 95 + 100, 32 + 96 + 97, 32 + 96 + 100, 32 + 97 + 100, 34 + 36 + 37, 34 + 36 + 38, 34 + 36 + 40, 34 + 36 + 56, 34 + 36 + 60, 34 + 36 + 61, 34 + 36 + 95, 34 + 36 + 96, 34 + 36 + 97, 34 + 36 + 100, 34 + 37 + 38, 34 + 37 + 40, 34 + 37 + 56, 34 + 37 + 60, 34 + 37 + 61, 34 + 37 + 95, 34 + 37 + 96, 34 + 37 + 97, 34 + 37 + 100, 34 + 38 + 40, 34 + 38 + 56, 34 + 38 + 60, 34 + 38 + 61, 34 + 38 + 95, 34 + 38 + 96, 34 + 38 + 97, 34 + 38 + 100, 34 + 40 + 56, 34 + 40 + 60, 34 + 40 + 61, 34 + 40 + 95, 34 + 40 + 96, 34 + 40 + 97, 34 + 40 + 100, 34 + 56 + 60, 34 + 56 + 61, 34 + 56 + 95, 34 + 56 + 96, 34 + 56 + 97, 34 + 56 + 100, 34 + 60 + 61, 34 + 60 + 95, 34 + 60 + 96, 34 + 60 + 97, 34 + 60 + 100, 34 + 61 + 95, 34 + 61 + 96, 34 + 61 + 97, 34 + 61 + 100, 34 + 95 + 96, 34 + 95 + 97, 34 + 95 + 100, 34 + 96 + 97, 34 + 96

【表４－３】

+ 100, 34 + 97 + 100, 36 + 37 + 38, 36 + 37 + 40, 36 + 37 + 56, 36 + 37 + 60, 36 + 37 + 61, 36 + 37 + 95, 36 + 37 + 96, 36 + 37 + 97, 36 + 37 + 100, 36 + 38 + 40, 36 + 38 + 56, 36 + 38 + 60, 36 + 38 + 61, 36 + 38 + 95, 36 + 38 + 96, 36 + 38 + 97, 36 + 38 + 100, 36 + 40 + 56, 36 + 40 + 60, 36 + 40 + 61, 36 + 40 + 95, 36 + 40 + 96, 36 + 40 + 97, 36 + 40 + 100, 36 + 56 + 60, 36 + 56 + 61, 36 + 56 + 95, 36 + 56 + 96, 36 + 56 + 97, 36 + 56 + 100, 36 + 60 + 61, 36 + 60 + 95, 36 + 60 + 96, 36 + 60 + 97, 36 + 60 + 100, 36 + 61 + 95, 36 + 61 + 96, 36 + 61 + 97, 36 + 61 + 100, 36 + 95 + 96, 36 + 95 + 97, 36 + 95 + 100, 36 + 96 + 97, 36 + 96 + 100, 36 + 97 + 100, 37 + 38 + 40, 37 + 38 + 56, 37 + 38 + 60, 37 + 38 + 61, 37 + 38 + 95, 37 + 38 + 96, 37 + 38 + 97, 37 + 38 + 100, 37 + 40 + 56, 37 + 40 + 60, 37 + 40 + 61, 37 + 40 + 95, 37 + 40 + 96, 37 + 40 + 97, 37 + 40 + 100, 37 + 56 + 60, 37 + 56 + 61, 37 + 56 + 95, 37 + 56 + 96, 37 + 56 + 97, 37 + 56 + 100, 37 + 60 + 61, 37 + 60 + 95, 37 + 60 + 96, 37 + 60 + 97, 37 + 60 + 100, 37 + 61 + 95, 37 + 61 + 96, 37 + 61 + 97, 37 + 61 + 100, 37 + 95 + 96, 37 + 95 + 97, 37 + 95 + 100, 37 + 96 + 97, 37 + 96 + 100, 37 + 97 + 100, 38 + 40 + 56, 38 + 40 + 60, 38 + 40 + 61, 38 + 40 + 95, 38 + 40 + 96, 38 + 40 + 97, 38 + 40 + 100, 38 + 56 + 60, 38 + 56 + 61, 38 + 56 + 95, 38 + 56 + 96, 38 + 56 + 97, 38 + 56 + 100, 38 + 60 + 61, 38 + 60 + 95, 38 + 60 + 96, 38 + 60 + 97, 38 + 60 + 100, 38 + 61 + 95, 38 + 61 + 96, 38 + 61 + 97, 38 + 61 + 100, 38 + 95 + 96, 38 + 95 + 97, 38 + 95 + 100, 38 + 96 + 97, 38 + 96 + 100, 38 + 97 + 100, 40 + 56 + 60, 40 + 56 + 61, 40 + 56 + 95, 40 + 56 + 96, 40 + 56 + 97, 40 + 56 + 100, 40 + 60 + 61, 40 + 60 + 95, 40 + 60 + 96, 40 + 60 + 97, 40 + 60 + 100, 40 + 61 + 95, 40 + 61 + 96, 40 + 61 + 97, 40 + 61 + 100, 40 + 95 + 96, 40 + 95 + 97, 40 + 95 + 100, 40 + 96 + 97, 40 + 96 + 100, 40 + 97 + 100, 56 + 60 + 61, 56 + 60 + 95, 56 + 60 + 96, 56 + 60 + 97, 56 + 60 + 100, 56 + 61 + 95, 56 + 61 + 96, 56 + 61 + 97, 56 + 61 + 100, 56 + 95 + 96, 56 + 95 + 97, 56 + 95 + 100, 56 + 96 + 97, 56 + 96 + 100, 56 + 97 + 100, 60 + 61 + 95, 60 + 61 + 96, 60 + 61 + 97, 60 + 61 + 100, 60 + 95 + 96, 60 + 95 + 97, 60 + 95 + 100, 60 + 96 + 97, 60 + 96 + 100, 60 + 97 + 100, 61 + 95 + 96, 61 + 95 + 97, 61 + 95 + 100, 61 + 96 + 97, 61 + 96 + 100, 61 + 97 + 100, 95 + 96 + 97, 95 + 96 + 100, 95 + 97 + 100, 96 + 97 + 100

【０１５４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表４に列挙された配列番号８５の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０１５５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含み、配列番号８４の３５位にアラニンを含む重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表４に列挙された配

列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０１５６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含み、配列番号８４の９８位にアラニンを含む重鎖可変ドメインと、配列番号８５と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表４に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０１５７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、当該重鎖可変ドメインは、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにヒスチジンを含む。

【０１５８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の２９位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１５９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３１位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３２位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３４位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９

８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３７位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の３８位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の４０位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の５６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０１６７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の６０位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれ

かにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１６８】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の６１位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１６９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の９５位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１７０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の９６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１７１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の９７位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１７２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号８５の１００位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインと、配列番号８４と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表３に列挙された配列番号８４の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。
【０１７３】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置

換されているものであるｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインと、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインとを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕ１３９.１０の重鎖可変ドメインは、配列番号８４を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕ１３９.１０の軽鎖可変ドメインは、配列番号８５を含む。

【０１７４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８６、配列番号８７、および配列番号８８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８６～８８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８９、配列番号９０、および配列番号９１であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８９～９１においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　８６、配列番号８７、および配列番号８８であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８６～８８においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　８９、配列番号９０、および配列番号９１であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号８９～９１においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１７５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１７６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　８５、配列番号　１３２、配列番号　１３３、配列番号　１３４、配列番号　１３５、配列番号　１３６、配列番号　１３

７、配列番号　１３８、配列番号　１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４１、配列番号　１４２、配列番号　１４３、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４７、配列番号　１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５０、配列番号　１５１、配列番号　１５２、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５５、配列番号　１５６、配列番号　１５７、配列番号　１５８、配列番号　１５９、配列番号　１６０、配列番号　１６１、配列番号１６２、または配列番号　１６３。

【０１７７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号８５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１７８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１７９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１８０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、

配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号１３１。

【０１８１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号１３１。

【０１８２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号１３１。

【０１８３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号１３１。

【０１８４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、

配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１８５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１３９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１８６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１８７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１８８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１８９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。
【０１９０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。
【０１９１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。
【０１９２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。
【０１９３】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ド

メインは、配列番号１４７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１９４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１９５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１４９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１９６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号 １２８、配列番号 １２９、配列番号１３０、または配列番号 １３１。

【０１９７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号

９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１９８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０１９９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２００】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、

配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１５９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、

配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２０９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、

配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号１３０、または配列番号　１３１。

【０２１０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２１１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６４を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　８５、配列番号　１３２、配列番号　１３３、配列番号　１３４、配列番号　１３５、配列番号　１３６、配列番号　１３７、配列番号　１３８、配列番号１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４１、配列番号　１４２、配列番号　１４３、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４７、配列番号１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５０、配列番号　１５１、配列番号　１５２、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５５、配列番号　１５６、配列番号１５７、配列番号　１５８、配列番号　１５９、配列番号　１６０、配列番号　１６１、配列番号１６２、または配列番号　１６３。

【０２１２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６５を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　８５、配列番号　１３２、配列番号　１３３、配列番号　１３４、配列番号　１３５、配列番号　１３６、配列番号　１３７、配列番号　１３８、配列番号１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４１、配列番号　１４２、配列番号　１４３、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４７、配列番号１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５０、配列番号　１５１、配列番号　１５２、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５５、配列番号　１５６、配列番号１５７、配列番号　１５８、配列番号　１５９、配列番号　１６０、配列番号　１６１、配列番号１６２、または配列番号　１６３。

【０２１３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６６を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　８５、配列番号　１３２、配列番号　１３３、配列番号　１３４、配列番号　１３５、配列番号　１３６、配列番号　１３７、配列番号　１３８、配列番号１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４１、配列番号　１４２、配列番号　１４３、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４７、配列番号１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５０、配列番号　１５１、配列番号　１５２、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５５、配列番号　１５６、配列番号１５７、配列番号　１５８、配列番号　１５９、配列番号　１６０、配列番号　１６１、配列番号１６２、または配列番号　１６３。

【０２１４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６７を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　８５、配列番号　１３２、配列番号　１３３、配列番号　１３４、配列番号　１３５、配列番号　１３６、配列番号　１３７、配列番号　１３８、配列番号１３９、配列番号　１４０、配列番号　１４１、配列番号　１４２、配列番号　１４３、配列番号　１４４、配列番号　１４５、配列番号　１４６、配列番号　１４７、配列番号１４８、配列番号　１４９、配列番号　１５０、配列番号　１５１、配列番号　１５２、配列番号　１５３、配列番号　１５４、配列番号　１５５、配列番号　１５６、配列番号１５７、配列番号　１５８、配列番号　１５９、配列番号　１６０、配列番号　１６１、配列番号１６２、または配列番号　１６３。

【０２１５】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１６８、配列番号　１６９、配列番号　１７０、配列番号　１７１、配列番号　１７２、配列番号　１７３、配列番号　１７４、配列番号　１７５、配列番号１７６、または配列番号　１７７。
【０２１６】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。
【０２１７】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１６９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。
【０２１８】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号　１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号　１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号　１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。
【０２１９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号　９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号　１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、

配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号

９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　８４、配列番号　９２、配列番号　９３、配列番号　９４、配列番号９５、配列番号　９６、配列番号　９７、配列番号　９８、配列番号　９９、配列番号１００、配列番号　１０１、配列番号　１０２、配列番号　１０３、配列番号　１０４、配列番号　１０５、配列番号　１０６、配列番号　１０７、配列番号　１０８、配列番号１０９、配列番号　１１０、配列番号　１１１、配列番号　１１２、配列番号　１１３、配列番号　１１４、配列番号　１１５、配列番号　１１６、配列番号　１１７、配列番号１１８、配列番号　１１９、配列番号　１２０、配列番号　１２１、配列番号　１２２、配列番号　１２３、配列番号　１２４、配列番号　１２５、配列番号　１２６、配列番号１２７、配列番号　１２８、配列番号　１２９、配列番号　１３０、配列番号　１３１、配列番号　１６４、配列番号　１６５、配列番号１６６、または配列番号　１６７。

【０２２６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメイン、および一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０

個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメインは、配列番号１７８を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９を含む。

【０２２７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８０～１８２においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８３～１８５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８０～１８２においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８３～１８５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２２８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、当該重鎖可変ドメインは、３３、５２、５６、５７、または１０６の群から選択される配列番号１７８の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、２５、２６、２８、２９、３１、３６、３７、５７、５９、９４、９５、９６、または１００の群から選択される配列番号１７９の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、３３、５２、５６、５７、または１０６からなる群から選択される配列番号１７８の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７

個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号１７９と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２５、２６、２８、２９、３１、３６、３７、５７、５９、９４、９５、９６、または１００からなる群から選択される配列番号１７９の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【０２２９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、重鎖可変ドメインは、配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【０２３０】

【表５】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号１７８のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

33 + 52, 33 + 56, 33 + 57, 33 + 106, 52 + 56, 52 + 57, 52 + 106, 56 + 57, 56 + 106, 57 + 106, 33 + 52 + 56, 33 + 52 + 57, 33 + 52 + 106, 33 + 56 + 57, 33 + 56 + 106, 33 + 57 + 106, 52 + 56 + 57, 52 + 56 + 106, 52 + 57 + 106, 56 + 57 + 106

【０２３１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、表６に列挙された配列番号１７９の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【０２３２】

【表６－１】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号１７９のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

25 + 26, 25 + 28, 25 + 29, 25 + 31, 25 + 36, 25 + 37, 25 + 57, 25 + 59, 25 + 94, 25 + 95, 25 + 96, 25 + 100, 26 + 28, 26 + 29, 26 + 31, 26 + 36, 26 + 37, 26 + 57, 26 + 59, 26 + 94, 26 + 95, 26 + 96, 26 + 100, 28 + 29, 28 + 31, 28 + 36, 28 + 37, 28 + 57, 28 + 59, 28 + 94, 28 + 95, 28 + 96, 28 + 100, 29 + 31, 29 + 36, 29 + 37, 29 + 57, 29 + 59, 29 + 94, 29 + 95, 29 + 96, 29 + 100, 31 + 36, 31 + 37, 31 + 57, 31 + 59, 31 + 94, 31 + 95, 31 + 96, 31 + 100, 36 + 37, 36 + 57, 36 + 59, 36 + 94, 36 + 95, 36 + 96, 36 + 100, 37 + 57, 37 + 59, 37 + 94, 37 + 95, 37 + 96, 37 + 100, 57 + 59, 57 + 94, 57 + 95, 57 + 96, 57 + 100, 59 + 94, 59 + 95, 59 + 96, 59 + 100, 94 + 95, 94 + 96, 94 + 100, 95 + 96, 95 + 100, 96 + 100, 25 + 26 + 28, 25 + 26 + 29, 25 + 26 + 31, 25 + 26 + 36, 25 + 26 + 37, 25 + 26 + 57, 25 + 26 + 59, 25 + 26 + 94, 25 + 26 + 95, 25 + 26 + 96, 25 + 26 + 100, 25 + 28 + 29, 25 + 28 + 31, 25 + 28 + 36, 25 + 28 + 37, 25 + 28 + 57, 25 + 28 + 59, 25 + 28 + 94, 25 + 28 + 95, 25 + 28 + 96, 25 + 28 + 100, 25 + 29 + 31, 25 + 29 + 36, 25 + 29 + 37, 25 + 29 + 57, 25 + 29 + 59, 25 + 29 + 94, 25 + 29 + 95, 25 + 29 + 96, 25 + 29 + 100, 25 + 31 + 36, 25 + 31 + 37, 25 + 31 + 57, 25 + 31 + 59, 25 + 31 + 94, 25 + 31 + 95, 25 + 31 + 96, 25 + 31 + 100, 25 + 36 + 37, 25 + 36 + 57, 25 + 36 + 59, 25 + 36 + 94, 25 + 36 + 95, 25 + 36 + 96, 25 + 36 + 100, 25 + 37 + 57, 25 + 37 + 59, 25 + 37 + 94, 25 + 37 + 95, 25 + 37 + 96, 25 + 37 + 100, 25 + 57 + 59, 25 + 57 + 94, 25 + 57 + 95, 25 + 57 + 96, 25 + 57 + 100, 25 + 59 + 94, 25 + 59 + 95, 25 + 59 + 96, 25 + 59 + 100, 25 + 94 + 95, 25 + 94 + 96, 25 + 94 + 100, 25 + 95 + 96, 25 + 95 + 100, 25 + 96 + 100, 26 + 28 + 29, 26 + 28 + 31, 26 + 28 + 36, 26 + 28 + 37, 26 + 28 + 57, 26 + 28 + 59, 26 + 28 + 94, 26 + 28 + 95, 26 + 28 + 96, 26 + 28 + 100, 26 + 29 + 31, 26 + 29 + 36, 26 + 29 + 37, 26 + 29 + 57, 26 + 29 + 59, 26 + 29 + 94, 26 + 29 + 95, 26 + 29 + 96, 26 + 29 + 100, 26 + 31 + 36, 26 + 31 + 37, 26 + 31 + 57, 26 + 31 + 59, 26 + 31 + 94, 26 + 31 + 95, 26 + 31 + 96, 26 + 31 + 100, 26 + 36 + 37, 26 + 36 + 57, 26 + 36 + 59, 26 + 36 + 94, 26 + 36 + 95, 26 + 36 + 96, 26 + 36 + 100, 26 + 37 + 57, 26 + 37 + 59, 26 + 37 + 94, 26 + 37 + 95, 26 + 37 + 96, 26 + 37 + 100, 26 + 57 + 59, 26 + 57 + 94, 26 + 57 + 95, 26 + 57 + 96, 26 + 57 + 100, 26 + 59 + 94, 26 + 59 + 95, 26 + 59 + 96, 26 + 59 + 100, 26 + 94 + 95, 26 + 94 + 96, 26 + 94 + 100, 26 + 95 + 96, 26 + 95 + 100, 26 + 96 + 100, 28 + 29 + 31, 28 + 29 + 36, 28 + 29 + 37, 28 + 29 + 57, 28 + 29 + 59, 28 + 29 + 94, 28 + 29 + 95, 28 + 29 + 96, 28 + 29 + 100, 28 + 31 + 36, 28 + 31 + 37, 28 + 31 + 57, 28 + 31 + 59, 28 + 31 + 94, 28 + 31 + 95, 28 + 31 + 96, 28 + 31 + 100, 28 + 36 + 37, 28 + 36 + 57, 28 + 36 + 59, 28 + 36 + 94, 28 +

【表６－２】

36 + 95, 28 + 36 + 96, 28 + 36 + 100, 28 + 37 + 57, 28 + 37 + 59, 28 + 37 + 94, 28 + 37 + 95, 28 + 37 + 96, 28 + 37 + 100, 28 + 57 + 59, 28 + 57 + 94, 28 + 57 + 95, 28 + 57 + 96, 28 + 57 + 100, 28 + 59 + 94, 28 + 59 + 95, 28 + 59 + 96, 28 + 59 + 100, 28 + 94 + 95, 28 + 94 + 96, 28 + 94 + 100, 28 + 95 + 96, 28 + 95 + 100, 28 + 96 + 100, 29 + 31 + 36, 29 + 31 + 37, 29 + 31 + 57, 29 + 31 + 59, 29 + 31 + 94, 29 + 31 + 95, 29 + 31 + 96, 29 + 31 + 100, 29 + 36 + 37, 29 + 36 + 57, 29 + 36 + 59, 29 + 36 + 94, 29 + 36 + 95, 29 + 36 + 96, 29 + 36 + 100, 29 + 37 + 57, 29 + 37 + 59, 29 + 37 + 94, 29 + 37 + 95, 29 + 37 + 96, 29 + 37 + 100, 29 + 57 + 59, 29 + 57 + 94, 29 + 57 + 95, 29 + 57 + 96, 29 + 57 + 100, 29 + 59 + 94, 29 + 59 + 95, 29 + 59 + 96, 29 + 59 + 100, 29 + 94 + 95, 29 + 94 + 96, 29 + 94 + 100, 29 + 95 + 96, 29 + 95 + 100, 29 + 96 + 100, 31 + 36 + 37, 31 + 36 + 57, 31 + 36 + 59, 31 + 36 + 94, 31 + 36 + 95, 31 + 36 + 96, 31 + 36 + 100, 31 + 37 + 57, 31 + 37 + 59, 31 + 37 + 94, 31 + 37 + 95, 31 + 37 + 96, 31 + 37 + 100, 31 + 57 + 59, 31 + 57 + 94, 31 + 57 + 95, 31 + 57 + 96, 31 + 57 + 100, 31 + 59 + 94, 31 + 59 + 95, 31 + 59 + 96, 31 + 59 + 100, 31 + 94 + 95, 31 + 94 + 96, 31 + 94 + 100, 31 + 95 + 96, 31 + 95 + 100, 31 + 96 + 100, 36 + 37 + 57, 36 + 37 + 59, 36 + 37 + 94, 36 + 37 + 95, 36 + 37 + 96, 36 + 37 + 100, 36 + 57 + 59, 36 + 57 + 94, 36 + 57 + 95, 36 + 57 + 96, 36 + 57 + 100, 36 + 59 + 94, 36 + 59 + 95, 36 + 59 + 96, 36 + 59 + 100, 36 + 94 + 95, 36 + 94 + 96, 36 + 94 + 100, 36 + 95 + 96, 36 + 95 + 100, 36 + 96 + 100, 37 + 57 + 59, 37 + 57 + 94, 37 + 57 + 95, 37 + 57 + 96, 37 + 57 + 100, 37 + 59 + 94, 37 + 59 + 95, 37 + 59 + 96, 37 + 59 + 100, 37 + 94 + 95, 37 + 94 + 96, 37 + 94 + 100, 37 + 95 + 96, 37 + 95 + 100, 37 + 96 + 100, 57 + 59 + 94, 57 + 59 + 95, 57 + 59 + 96, 57 + 59 + 100, 57 + 94 + 95, 57 + 94 + 96, 57 + 94 + 100, 57 + 95 + 96, 57 + 95 + 100, 57 + 96 + 100, 59 + 94 + 95, 59 + 94 + 96, 59 + 94 + 100, 59 + 95 + 96, 59 + 95 + 100, 59 + 96 + 100, 94 + 95 + 96, 94 + 95 + 100, 94 + 96 + 100, 95 + 96 + 100

【０２３３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインと、配列番号１７９と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表６に列挙された配列番号１７９の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０２３４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０２３５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の２５位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なく

とも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２３６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の２６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２３７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の２８位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２３８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の２９位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２３９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の３１位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の３６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の３７位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって

、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の５７位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の５９位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９４位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９５位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の９６位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２の１００位にヒスチジンを含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１７８と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表５に列挙された配列番号１７８の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２４８】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメイン、および一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖可変ドメインは、配列番号１７８を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９を含む。
【０２４９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８０～１８２においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８３～１８５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８０～１８２においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号１８３～１８５においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインとを含む。
【０２５０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号　１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号

２００、配列番号　２０１、配列番号　２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号２０９、配列番号　２１０、配列番号　２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号２１８、配列番号　２１９、配列番号　２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７９、配列番号　２２８、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３１、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３４、配列番号　２３５、配列番号　２３６、配列番号　２３７、配列番号　２３８、配列番号　２３９、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号２４２、配列番号　２４３、配列番号　２４４、配列番号　２４５、配列番号　２４６、配列番号　２４７、配列番号　２４８、配列番号　２４９、配列番号　２５０、配列番号２５１、配列番号　２５２、配列番号　２５３、配列番号　２５４、配列番号　２５５、配列番号２５６、または配列番号　２５７。

【０２５２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号１７９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号　１９３、配列番号１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号　２０２、配列番号２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号　２１１、配列番号２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号　２２０、配列番号２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２２８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２２９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号

２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号

１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２５９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメイン

を含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２３９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２６９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、

配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。
【０２７０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。
【０２７１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。
【０２７２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。
【０２７３】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、

配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２４９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、

配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２７９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２８０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２８１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、

配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２８２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号２２６、または配列番号　２２７。

【０２８３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２５８、配列番号　２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２８４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５８を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７９、配列番号　２２８、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３１、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３４、配列番号２３５、配列番号　２３６、配列番号　２３７、配列番号　２３８、配列番号　２３９、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４２、配列番号　２４３、配列番号２４４、配列番号　２４５、配列番号　２４６、配列番号　２４７、配列番号　２４８、配列番号　２４９、配列番号　２５０、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号２５３、配列番号 ２５４、配列番号 ２５５、配列番号２５６、または配列番号 ２５７。

【０２８５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２５９を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７９、配列番号　２２８、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３１、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３４、配列番号２３５、配列番号　２３６、配列番号　２３７、配列番号　２３８、配列番号　２３９、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４２、配列番号　２４３、配列番号２４４、配列番号　２４５、配列番号　２４６、配列番号　２４７、配列番号　２４８、配列番号　２４９、配列番号　２５０、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号２５３、配列番号 ２５４、配列番号 ２５５、配列番号２５６、または配列番号 ２５７。

【０２８６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６０を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７９、配列番号　２２８、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３１、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３４、配列番号２３５、配列番号　２３６、配列番号　２３７、配列番号　２３８、配列番号　２３９、

配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４２、配列番号　２４３、配列番号２４４、配列番号　２４５、配列番号　２４６、配列番号　２４７、配列番号　２４８、配列番号　２４９、配列番号　２５０、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号２５３、配列番号２５４、配列番号２５５、配列番号２５６、または配列番号２５７。

【０２８７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６１を含む重鎖可変ドメイン、および以下を含む軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７９、配列番号　２２８、配列番号　２２９、配列番号　２３０、配列番号　２３１、配列番号　２３２、配列番号　２３３、配列番号　２３４、配列番号２３５、配列番号　２３６、配列番号　２３７、配列番号　２３８、配列番号　２３９、配列番号　２４０、配列番号　２４１、配列番号　２４２、配列番号　２４３、配列番号２４４、配列番号　２４５、配列番号　２４６、配列番号　２４７、配列番号　２４８、配列番号　２４９、配列番号　２５０、配列番号　２５１、配列番号　２５２、配列番号２５３、配列番号２５４、配列番号２５５、配列番号２５６、または配列番号２５７。

【０２８８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２６２、配列番号　２６３、配列番号　２６４、配列番号　２６５、配列番号　２６６、配列番号　２６７、配列番号　２６８、配列番号　２６９、配列番号２７０、または配列番号　２７１。

【０２８９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメイン

を含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号

２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２６９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　１７８、配列番号　１８６、配列番号　１８７、配列番号　１８８、配列番号　１８９、配列番号　１９０、配列番号　１９１、配列番号　１９２、配列番号

１９３、配列番号　１９４、配列番号　１９５、配列番号　１９６、配列番号　１９７、配列番号　１９８、配列番号　１９９、配列番号　２００、配列番号　２０１、配列番号２０２、配列番号　２０３、配列番号　２０４、配列番号　２０５、配列番号　２０６、配列番号　２０７、配列番号　２０８、配列番号　２０９、配列番号　２１０、配列番号２１１、配列番号　２１２、配列番号　２１３、配列番号　２１４、配列番号　２１５、配列番号　２１６、配列番号　２１７、配列番号　２１８、配列番号　２１９、配列番号２２０、配列番号　２２１、配列番号　２２２、配列番号　２２３、配列番号　２２４、配列番号　２２５、配列番号　２２６、配列番号　２２７、配列番号　２５８、配列番号２５９、配列番号２６０、または配列番号　２６１。

【０２９９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメイン、および一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸がヒスチジンで置換されているｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメインは、配列番号２７２を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインは、配列番号２７３を含む。

【０３００】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　２７４、配列番号２７５、および配列番号２７６であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７４～２７６においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号２７７、配列番号２７８、および配列番号２７９であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７７～２７９においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　２７４、配列番号２７５、および配列番号２７６であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７４～２７６においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　２７７、配列番号２７８、および配列番号２７９であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７７～２７９においてまとめて合計で一つまたは

複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置がヒスチジンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３０１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、当該重鎖可変ドメインは、２４、２７、２９、６２、６３、９８、または１０８の群から選択される配列番号２７２の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは、２７、２８、２９、３１、３２、８９、９２、または９３の群から選択される配列番号２７３の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、２４、２７、２９、６２、６３、９８、または１０８からなる群から選択される配列番号２７２の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号２７３と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、２７、２８、２９、３１、３２、８９、９２、または９３からなる群から選択される配列番号２７３の一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のアミノ酸位置にヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３０２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインは表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【０３０３】

【表７】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号２７２のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

24 + 27, 24 + 29, 24 + 62, 24 + 63, 24 + 98, 24 + 108, 27 + 29, 27 + 62, 27 + 63, 27 + 98, 27 + 108, 29 + 62, 29 + 63, 29 + 98, 29 + 108, 62 + 63, 62 + 98, 62 + 108, 63 + 98, 63 + 108, 98 + 108, 24 + 27 + 29, 24 + 27 + 62, 24 + 27 + 63, 24 + 27 + 98, 24 + 27 + 108, 24 + 29 + 62, 24 + 29 + 63, 24 + 29 + 98, 24 + 29 + 108, 24 + 62 + 63, 24 + 62 + 98, 24 + 62 + 108, 24 + 63 + 98, 24 + 63 + 108, 24 + 98 + 108, 27 + 29 + 62, 27 + 29 + 63, 27 + 29 + 98, 27 + 29 + 108, 27 + 62 + 63, 27 + 62 + 98, 27 + 62 + 108, 27 + 63 + 98, 27 + 63 + 108, 27 + 98 + 108, 29 + 62 + 63, 29 + 62 + 98, 29 + 62 + 108, 29 + 63 + 98, 29 + 63 + 108, 29 + 98 + 108, 62 + 63 + 98, 62 + 63 + 108, 62 + 98 + 108, 63 + 98 + 108

【０３０４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、軽鎖可変ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインは表８に列挙された配列番号２７３の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む。

【０３０５】

【表８】

ヒスチジンで置換され得る、配列番号２７３のアミノ酸位置の例示的組み合わせ

27 + 28, 27 + 29, 27 + 31, 27 + 32, 27 + 89, 27 + 92, 27 + 93, 28 + 29, 28 + 31, 28 + 32, 28 + 89, 28 + 92, 28 + 93, 29 + 31, 29 + 32, 29 + 89, 29 + 92, 29 + 93, 31 + 32, 31 + 89, 31 + 92, 31 + 93, 32 + 89, 32 + 92, 32 + 93, 89 + 92, 89 + 93, 92 + 93, 27 + 28 + 29, 27 + 28 + 31, 27 + 28 + 32, 27 + 28 + 89, 27 + 28 + 92, 27 + 28 + 93, 27 + 29 + 31, 27 + 29 + 32, 27 + 29 + 89, 27 + 29 + 92, 27 + 29 + 93, 27 + 31 + 32, 27 + 31 + 89, 27 + 31 + 92, 27 + 31 + 93, 27 + 32 + 89, 27 + 32 + 92, 27 + 32 + 93, 27 + 89 + 92, 27 + 89 + 93, 27 + 92 + 93, 28 + 29 + 31, 28 + 29 + 32, 28 + 29 + 89, 28 + 29 + 92, 28 + 29 + 93, 28 + 31 + 32, 28 + 31 + 89, 28 + 31 + 92, 28 + 31 + 93, 28 + 32 + 89, 28 + 32 + 92, 28 + 32 + 93, 28 + 89 + 92, 28 + 89 + 93, 28 + 92 + 93, 29 + 31 + 32, 29 + 31 + 89, 29 + 31 + 92, 29 + 31 + 93, 29 + 32 + 89, 29 + 32 + 92, 29 + 32 + 93, 29 + 89 + 92, 29 + 89 + 93, 29 + 92 + 93, 31 + 32 + 89, 31 + 32 + 92, 31 + 32 + 93, 31 + 89 + 92, 31 + 89 + 93, 31 + 92 + 93, 32 + 89 + 92, 32 + 89 + 93, 32 + 92 + 93, 89 + 92 + 93

【０３０６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、当該重鎖可変ドメインと、配列番号２７３と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である軽鎖可変ドメインであって、表８に列挙された配列番号２７３に位置する一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、当該軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３０７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８

％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにヒスチジンを含む重鎖可変ドメインとを含む。

【０３０８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の２７位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３０９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の２８位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の２９位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の３１位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の３２位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の８９位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであっ

て、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の９２位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３と少なくとも９０％同一である軽鎖可変ドメインであって、配列番号２７３の９３位にヒスチジンを含む、軽鎖可変ドメインと、配列番号２７２と少なくとも９０％（例えば、少なくとも９２％、少なくとも９４％、少なくとも９６％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）同一である重鎖可変ドメインであって、表７に列挙された配列番号２７２の一つまたは複数のアミノ酸位置の特定の組み合わせのいずれかにおいてヒスチジンを含む、重鎖可変ドメインとを含む。

【０３１６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメイン、および一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、または２０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものであるｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の重鎖可変ドメインは、配列番号２７２を含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖可変ドメインは、配列番号２７３を含む。

【０３１７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　２７４、配列番号２７５、および配列番号２７６であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７４～２７６においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　２７７、配列番号２７８、および配列番号２７９であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７７～２７９においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１

個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインを含む。本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、それぞれ配列番号　２７４、配列番号２７５、および配列番号２７６であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７４～２７６においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインと、それぞれ配列番号　２７７、配列番号２７８、および配列番号２７９であるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３であって、配列番号２７７～２７９においてまとめて合計で一つまたは複数（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個）のヒスチジンがアラニンで置換されているものである当該ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３１８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号　２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号　２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３１９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、以下の軽鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７３、配列番号　３２４、配列番号　３２５、配列番号　３２６、配列番号　３２７、配列番号　３２８、配列番号　３２９、配列番号　３３０、配列番号　３３１、配列番号　３３２、配列番号　３３３、配列番号　３３４、配列番号　３３５、配列番号　３３６、配列番号　３３７、配列番号　３３８、配列番号　３３９、配列番号　３４０、配列番号　３４１、配列番号　３４２、配列番号　３４３、配列番号　３４４、配列番号　３４５、配列番号　３４６、配列番号　３４７、配列番号　３４８、配列番号３４９、または配列番号　３５０。

【０３２０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号２７３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号　２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号　２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ド

メインは、配列番号３２４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３２５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３２６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３２７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、

配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３２８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号　２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号　２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３２９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号　２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号　２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号　２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号　２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号　３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号　３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、

配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３２９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３０】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３１】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、

配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３２】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、

配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３３９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３８】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４１を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３３９】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４２を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４３を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４４を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４５を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、

配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４３】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４６を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４７を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３４８を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ド

メインは、配列番号３４９を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４７】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、第一の抗原結合ドメインは、配列番号３５０を含む軽鎖可変ドメイン、および以下を含む重鎖可変ドメインを含む：配列番号　２７２、配列番号　２８０、配列番号　２８１、配列番号　２８２、配列番号　２８３、配列番号　２８４、配列番号　２８５、配列番号　２８６、配列番号２８７、配列番号　２８８、配列番号　２８９、配列番号　２９０、配列番号　２９１、配列番号　２９２、配列番号　２９３、配列番号　２９４、配列番号　２９５、配列番号２９６、配列番号　２９７、配列番号　２９８、配列番号　２９９、配列番号　３００、配列番号　３０１、配列番号　３０２、配列番号　３０３、配列番号　３０４、配列番号３０５、配列番号　３０６、配列番号　３０７、配列番号　３０８、配列番号　３０９、配列番号　３１０、配列番号　３１１、配列番号　３１２、配列番号　３１３、配列番号３１４、配列番号　３１５、配列番号　３１６、配列番号　３１７、配列番号　３１８、配列番号　３１９、配列番号　３２０、配列番号　３２１、配列番号３２２、または配列番号　３２３。

【０３４８】

本明細書ではまた、本明細書に記載のいずれかのＡＢＰＣおよび抗体を含む医薬組成物が提供される。また本明細書では、治療有効量の本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかを対象に投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法も提供される。

【０３４９】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれか）を含む組成物は、同量の対照ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣのいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞（例えば、本明細書に記載の標的哺乳動物細胞のいずれか）における毒素放出の増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも１％の増加、少なくとも２％の増加、少なくとも５％の増加、少なくとも１０％の増加、少なくとも１５％の増加、少なくとも２０％の増加、少なくとも２５％の増加、少なくとも３０％の増加、少なくとも３５％の増加、少なくとも４０％の増加、少なくとも４５％の増加、少なくとも５０％の増加、少なくとも５５％の増加、少なくとも６０％の増加、少なくとも６５％の増加、少なくとも７０％の増加、少なくとも７５％の増加、少なくとも８０％の増加、少なくとも８５％の増加、少なくとも９０％の増加、少なくとも９５％の増加、少なくとも１００％の増加、少なくとも１２０％の増加、少なくとも１４０％の増加、少なくとも１６０％の増加、少なくとも１８０％の増加、少なくとも２００％の増加、少なくとも２５０％の増加、少なくとも３００％の増加、少なくとも３５０％の増加、少なくとも４００％の増加、少なくとも４５０％の増加、少なくとも５００％の増加、少なくとも１,０００％の増加、少なくとも２,０００％の増加、少なくとも３,０００％の増加、少なくとも４,０００％の増加、少なくとも５,０００％の増加、少なくとも６,０００％の増加、少なくとも７,０００％の増加、少なくとも８,０００％の増加、少な

くとも９,０００％の増加、もしくは少なくとも１０,０００％の増加、または約１％の増加～約１０,０００％の増加、約１％の増加～約９,０００％の増加、約１％の増加～約８,０００％の増加、約１％の増加～約７,０００％の増加、約１％の増加～約６,０００％の増加、約１％の増加～約５,０００％の増加、約１％の増加～約４,０００％の増加、約１％の増加～約３,０００％の増加、約１％の増加～約２,０００％の増加、約１％の増加～約１,０００％の増加、約１％の増加～約５００％の増加、約１％の増加～約４５０％の増加、約１％の増加～約４００％の増加、約１％の増加～約３５０％の増加、約１％の増加～約３００％の増加、約１％の増加～約２５０％の増加、約１％の増加～約２００％の増加、約１％の増加～約１８０％の増加、約１％の増加～約１６０％の増加、約１％の増加～約１４０％の増加、約１％の増加～約１２０％の増加、約１％の増加～約１００％の増加、約１％の増加～約９５％の増加、約１％の増加～約９０％の増加、約１％の増加～約８５％の増加、約１％の増加～約８０％の増加、約１％の増加～約７５％の増加、約１％の増加～約７０％の増加、約１％の増加～約６５％の増加、約１％の増加～約６０％の増加、約１％の増加～約５５％の増加、約１％の増加～約５０％の増加、約１％の増加～約４５％の増加、約１％の増加～約４０％の増加、約１％の増加～約３５％の増加、約１％の増加～約２５％の増加、約１％の増加～約２０％の増加、約１％の増加～約１５％の増加、約１％の増加～約１０％の増加、約１％の増加～約５％の増加、約２％の増加～約１０,０００％の増加、約２％の増加～約９,０００％の増加、約２％の増加～約８,０００％の増加、約２％の増加～約７,０００％の増加、約２％の増加～約６,０００％の増加、約２％の増加～約５,０００％の増加、約２％の増加～約４,０００％の増加、約２％の増加～約３,０００％の増加、約２％の増加～約２,０００％の増加、約２％の増加～約１,０００％の増加、約２％の増加～約５００％の増加、約２％の増加～約４５０％の増加、約２％の増加～約４００％の増加、約２％の増加～約３５０％の増加、約２％の増加～約３００％の増加、約２％の増加～約２５０％の増加、約２％の増加～約２００％の増加、約２％の増加～約１８０％の増加、約２％の増加～約１６０％の増加、約２％の増加～約１４０％の増加、約２％の増加～約１２０％の増加、約２％の増加～約１００％の増加、約２％の増加～約９５％の増加、約２％の増加～約９０％の増加、約２％の増加～約８５％の増加、約２％の増加～約８０％の増加、約２％の増加～約７５％の増加、約２％の増加～約７０％の増加、約２％の増加～約６５％の増加、約２％の増加～約６０％の増加、約２％の増加～約５５％の増加、約２％の増加～約５０％の増加、約２％の増加～約４５％の増加、約２％の増加～約４０％の増加、約２％の増加～約３５％の増加、約２％の増加～約２５％の増加、約２％の増加～約２０％の増加、約２％の増加～約１５％の増加、約２％の増加～約１０％の増加、約２％の増加～約５％の増加、約５％の増加～約１０,０００％の増加、約５％の増加～約９,０００％の増加、約５％の増加～約８,０００％の増加、約５％の増加～約７,０００％の増加、約５％の増加～約６,０００％の増加、約５％の増加～約５,０００％の増加、約５％の増加～約４,０００％の増加、約５％の増加～約３,０００％の増加、約５％の増加～約２,０００％の増加、約５％の増加～約１,０００％の増加、約５％の増加～約５００％の増加、約５％の増加～約４５０％の増加、約５％の増加～約４００％の増加、約５％の増加～約３５０％の増加、約５％の増加～約３００％の増加、約５％の増加～約２５０％の増加、約５％の増加～約２００％の増加、約５％の増加～約１８０％の増加、約５％の増加～約１６０％の増加、約５％の増加～約１４０％の増加、約５％の増加～約１２０％の増加、約５％の増加～約１００％の増加、約５％の増加～約９５％の増加、約５％の増加～約９０％の増加、約５％の増加～約８５％の増加、約５％の増加～約８０％の増加、約５％の増加～約７５％の増加、約５％の増加～約７０％の増加、約５％の増加～約６５％の増加、約５％の増加～約６０％の増加、約５％の増加～約５５％の増加、約５％の増加～約５０％の増加、約５％の増加～約４５％の増加、約５％の増加～約４０％の増加、約５％の増加～約３５％の増加、約５％の増加～約２５％の増加、約５％の増加～約２０％の増加、約５％の増加～約１５％の増加、約５％の増加～約１０％の増加、約１０％の増加～約１０,０００％の増加、約１０％の増加～約９,０００％の増加、約１０％の増加～約８,０００％の増加、約１０％の増加～

約７,０００％の増加、約１０％の増加～約６,０００％の増加、約１０％の増加～約５,０００％の増加、約１０％の増加～約４,０００％の増加、約１０％の増加～約３,０００％の増加、約１０％の増加～約２,０００％の増加、約１０％の増加～約１,０００％の増加、約１０％の増加～約５００％の増加、約１０％の増加～約４５０％の増加、約１０％の増加～約４００％の増加、約１０％の増加～約３５０％の増加、約１０％の増加～約３００％の増加、約１０％の増加～約２５０％の増加、約１０％の増加～約２００％の増加、約１０％の増加～約１８０％の増加、約１０％の増加～約１６０％の増加、約１０％の増加～約１４０％の増加、約１０％の増加～約１２０％の増加、約１０％の増加～約１００％の増加、１０％の増加～約９５％の増加、１０％の増加～約９０％の増加、約１０％の増加～約８５％の増加、約１０％の増加～約８０％の増加、約１０％の増加～約７５％の増加、約１０％の増加～約７０％の増加、約１０％の増加～約６５％の増加、約１０％の増加～約６０％の増加、約１０％の増加～約５５％の増加、約１０％の増加～約５０％の増加、約１０％の増加～約４５％の増加、約１０％の増加～約４０％の増加、約１０％の増加～約３５％の増加、約１０％の増加～約３０％の増加、約１０％の増加～約２５％の増加、約１０％の増加～約２０％の増加、約１０％の増加～約１５％の増加、約１５％の増加～約１０,０００％の増加、約１５％の増加～約９,０００％の増加、約１５％の増加～約８,０００％の増加、約１５％の増加～約７,０００％の増加、約１５％の増加～約６,０００％の増加、約１５％の増加～約５,０００％の増加、約１５％の増加～約４,０００％の増加、約１５％の増加～約３,０００％の増加、約１５％の増加～約２,０００％の増加、約１５％の増加～約１,０００％の増加、約１５％の増加～約５００％の増加、約１５％の増加～約４５０％の増加、約１５％の増加～約４００％の増加、約１５％の増加～約３５０％の増加、約１５％の増加～約３００％の増加、約１５％の増加～約２５０％の増加、約１５％の増加～約２００％の増加、約１５％の増加～約１８０％の増加、約１５％の増加～約１６０％の増加、約１５％の増加～約１４０％の増加、約１５％の増加～約１２０％の増加、約１５％の増加～約１００％の増加、約１５％の増加～約９５％の増加、約１５％の増加～約９０％の増加、約１５％の増加～約８５％の増加、約１５％の増加～約８０％の増加、約１５％の増加～約７５％の増加、約１５％の増加～約７０％の増加、約１５％の増加～約６５％の増加、約１５％の増加～約６０％の増加、約１５％の増加～約５５％の増加、約１５％の増加～約５０％の増加、約１５％の増加～約４５％の増加、約１５％の増加～約４０％の増加、約１５％の増加～約３５％の増加、約１５％の増加～約３０％の増加、約１５％の増加～約２５％の増加、約１５％の増加～約２０％の増加、約２０％の増加～約１０,０００％の増加、約２０％の増加～約９,０００％の増加、約２０％の増加～約８,０００％の増加、約２０％の増加～約７,０００％の増加、約２０％の増加～約６,０００％の増加、約２０％の増加～約５,０００％の増加、約２０％の増加～約４,０００％の増加、約２０％の増加～約３,０００％の増加、約２０％の増加～約２,０００％の増加、約２０％の増加～約１,０００％の増加、約２０％の増加～約５００％の増加、約２０％の増加～約４５０％の増加、約２０％の増加～約４００％の増加、約２０％の増加～約３５０％の増加、約２０％の増加～約３００％の増加、約２０％の増加～約２５０％の増加、約２０％の増加～約２００％の増加、約２０％の増加～約１８０％の増加、約２０％の増加～約１６０％の増加、約２０％の増加～約１４０％の増加、約２０％の増加～約１２０％の増加、約２０％の増加～約１００％の増加、約２０％の増加～約９５％の増加、約２０％の増加～約９０％の増加、約２０％の増加～約８５％の増加、約２０％の増加～約８０％の増加、約２０％の増加～約７５％の増加、約２０％の増加～約７０％の増加、約２０％の増加～約６５％の増加、約２０％の増加～約６０％の増加、約２０％の増加～約５５％の増加、約２０％の増加～約５０％の増加、約２０％の増加～約４５％の増加、約２０％の増加～約４０％の増加、約２０％の増加～約３５％の増加、約２０％の増加～約３０％の増加、約２０％の増加～約２５％の増加、約２５％の増加～約１０,０００％の増加、約２５％の増加～約９,０００％の増加、約２５％の増加～約８,０００％の増加、約２５％の増加～約７,０００％の増加、約２５％の増加～約６,０００％の増加、約２５％の増加～約５,０００％の増加、約２５％の増加～約４,０００％

の増加、約２５％の増加～約３,０００％の増加、約２５％の増加～約２,０００％の増加、約２５％の増加～約１,０００％の増加、約２５％の増加～約５００％の増加、約２５％の増加～約４５０％の増加、約２５％の増加～約４００％の増加、約２５％の増加～約３５０％の増加、約２５％の増加～約３００％の増加、約２５％の増加～約２５０％の増加、約２５％の増加～約２００％の増加、約２５％の増加～約１８０％の増加、約２５％の増加～約１６０％の増加、約２５％の増加～約１４０％の増加、約２５％の増加～約１２０％の増加、約２５％の増加～約１００％の増加、約２５％の増加～約９５％の増加、約２５％の増加～約９０％の増加、約２５％の増加～約８５％の増加、約２５％の増加～約８０％の増加、約２５％の増加～約７５％の増加、約２５％の増加～約７０％の増加、約２５％の増加～約６５％の増加、約２５％の増加～約６０％の増加、約２５％の増加～約５５％の増加、

約２５％の増加～約５０％の増加、約２５％の増加～約４５％の増加、約２５％の増加～約４０％の増加、約２５％の増加～約３５％の増加、約２５％の増加～約３０％の増加、約３０％の増加～約１０,０００％の増加、約３０％の増加～約９,０００％の増加、約３０％の増加～約８,０００％の増加、約３０％の増加～約７,０００％の増加、約３０％の増加～約６,０００％の増加、約３０％の増加～約５,０００％の増加、約３０％の増加～約４,０００％の増加、約３０％の増加～約３,０００％の増加、約３０％の増加～約２,０００％の増加、約３０％の増加～約１,０００％の増加、約３０％の増加～約５００％の増加、約３０％の増加～約４５０％の増加、約３０％の増加～約４００％の増加、約３０％の増加～約３５０％の増加、約３０％の増加～約３００％の増加、約３０％の増加～約２５０％の増加、約３０％の増加～約２００％の増加、約３０％の増加～約１８０％の増加、約３０％の増加～約１６０％の増加、約３０％の増加～約１４０％の増加、約３０％の増加～約１２０％の増加、約３０％の増加～約１００％の増加、約３０％の増加～約９５％の増加、約３０％の増加～約９０％の増加、約３０％の増加～約８５％の増加、約３０％の増加～約８０％の増加、約３０％の増加～約７５％の増加、約３０％の増加～約７０％の増加、約３０％の増加～約６５％の増加、約３０％の増加～約６０％の増加、約３０％の増加～約５５％の増加、約３０％の増加～約５０％の増加、約３０％の増加～約４５％の増加、約３０％の増加～約４０％の増加、約３０％の増加～約３５％の増加、約３５％の増加～約１０,０００％の増加、約３５％の増加～約９,０００％の増加、約３５％の増加～約８,０００％の増加、約３５％の増加～約７,０００％の増加、約３５％の増加～約６,０００％の増加、約３５％の増加～約５,０００％の増加、約３５％の増加～約４,０００％の増加、約３５％の増加～約３,０００％の増加、約３５％の増加～約２,０００％の増加、約３５％の増加～約１,０００％の増加、約３５％の増加～約５００％の増加、約３５％の増加～約４５０％の増加、約３５％の増加～約４００％の増加、約３５％の増加～約３５０％の増加、約３５％の増加～約３００％の増加、約３５％の増加～約２５０％の増加、約３５％の増加～約２００％の増加、約３５％の増加～約１８０％の増加、約３５％の増加～約１６０％の増加、約３５％の増加～約１４０％の増加、約３５％の増加～約１２０％の増加、約３５％の増加～約１００％の増加、約３５％の増加～約９５％の増加、約３５％の増加～約９０％の増加、約３５％の増加～約８５％の増加、約３５％の増加～約８０％の増加、約３５％の増加～約７５％の増加、約３５％の増加～約７０％の増加、約３５％の増加～約６５％の増加、約３５％の増加～約６０％の増加、約３５％の増加～約５５％の増加、約３５％の増加～約５０％の増加、約３５％の増加～約４５％の増加、約３５％の増加～約４０％の増加、約４０％の増加～約１０,０００％の増加、約４０％の増加～約９,０００％の増加、約４０％の増加～約８,０００％の増加、約４０％の増加～約７,０００％の増加、約４０％の増加～約６,０００％の増加、約４０％の増加～約５,０００％の増加、約４０％の増加～約４,０００％の増加、約４０％の増加～約３,０００％の増加、約４０％の増加～約２,０００％の増加、約４０％の増加～約１,０００％の増加、約４０％の増加～約５００％の増加、約４０％の増加～約４５０％の増加、約４０％の増加～約４００％の増加、約４０％の増加～約３５０％の増加、約４０

％の増加～約３００％の増加、約４０％の増加～約２５０％の増加、約４０％の増加～約２００％の増加、約４０％の増加～約１８０％の増加、約４０％の増加～約１６０％の増加、約４０％の増加～約１４０％の増加、約４０％の増加～約１２０％の増加、約４０％の増加～約１００％の増加、約４０％の増加～約９５％の増加、約４０％の増加～約９０％の増加、約４０％の増加～約８５％の増加、約４０％の増加～約８０％の増加、約４０％の増加～約７５％の増加、約４０％の増加～約７０％の増加、約４０％の増加～約６５％の増加、約４０％の増加～約６０％の増加、約４０％の増加～約５５％の増加、約４０％の増加～約５０％の増加、約４０％の増加～約４５％の増加、約４５％の増加～約１０,０００％の増加、約４５％の増加～約９,０００％の増加、約４５％の増加～約８,０００％の増加、約４５％の増加～約７,０００％の増加、約４５％の増加～　約６,０００％の増加、約４５％の増加～約５,０００％の増加、約４５％の増加～約４,０００％の増加、約４５％の増加～約３,０００％の増加、約４５％の増加～約２,０００％の増加、約４５％の増加～約１,０００％の増加、約４５％の増加～約５００％の増加、約４５％の増加～約４５０％の増加、約４５％の増加～約４００％の増加、約４５％の増加～約３５０％の増加、約４５％の増加～約３００％の増加、約４５％の増加～約２５０％の増加、約４５％の増加～約２００％の増加、約４５％の増加～約１８０％の増加、約４５％の増加～約１６０％の増加、約４５％の増加～約１４０％の増加、約４５％の増加～約１２０％の増加、約４５％の増加～約１００％の増加、約４５％の増加～約９５％の増加、約４５％の増加～約９０％の増加、約４５％の増加～約８５％の増加、約４５％の増加～約８０％の増加、約４５％の増加～約７５％の増加、約４５％の増加～約７０％の増加、約４５％の増加～約６５％の増加、約４５％の増加～約６０％の増加、約４５％の増加～約５５％の増加、約４５％の増加～約５０％の増加、約５０％の増加～約１０,０００％の増加、約５０％の増加～約９,０００％の増加、約５０％の増加～約８,０００％の増加、約５０％の増加～約７,０００％の増加、約５０％の増加～約６,０００％の増加、約５０％の増加～約５,０００％の増加、約５０％の増加～約４,０００％の増加、約５０％の増加～約３,０００％の増加、約５０％の増加～約２,０００％の増加、約５０％の増加～約１,０００％の増加、約５０％の増加～約５００％の増加、約５０％の増加～約４５０％の増加、約５０％の増加～約４００％の増加、約５０％の増加～約３５０％の増加、約５０％の増加～約３００％の増加、約５０％の増加～約２５０％の増加、約５０％の増加～約２００％の増加、約５０％の増加～約１８０％の増加、約５０％の増加～約１６０％の増加、約５０％の増加～約１４０％の増加、約５０％の増加～約１２０％の増加、約５０％の増加～約１００％の増加、約５０％の増加～約９５％の増加、約５０％の増加～約９０％の増加、約５０％の増加～約８５％の増加、約５０％の増加～約８０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約５０％の増加～約７０％の増加、約５０％の増加～約６５％の増加、約５０％の増加～約６０％の増加、約５０％の増加～約５５％の増加、約５５％の増加～約１０,０００％の増加、約５５％の増加～約９,０００％の増加、約５５％の増加～約８,０００％の増加、約５５％の増加～約７,０００％の増加、約５５％の増加～約６,０００％の増加、約５５％の増加～約５,０００％の増加、約５５％の増加～約４,０００％の増加、約５５％の増加～約３,０００％の増加、約５５％の増加～約２,０００％の増加、約５５％の増加～約１,０００％の増加、約５５％の増加～約５００％の増加、約５５％の増加～約４５０％の増加、約５５％の増加～約４００％の増加、約５５％の増加～約３５０％の増加、約５５％の増加～約３００％の増加、約５５％の増加～約２５０％の増加、約５５％の増加～約２００％の増加、約５５％の増加～約１８０％の増加、約５５％の増加～約１６０％の増加、約５５％の増加～約１４０％の増加、約５５％の増加～約１２０％の増加、約５５％の増加～約１００％の増加、約５５％の増加～約９５％の増加、約５５％の増加～約９０％の増加、約５５％の増加～約８５％の増加、約５５％の増加～約８０％の増加、約５５％の増加～約７５％の増加、約５５％の増加～約７０％の増加、約５５％の増加～約６５％の増加、約５５％の増加～約６０％の増加、約６０％の増加～約１０,０００％の増加、約６０％の増加～約９,０００％の増加、約６０％の増加～約８,０００％の増加、約６０％の増加～約７,０００％の増加、約６０％の増加～約６

,０００％の増加、約６０％の増加～約５,０００％の増加、約６０％の増加～約４,０００％の増加、約６０％の増加～約３,０００％の増加、約６０％の増加～約２,０００％の増加、約６０％の増加～約１,０００％の増加、約６０％の増加～約５００％の増加、約６０％の増加～約４５０％の増加、約６０％の増加～約４００％の増加、約６０％の増加～約３５０％の増加、約６０％の増加～約３００％の増加、約６０％の増加～約２５０％の増加、約６０％の増加～約２００％の増加、約６０％の増加～約１８０％の増加、約６０％の増加～約１６０％の増加、約６０％の増加～約１４０％の増加、約６０％の増加～約１２０％の増加、約６０％の増加～約１００％の増加、約６０％の増加～約９５％の増加、約６０％の増加～約９０％の増加、約６０％の増加～約８５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、約６０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約７０％の増加、約６０％の増加～約６５％の増加、約６５％の増加～約１０,０００％の増加、約６５％の増加～約９,０００％の増加、約６５％の増加～約８,０００％の増加、約６５％の増加～約７,０００％の増加、約６５％の増加～約６,０００％の増加、約６５％の増加～約５,０００％の増加、約６５％の増加～約４,０００％の増加、約６５％の増加～約３,０００％の増加、約６５％の増加～約２,０００％の増加、約６５％の増加～約１,０００％の増加、約６５％の増加～約５００％の増加、約６５％の増加～約４５０％の増加、約６５％の増加～約４００％の増加、約６５％の増加～約３５０％の増加、約６５％の増加～約３００％の増加、約６５％の増加～約２５０％の増加、約６５％の増加～約２００％の増加、約６５％の増加～約１８０％の増加、約６５％の増加～約１６０％の増加、約６５％の増加～約１４０％の増加、約６５％の増加～約１２０％の増加、約６５％の増加～約１００％の増加、約６５％の増加～約９５％の増加、約６５％の増加～約９０％の増加、約６５％の増加～約８５％の増加、約６５％の増加～約８０％の増加、約６５％の増加～約７５％の増加、約７０％の増加～約１０,０００％の増加、約７０％の増加～約９,０００％の増加、約７０％の増加～約８,０００％の増加、約７０％の増加～約７,０００％の増加、約７０％の増加～約６,０００％の増加、約７０％の増加～約５,０００％の増加、約７０％の増加～約４,０００％の増加、約７０％の増加～約３,０００％の増加、約７０％の増加～約２,０００％の増加、約７０％の増加～約１,０００％の増加、約７０％の増加～約５００％の増加、約７０％の増加～約４５０％の増加、約７０％の増加～約４００％の増加、約７０％の増加～約３５０％の増加、約７０％の増加～約３００％の増加、約７０％の増加～約２５０％の増加、約７０％の増加～約２００％の増加、約７０％の増加～約１８０％の増加、約７０％の増加～約１６０％の増加、約７０％の増加～約１４０％の増加、約７０％の増加～約１２０％の増加、約７０％の増加～約１００％の増加、約７０％の増加～約９５％の増加、約７０％の増加～約９０％の増加、約７０％の増加～約８５％の増加、約７０％の増加～約８０％の増加、約７０％の増加～約７５％の増加、約７５％の増加～約１０,０００％の増加、約７５％の増加～約９,０００％の増加、約７５％の増加～約８,０００％の増加、約７５％の増加～約７,０００％の増加、約７５％の増加～約６,０００％の増加、約７５％の増加～約５,０００％の増加、約７５％の増加～約４,０００％の増加、約７５％の増加～約３,０００％の増加、約７５％の増加～約２,０００％の増加、約７５％の増加～約１,０００％の増加、約７５％の増加～約５００％の増加、約７５％の増加～約４５０％の増加、約７５％の増加～約４００％の

増加、約７５％の増加～約３５０％の増加、約７５％の増加～約３００％の増加、約７５％の増加～約２５０％の増加、約７５％の増加～約２００％の増加、約７５％の増加～約１８０％の増加、約７５％の増加～約１６０％の増加、約７５％の増加～約１４０％の増加、約７５％の増加～約１２０％の増加、約７５％の増加～約１００％の増加、約７５％の増加～約９５％の増加、約７５％の増加～約９０％の増加、約７５％の増加～約８５％の増加、約７５％の増加～約８０％の増加、約８０％の増加～約１０,０００％の増加、約８０％の増加～約９,０００％の増加、約８０％の増加～約８,０００％の増加、約８０％の増加～約７,０００％の増加、約８０％の増加～約６,０００％の増加、約８０％の増

加～約５,０００％の増加、約８０％の増加～約４,０００％の増加、約８０％の増加～約３,０００％の増加、約８０％の増加～約２,０００％の増加、約８０％の増加～約１,０００％の増加、約８０％の増加～約５００％の増加、約８０％の増加～約４５０％の増加、約８０％の増加～約４００％の増加、約８０％の増加～約３５０％の増加、約８０％の増加～約３００％の増加、約８０％の増加～約２５０％の増加、約８０％の増加～約２００％の増加、約８０％の増加～約１８０％の増加、約８０％の増加～約１６０％の増加、約８０％の増加～約１４０％の増加、約８０％の増加～約１２０％の増加、約８０％の増加～約１００％の増加、約８０％の増加～約９５％の増加、約８０％の増加～約９０％の増加、約８０％の増加～約８５％の増加、約８５％の増加～約１０,０００％の増加、約８５％の増加～約９,０００％の増加、約８５％の増加～約８,０００％の増加、約８５％の増加～約７,０００％の増加、約８５％の増加～約６,０００％の増加、約８５％の増加～約５,０００％の増加、約８５％の増加～約４,０００％の増加、約８５％の増加～約３,０００％の増加、約８５％の増加～約２,０００％の増加、約８５％の増加～約１,０００％の増加、約８５％の増加～約５００％の増加、約８５％の増加～約４５０％の増加、約８５％の増加～約４００％の増加、約８５％の増加～約３５０％の増加、約８５％の増加～約３００％の増加、約８５％の増加～約２５０％の増加、約８５％の増加～約２００％の増加、約８５％の増加～約１８０％の増加、約８５％の増加～約１６０％の増加、約８５％の増加～約１４０％の増加、約８５％の増加～約１２０％の増加、約８５％の増加～約１００％の増加、約８５％の増加～約９５％の増加、約８５％の増加～約９０％の増加、約９０％の増加～約１０,０００％の増加、約９０％の増加～約９,０００％の増加、約９０％の増加～約８,０００％の増加、約９０％の増加～約７,０００％、約９０％の増加～約６,０００％の増加、約９０％の増加～約５,０００％の増加、約９０％の増加～約４,０００％の増加、約９０％の増加～約３,０００％の増加、約９０％の増加～約２,０００％の増加、約９０％の増加～約１,０００％の増加、約９０％の増加～約５００％の増加、約９０％の増加～約４５０％の増加、約９０％の増加～約４００％の増加、約９０％の増加～約３５０％の増加、約９０％の増加～約３００％の増加、約９０％の増加～約２５０％の増加、約９０％の増加～約２００％の増加、約９０％の増加～約１８０％の増加、約９０％の増加～約１６０％の増加、約９０％の増加～約１４０％の増加、約９０％の増加～約１２０％の増加、約９０％の増加～約１００％の増加、約９０％の増加～約９５％の増加、約９５％の増加～約１０,０００％の増加、約９５％の増加～約９,０００％の増加、約９５％の増加～約８,０００％の増加、約９５％の増加～約７,０００％の増加、約９５％の増加～約６,０００％の増加、約９５％の増加～約５,０００％の増加、約９５％の増加～約４,０００％の増加、約９５％の増加～約３,０００％の増加、約９５％の増加～約２,０００％の増加、約９５％の増加～約１,０００％の増加、約９５％の増加～約５００％の増加、約９５％の増加～約４５０％の増加、約９５％の増加～約４００％の増加、約９５％の増加～約３５０％の増加、約９５％の増加～約３００％の増加、約９５％の増加～約２５０％の増加、約９５％の増加～約２００％の増加、約９５％の増加～約１８０％の増加、約９５％の増加～約１６０％の増加、約９５％の増加～約１４０％の増加、約９５％の増加～約１２０％の増加、約９５％の増加～約１００％の増加、約１００％の増加～約１０,０００％の増加、約１００％の増加～約９,０００％の増加、約１００％の増加～約８,０００％の増加、約１００％の増加～約７,０００％の増加、約１００％の増加～約６,０００％の増加、約１００％の増加～約５,０００％の増加、約１００％の増加～約４,０００％の増加、約１００％の増加～約３,０００％の増加、約１００％の増加～約２,０００％の増加、約１００％の増加～約１,０００％の増加、約１００％の増加～約５００％の増加、約１００％の増加～約４５０％の増加、約１００％の増加～約４００％の増加、約１００％の増加～約３５０％の増加、約１００％の増加～約３００％の増加、約１００％の増加～約２５０％の増加、約１００％の増加～約２００％の増加、約１００％の増加～約１８０％の増加、約１００％の増加～約１６０％の増加、約１００％の増加～約１４０％の増加、約１００％の増加～約１２０％の増加、約１２０％の増加～約１０,０００％の増加、約１２０％の増加～約９,０００％の増加、約１２０％の増加～約

８,０００％の増加、約１２０％の増加～約７,０００％の増加、約１２０％の増加～約６,０００％の増加、約１２０％の増加～約５,０００％の増加、約１２０％の増加～約４,０００％の増加、約１２０％の増加～約３,０００％の増加、約１２０％の増加～約２,０００％の増加、約１２０％の増加～約１,０００％の増加、約１２０％の増加～約５００％の増加、約１２０％の増加～約４５０％の増加、約１２０％の増加～約４００％の増加、約１２０％の増加～約３５０％の増加、約１２０％の増加～約３００％の増加、約１２０％の増加～約２５０％の増加、約１２０％の増加～約２００％の増加、約１２０％の増加～約１８０％の増加、約１２０％の増加～約１６０％の増加、約１２０％の増加～約１４０％の増加、約１４０％の増加～約１０,０００％の増加、約１４０％の増加～約９,０００％の増加、約１４０％の増加～約８,０００％の増加、約１４０％の増加～約７,０００％の増加、約１４０％の増加～約６,０００％の増加、約１４０％の増加～約５,０００％の増加、約１４０％の増加～約４,０００％の増加、約１４０％の増加～約３,０００％の増加、約１４０％の増加～約２,０００％の増加、約１４０％の増加～約１,０００％の増加、約１４０％の増加～約５００％の増加、約１４０％の増加～約４５０％の増加、約１４０％の増加～約４００％の増加、約１４０％の増加～約３５０％の増加、約１４０％の増加～約３００％の増加、約１４０％の増加～約２５０％の増加、約１４０％の増加～約２００％の増加、約１４０％の増加～約１８０％の増加、約１４０％の増加～約１６０％の増加、約１６０％の増加～約１０,０００％の増加、約１６０％の増加～約９,０００％の増加、約１６０％の増加～約８,０００％の増加、約１６０％の増加～約７,０００％の増加、約１６０％の増加～約６,０００％の増加、約１６０％の増加～約５,０００％の増加、約１６０％の増加～約４,０００％の増加、約１６０％の増加～約３,０００％の増加、約１６０％の増加～約２,０００％の増加、約１６０％の増加～約１,０００％の増加、約１６０％の増加～約５００％の増加、約１６０％の増加～約４５０％の増加、約１６０％の増加～約４００％の増加、約１６０％の増加～約３５０％の増加、約１６０％の増加～約３００％の増加、約１６０％の増加～約２５０％の増加、約１６０％の増加～約２００％の増加、約１６０％の増加～約１８０％の増加、約１８０％の増加～約１０,０００％の増加、約１８０％の増加～約９,０００％の増加、約１８０％の増加～約８,０００％の増加、約１８０％の増加～約７,０００％の増加、約１８０％の増加～約６,０００％の増加、約１８０％の増加～約５,０００％の増加、約１８０％の増加～約４,０００％の増加、約１８０％の増加～約３,０００％の増加、約１８０％の増加～約２,０００％の増加、約１８０％の増加～約１,０００％の増加、約１８０％の増加～約５００％の増加、約１８０％の増加～約４５０％の増加、約１８０％の増加～約４００％の増加、約１８０％の増加～約３５０％の増加、約１８０％の増加～約３００％の増加、約１８０％の増加～約２５０％の増加、約１８０％の増加～約２００％の増加、約２００％の増加～約１０,０００％の増加、約２００％の増加～約９,０００％の増加、約２００％の増加～約８,０００％の増加、約２００％の増加～約７,０００％の増加、約２００％の増加～約６,０００％の増加、約２００％の増加～約５,０００％の増加、約２００％の増加～約４,０００％の増加、約２００％の増加～約３,０００％の増加、約２００％の増加～約２,０００％の増加、約２００％の増加～約１,０００％の増加、約２００％の増加～約５００％の増加、約２００％の増加～約４５０％の増加、約２００％の増加～約４００％の増加、約２００％の増加～約３５０％の増加、約２００％の増加～約３００％の増加、約２００％の増加～約２５０％の増加、約２５０％の増加～約１０,０００％の増加、約２５０％の増加～約９,０００％の増加、約２５０％の増加～約８,０００％の増加、約２５０％の増加～約７,０００％の増加、約２５０％の増加～約６,０００％の増加、約２５０％の増加～約５,０００％の増加、約２５０％の増加～約４,０００％の増加、約２５０％の増加～約３,０００％の増加、約２５０％の増加～約２,０００％の増加、約２５０％の増加～約１,０００％の増加、約２５０％の増加～約５００％の増加、約２５０％の増加～約４５０％の増加、約２５０％の増加～約４００％の増加、約２５０％の増加～約３５０％の増加、約２５０％の増加～約３００％の増加、約３００％の増加～約１０,０００％の増加、約３００％の増加～約９,０００％の増加、約３００％の増加～約８,０００％の増加、

約３００％の増加～約７,０００％の増加、約３００％の増加～約６,０００％の増加、約３００％の増加～約５,０００％の増加、約３００％の増加～約４,０００％の増加、約３００％の増加～約３,０００％の増加、約３００％の増加～約２,０００％の増加、約３００％の増加～約１,０００％の増加、約３００％の増加～約５００％の増加、約３００％の増加～約４５０％の増加、約３００％の増加～約４００％の増加、約３００％の増加～約３５０％の増加、約３５０％の増加～約１０,０００％の増加、約３５０％の増加～約９,０００％の増加、約３５０％の増加～約８,０００％の増加、約３５０％の増加～約７,０００％の増加、約３５０％の増加～約６,０００％の増加、約３５０％の増加～約５,０００％の増加、約３５０％の増加～約４,０００％の増加、約３５０％の増加～約３,０００％の増加、約３５０％の増加～約２,０００％の増加、約３５０％の増加～約１,０００％の増加、約３５０％の増加～約５００％の増加、約３５０％の増加～約４５０％の増加、約３５０％の増加～約４００％の増加、約４００％の増加～約１０,０００％の増加、約４００％の増加～約９,０００％の増加、約４００％の増加～約８,０００％の増加、約４００％の増加～約７,０００％の増加、約４００％の増加～約６,０００％の増加、約４００％の増加～約５,０００％の増加、約４００％の増加～約４,０００％の増加、約４００％の増加～約３,０００％の増加、約４００％の増加～約２,０００％の増加、約４００％の増加～約１,０００％の増加、約４００％の増加～約５００％の増加、約４００％の増加～約４５０％の増加、約４５０％の増加～約１０,０００％の増加、約４５０％の増加～約９,０００％の増加、約４５０％の増加～約８,０００％の増加、約４５０％の増加～約７,０００％の増加、約４５０％の増加～約６,０００％の増加、約４５０％の増加～約５,０００％の増加、

約４５０％の増加～約４,０００％の増加、約４５０％の増加～約３,０００％の増加、約４５０％の増加～約２,０００％の増加、約４５０％の増加～約１,０００％の増加、約４５０％の増加～約５００％の増加、約５００％の増加～約１０,０００％の増加、約５００％の増加～約９,０００％の増加、約５００％の増加～約８,０００％の増加、約５００％の増加～約７,０００％の増加、約５００％の増加～約６,０００％の増加、約５００％の増加～約５,０００％の増加、約５００％の増加～約４,０００％の増加、約５００％の増加～約３,０００％の増加、約５００％の増加～約２,０００％の増加、約５００％の増加～約１,０００％の増加、約１,０００％の増加～約１０,０００％の増加、約１,０００％の増加～約９,０００％の増加、約１,０００％の増加～約８,０００％の増加、約１,０００％の増加～約７,０００％の増加、約１,０００％の増加～約６,０００％の増加、約１,０００％の増加～約５,０００％の増加、約１,０００％の増加～約４,０００％の増加、約１,０００％の増加～約３,０００％の増加、約１,０００％の増加～約２,０００％の増加、約２,０００％の増加～約１０,０００％の増加、約２,０００％の増加～約９,０００％の増加、約２,０００％の増加～約８,０００％の増加、約２,０００％の増加～約７,０００％の増加、約２,０００％の増加～約６,０００％の増加、約２,０００％の増加～約５,０００％の増加、約２,０００％の増加～約４,０００％の増加、約２,０００％の増加～約３,０００％の増加、約３,０００％の増加～約１０,０００％の増加、約３,０００％の増加～約９,０００％の増加、約３,０００％の増加～約８,０００％の増加、約３,０００％の増加～約７,０００％の増加、約３,０００％の増加～約６,０００％の増加、約３,０００％の増加～約５,０００％の増加、約３,０００％の増加～約４,０００％の増加、約４,０００％の増加～約１０,０００％の増加、約４,０００％の増加～約９,０００％の増加、約４,０００％の増加～約８,０００％の増加、約４,０００％の増加～約７,０００％の増加、約４,０００％の増加～約６,０００％の増加、約４,０００％の増加～約５,０００％の増加、約５,０００％の増加～約１０,０００％の増加、約５,０００％の増加～約９,０００％の増加、約５,０００％の増加～約８,０００％の増加、約５,０００％の増加～約７,０００％の増加、約５,０００％の増加～約６,０００％の増加、約６,０００％の増加～約１０,０００％、約６,０００％の増加～約９,０００％、約６,０００％の増加～約８,０００％、約６,０００％の増加～約７,０００％、約７,０００％の増加～約１

０,０００％、約７,０００％の増加～約９,０００％、約７,０００％の増加～約８,０００％、約８,０００％の増加～約１０,０００％、約８,０００％の増加～約９,０００％、約９,０００％の増加～約１０,０００％）をもたらし得る
。
【０３５０】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体を含む組成物（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）は、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞における毒素放出の増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも０.１倍の増加、少なくとも０.２倍の増加、少なくとも０.３倍の増加、少なくとも０.４倍の増加、少なくとも０.５倍の増加、少なくとも０.６倍の増加、少なくとも０.７倍の増加、少なくとも０.８倍の増加、少なくとも０.９倍の増加、少なくとも１.０倍の増加、少なくとも１.２倍の増加、少なくとも１.４倍の増加、少なくとも１.５倍の増加、少なくとも１.６倍の増加、少なくとも１.８倍の増加、少なくとも２.０倍の増加、少なくとも２.２倍の増加、少なくとも２.４倍の増加、少なくとも２.５倍の増加、少なくとも２.６倍の増加、少なくとも２.８倍の増加、少なくとも３.０倍の増加、少なくとも３.５倍の増加、少なくとも４.０倍の増加、少なくとも４.５倍の増加、少なくとも５.０倍の増加、少なくとも５.５倍の増加、少なくとも６.０倍の増加、少なくとも６.５倍の増加、少なくとも７.０倍の増加、少なくとも７.５倍の増加、少なくとも８.０倍の増加、少なくとも８.５倍の増加、少なくとも９.０倍の増加、少なくとも９.５倍の増加、少なくとも１０倍の増加、少なくとも１５倍の増加、少なくとも２０倍の増加、少なくとも２５倍の増加、少なくとも３０倍の増加、少なくとも３５倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４５倍の増加、少なくとも５０倍の増加、少なくとも５５倍の増加、少なくとも６０倍の増加、少なくとも６５倍の増加、少なくとも７０倍の増加、少なくとも７５倍の増加、少なくとも８０倍の増加、少なくとも８５倍の増加、少なくとも９０倍の増加、少なくとも９５倍の増加、または少なくとも１００倍の増加、または約０.１倍の増加～約１００倍の増加、約０.１倍の増加～約９０倍の増加、約０.１倍の増加～約８０倍の増加、約０.１倍の増加～約７０倍の増加、約０.１倍の増加～約６０倍の増加、約０.１倍の増加～約５０倍の増加、約０.１倍の増加～約４０倍の増加、約０.１倍の増加～約３０倍の増加、約０.１倍の増加～約２０倍の増加、約０.１倍の増加～約１０倍の増加、約０.１倍の増加～約９.５倍の増加、約０.１倍の増加～約９.０倍の増加、約０.１倍の増加～約８.５倍の増加、約０.１倍の増加～約８.０倍の増加、約０.１倍の増加～約７.５倍の増加、約０.１倍の増加～約７.０倍の増加、約０.１倍の増加～約６.５倍の増加、約０.１倍の増加～６.０倍の増加、約０.１倍の増加～約５.５倍の増加、約０.１倍の増加～約５.０倍の増加、約０.１倍の増加～約４.５倍の増加、約０.１倍の増加～約４.０倍の増加、約０.１の増加～約３.５倍の増加、約０.１倍の増加～約３.０倍の増加、約０.１倍の増加～約２.８倍の増加、約０.１倍の増加～約２.６倍の増加、約０.１倍の増加～約２.５倍の増加、約０.１倍の増加～約２.４倍の増加、約０.１倍の増加～約２.２倍の増加、約０.１倍の増加～約２.０倍の増加、約０.１倍の増加～約１.８倍の増加、約０.１倍の増加～約１.６倍の増加、約０.１倍の増加～約１.５倍の増加、約０.１倍の増加～約１.４倍の増加、約０.１倍の増加～約１.２倍の増加、約０.１倍の増加～約１.０倍の増加、約０.１倍の増加～約０.９倍の増加、約０.１倍の増加～約０.８倍の増加、約０.１倍の増加～約０.７倍の増加、約０.１倍の増加～約０.６倍の増加、約０.１倍の増加～約０.５倍の増加、約０.１倍の増加～約０.４倍の増加、約０.１倍の増加～約０.３倍の増加、約０.２倍の増加～約１００倍の増加、約０.２倍の増加～約９０倍の増加、約０.２倍の増加～約８０倍の増加、約０.２倍の増加～約７０倍の増加、約０.２倍の増加～約６０倍の増加、約０.２倍の増加～約５０倍の増加、約０.２倍の増加～約４０倍の増加、約０.２倍の増加～約３０倍の増加、約０.２倍の増加～約２０倍の増加、約０.２倍の増加～約１０倍の増加、約０.２倍の増加～約９.５倍の増加、約０.２倍の増加～約９.０倍の増加、約０.２倍の増加～約８.

５倍の増加、約０．２倍の増加～約８．０倍の増加、約０．２倍の増加～約７．５倍の増加、約０．２倍の増加～約７．０倍の増加、約０．２倍の増加～約６．５倍の増加、約０．２倍の増加～６．０倍の増加、約０．２倍の増加～約５．５倍の増加、約０．２倍の増加～約５．０倍の増加、約０．２倍の増加～約４．５倍の増加、約０．２倍の増加～約４．０倍の増加、約０．２倍の増加～約３．５倍の増加、約０．２倍の増加～約３．０倍の増加、約０．２倍の増加～約２．８倍の増加、約０．２倍の増加～約２．６倍の増加、約０．２倍の増加～約２．５倍の増加、約０．２倍の増加～約２．４倍の増加、約０．２倍の増加～約２．２倍の増加、約０．２倍の増加～約２．０倍の増加、約０．２倍の増加～約１．８倍の増加、約０．２倍の増加～約１．６倍の増加、約０．２倍の増加～約１．５倍の増加、約０．２倍の増加～約１．４倍の増加、約０．２倍～約１．２倍の増加、約０．２倍の増加～約１．０倍の増加、約０．２倍～約０．９倍の増加、約０．２倍の増加～約０．８倍の増加、約０．２倍～約０．７倍の増加、約０．２倍の増加～約０．６倍の増加、約０．２倍～約０．５倍の増加、約０．２倍の増加～約０．４倍の増加、約０．３倍の増加～約１００倍の増加、約０．３倍の増加～約９０倍の増加、約０．３倍の増加～約８０倍の増加、約０．３倍の増加～約７０倍の増加、約０．３倍の増加～約６０倍の増加、約０．３倍の増加～約５０倍の増加、約０．３倍の増加～約４０倍の増加、約０．３倍の増加～約３０倍の増加、約０．３倍の増加～約２０倍の増加、約０．３倍の増加～約１０倍の増加、約０．３倍の増加～約９．５倍の増加、約０．３倍の増加～約９．０倍の増加、約０．３倍の増加～約８．５倍の増加、約０．３倍の増加～約８．０倍の増加、約０．３倍の増加～約７．５倍の増加、約０．３倍の増加～約７．０倍の増加、約０．３倍の増加～約６．５倍の増加、約０．３倍の増加～約６．０倍の増加、約０．３倍の増加～約５．５倍の増加、約０．３倍の増加～約５．０倍の増加、約０．３倍の増加～約４．５倍の増加、約０．３倍の増加～約４．０倍の増加、約０．３倍の増加～約３．５倍の増加、約０．３倍の増加～約３．０倍の増加、約０．３倍の増加～約２．８倍の増加、約０．３倍の増加～約２．６倍の増加、約０．３倍の増加～約２．５倍の増加、約０．３倍の増加～約２．４倍の増加、約０．３倍の増加～約２．２倍の増加、約０．３倍の増加～約２．０倍の増加、約０．３倍の増加～約１．８倍の増加、約０．３倍の増加～約１．６倍の増加、約０．３倍の増加～約１．５倍の増加、約０．３倍の増加～約１．４倍の増加、約０．３倍の増加～約１．２倍の増加、約０．３倍の増加～約１．０倍の増加、約０．３倍の増加～約０．９倍の増加、約０．３倍の増加～約０．８倍の増加、約０．３倍の増加～約０．７倍の増加、約０．３倍の増加～約０．６倍の増加、約０．３倍の増加～約０．５倍の増加、約０．４倍の増加～約１００倍の増加、約０．４倍の増加～約９０倍の増加、約０．４倍の増加～約８０倍の増加、約０．４倍の増加～約７０倍の増加、約０．４倍の増加～約６０倍の増加、約０．４倍の増加～約５０倍の増加、約０．４倍の増加～約４０倍の増加、約０．４倍の増加～約３０倍の増加、約０．４倍の増加～約２０倍の増加、約０．４倍の増加～約１０倍の増加、約０．４倍の増加～約９．５倍の増加、約０．４倍の増加～約９．０倍の増加、約０．４倍の増加～約８．５倍の増加、約０．４倍の増加～約８．０倍の増加、約０．４倍の増加～約７．５倍の増加、約０．４倍の増加～約７．０倍の増加、約０．４倍の増加～約６．５倍の増加、約０．４倍の増加～約６．０倍の増加、約０．４倍の増加～約５．５倍の増加、約０．４倍の増加～約５．０倍の増加、約０．４倍の増加～約４．５倍の増加、約０．４倍の増加～約４．０倍の増加、約０．４倍の増加～約３．５倍の増加、約０．４倍の増加～約３．０倍の増加、約０．４倍の増加～約２．８倍の増加、約０．４倍の増加～約２．６倍の増加、約０．４倍の増加～約２．５倍の増加、約０．４倍の増加～約２．４倍の増加、約０．４倍の増加～約２．２倍の増加、約０．４倍の増加～約２．０倍の増加、約０．４倍の増加～約１．８倍の増加、約０．４倍の増加～約１．６倍の増加、約０．４倍の増加～約１．５倍の増加、約０．４倍の増加～約１．４倍の増加、約０．４倍の増加～約１．２倍の増加、約０．４倍の増加～約１．０倍の増加、約０．４倍の増加～約０．９倍の増加、約０．４倍の増加～約０．８倍の増加、約０．４倍の増加～約０．７倍の増加、約０．４倍の増加～約０．６倍の増加、約０．５倍～約１００倍の増加、約０．５倍～約９０倍の増加、約０．５倍～約８０倍の増加、約０．５倍～約７０倍の増加、約０．５倍の増加～約６０倍の増加、約０．５倍の増加～約５０倍の増加、約０．５倍の増加～約４０倍の増加、約０．５倍の増加～約３０倍の増加、約０．５倍の増加～約２０倍の増加、約０．５倍の増加～約１０倍の増加、約

０．５倍の増加～約９．５倍の増加、約０．５倍の増加～約９．０倍の増加、約０．５倍の増加～約８．５倍の増加、約０．５倍の増加～約８．０倍の増加、約０．５倍の増加～約７．５倍の増加、約０．５倍の増加～約７．０倍の増加、約０．５倍の増加～約６．５倍の増加、約０．５倍の増加～約６．０倍の増加、約０．５倍の増加～約５．５倍の増加、約０．５倍の増加～約５．０倍の増加、約０．５倍の増加～約４．５倍の増加、約０．５倍の増加～約４．０倍の増加、約０．５倍の増加～約３．５倍の増加、約０．５倍の増加～約３．０倍の増加、約０．５倍の増加～約２．８倍の増加、約０．５倍の増加～約２．６倍の増加、約０．５倍の増加～約２．５倍の増加、約０．５倍の増加～約２．４倍の増加、約０．５倍の増加～約２．２倍の増加、約０．５倍の増加～約２．０倍の増加、約０．５倍の増加～約１．８倍の増加、約０．５倍の増加～約１．６倍の増加、約０．５倍の増加～約１．５倍の増加、約０．５倍の増加～約１．４倍の増加、約０．５倍の増加～約１．２倍の増加、約０．５倍の増加～約１．０倍の増加、約０．５倍の増加～約０．９倍の増加、約０．５倍の増加～約０．８倍の増加、約０．５倍の増加～約０．７倍の増加、約０．６倍の増加～約１００倍の増加、約０．６倍の増加～約９０倍の増加、約０．６倍の増加～約８０倍の増加、約０．６倍の増加～約７０倍の増加、約０．６倍の増加～約６０倍の増加、約０．６倍の増加～約５０倍の増加、約０．６倍の増加～約４０倍の増加、約０．６倍の増加～約３０倍の増加、約０．６倍の増加～約２０倍の増加、約０．６倍の増加～約１０倍の増加、約０．６倍の増加～約９．５倍の増加、約０．６倍の増加～約９．０倍の増加、約０．６倍の増加～約８．５倍の増加、約０．６倍の増加～約８．０倍の増加、約０．６倍の増加～約７．５倍の増加、約０．６倍の増加～約７．０倍、約０．６倍の増加～約６．５倍、約０．６倍の増加～約６．０倍、約０．６倍の増加～約５．５倍、約０．６倍の増加～約５．０倍、約０．６倍の増加～約４．５倍、約０．６倍の増加～約４．０倍、約０．６倍の増加～約３．５倍、約０．６倍の増加～約３．０倍、約０．６倍の増加～約２．８倍の増加、約０．６倍の増加～約２．６倍の増加、約０．６倍の増加～約２．５倍の増加、約０．６倍の増加～約２．４倍の増加、約０．６倍の増加～約２．２倍の増加、約０．６倍の増加～約２．０倍の増加、約０．６倍の増加～約１．８倍の増加、約０．６倍の増加～約１．６倍の増加、約０．６倍の増加～約１．５倍の増加、約０．６倍の増加～約１．４倍の増加、約０．６倍の増加～約１．２倍の増加、約０．６倍の増加～約１．０倍の増加、約０．６倍の増加～約０．９倍の増加、約０．６倍の増加～約０．８倍の増加、約０．７倍の増加～約１００倍の増加、約０．７倍の増加～約９０倍の増加、約０．７倍の増加～約８０倍の増加、約０．７倍の増加～約７０倍の増加、約０．７倍の増加～約６０倍の増加、約０．７倍の増加～約５０倍の増加、約０．７倍の増加～約４０倍の増加、約０．７倍の増加～約３０倍の増加、約０．７倍の増加～約２０倍の増加、約０．７倍の増加～約１０倍の増加、約０．７倍の増加～約９．５倍の増加、約０．７倍の増加～約９．０倍の増加、約０．７倍の

増加～約８．５倍の増加、約０．７倍の増加～約８．０倍の増加、約０．７倍の増加～約７．５倍の増加、約０．７倍の増加～約７．０倍の増加、約０．７倍の増加～約６．５倍の増加、約０．７倍の増加～約６．０倍の増加、約０．７倍の増加～約５．５倍の増加、約０．７倍の増加～約５．０倍の増加、約０．７倍の増加～約４．５倍の増加、約０．７倍の増加～約４．０倍の増加、約０．７倍の増加～約３．５倍の増加、約０．７倍の増加～約３．０倍の増加、約０．７倍の増加～約２．８倍の増加、約０．７倍の増加～約２．６倍の増加、約０．７倍の増加～約２．５倍の増加、約０．７倍の増加～約２．４倍の増加、約０．７倍の増加～約２．２倍の増加、約０．７倍の増加～約２．０倍の増加、約０．７倍の増加～約１．８倍の増加、約０．７倍の増加～約１．６倍の増加、約０．７倍の増加～約１．５倍の増加、約０．７倍の増加～約１．４倍の増加、約０．７倍の増加～約１．２倍の増加、約０．７倍の増加～約１．０倍の増加、約０．７倍の増加～約０．９倍の増加、約０．８倍の増加～約１００倍の増加、約０．８倍の増加～約９０倍の増加、約０．８倍の増加～約８０倍の増加、約０．８倍の増加～約７０倍の増加、約０．８倍の増加～約６０倍の増加、約０．８倍の増加～約５０倍の増加、約０．８倍の増加～約４０倍の増加、約０．８倍の増加～約３０倍の増加、約０．８倍の増加～約２０倍の増加、約０．８倍の増加～約１０倍の増加、約０．８倍の増加～約９．５倍の増加、約０．８倍の増加～約９．０倍の増加、約０．８倍の増加～約８．５倍の増加、約０．８倍の増

加～約８．０倍の増加、約０．８倍の増加～約７．５倍の増加、約０．８倍の増加～約７．０倍の増加、約０．８倍の増加～約６．５倍の増加、約０．８倍の増加～約６．０倍の増加、約０．８倍の増加～約５．５倍の増加、約０．８倍の増加～約５．０倍の増加、約０．８倍の増加～約４．５倍の増加、約０．８倍の増加～約４．０倍の増加、約０．８倍の増加～約３．５倍の増加、約０．８倍の増加～約３．０倍の増加、約０．８倍の増加～約２．８倍の増加、約０．８倍の増加～約２．６倍の増加、約０．８倍の増加～約２．５倍の増加、約０．８倍の増加～約２．４倍の増加、約０．８倍の増加～約２．２倍の増加、約０．８倍の増加～約２．０倍の増加、約０．８倍の増加～約１．８倍の増加、約０．８倍の増加～約１．６倍の増加、約０．８倍の増加～約１．５倍の増加、約０．８倍の増加～約１．４倍の増加、約０．８倍の増加～約１．２倍の増加、約０．８倍の増加～約１．０倍の増加、約１．０倍の増加～約１００倍の増加、約１．０倍の増加～約９０倍の増加、約１．０倍の増加～約８０倍の増加、約１．０倍の増加～約７０倍の増加、約１．０倍の増加～約６０倍の増加、約１．０倍の増加～約５０倍の増加、約１．０倍の増加～約４０倍の増加、約１．０倍の増加～約３０倍の増加、約１．０倍の増加～約２０倍の増加、約１．０倍の増加～約１０倍の増加、約１．０倍の増加～約９．５倍の増加、約１．０倍の増加～約９．０倍の増加、約１．０倍の増加～約８．５倍の増加、約１．０倍の増加～約８．０倍の増加、約１．０倍の増加～約７．５倍の増加、約１．０倍の増加～約７．０倍の増加、約１．０倍の増加～約６．５倍の増加、約１．０倍の増加～約６．０倍の増加、約１．０倍の増加～約５．５倍の増加、約１．０倍の増加～約５．０倍の増加、約１．０倍の増加～約４．５倍の増加、約１．０倍の増加～約４．０倍の増加、約１．０倍の増加～約３．５倍の増加、約１．０倍の増加～約３．０倍の増加、約１．０倍の増加～約２．８倍の増加、約１．０倍の増加～約２．６倍の増加、約１．０倍の増加～約２．５倍の増加、約１．０倍の増加～約２．４倍の増加、約１．０倍の増加～約２．２倍の増加、約１．０倍の増加～約２．０倍の増加、約１．０倍の増加～約１．８倍の増加、約１．０倍の増加～約１．６倍の増加、約１．０倍の増加～約１．５倍の増加、約１．０倍の増加～約１．４倍の増加、約１．０倍の増加～約１．２倍の増加、約１．２倍の増加～約１００倍の増加、約１．２倍の増加～約９０倍の増加、約１．２倍の増加～約８０倍の増加、約１．２倍の増加～約７０倍の増加、約１．２倍の増加～約６０倍の増加、約１．２倍の増加～約５０倍の増加、約１．２倍の増加～約４０倍の増加、約１．２倍の増加～約３０倍の増加、約１．２倍の増加～約２０倍の増加、約１．２倍の増加～約１０倍の増加、約１．２倍の増加～約９．５倍の増加、約１．２倍の増加～約９．０倍の増加、約１．２倍の増加～約８．５倍の増加、約１．２倍の増加～約８．０倍の増加、約１．２倍の増加～約７．５倍の増加、約１．２倍の増加～約７．０倍、約１．２倍の増加～約６．５倍の増加、約１．２倍の増加～約６．０倍の増加、約１．２倍の増加～約５．５倍の増加、約１．２倍の増加～約５．０倍の増加、約１．２倍の増加～約４．５倍の増加、約１．２倍の増加～約４．０倍の増加、約１．２倍の増加～約３．５倍の増加、約１．２倍の増加～約３．０倍の増加、約１．２倍の増加～約２．８倍の増加、約１．２倍の増加～約２．６倍の増加、約１．２倍の増加～約２．５倍の増加、約１．２倍の増加～約２．４倍の増加、約１．２倍の増加～約２．２倍の増加、約１．２倍の増加～約２．０倍の増加、約１．２倍の増加～約１．８倍の増加、約１．２倍の増加～約１．６倍の増加、約１．２倍の増加～約１．５倍の増加、約１．２倍の増加～約１．４倍の増加、約１．４倍の増加～約１００倍の増加、約１．４倍の増加～約９０倍の増加、約１．４倍の増加～約８０倍の増加、約１．４倍の増加～約７０倍の増加、約１．４倍の増加～約６０倍の増加、約１．４倍の増加～約５０倍の増加、約１．４倍の増加～約４０倍の増加、約１．４倍の増加～約３０倍の増加、約１．４倍の増加～約２０倍の増加、約１．４倍の増加～約１０倍の増加、約１．４倍の増加～約９．５倍の増加、約１．４倍の増加～約９．０倍の増加、約１．４倍の増加～約８．５倍の増加、約１．４倍の増加～約８．０倍の増加、約１．４倍の増加～約７．５倍の増加、約１．４倍の増加～約７．０倍の増加、約１．４倍の増加～約６．５倍の増加、約１．４倍の増加～約６．０倍の増加、約１．４倍の増加～約５．５倍の増加、約１．４倍の増加～約５．０倍の増加、約１．４倍の増加～約４．５倍の増加、約１．４倍の増加～約４．０倍の増加、約１．４倍の増加～約３．５倍の増加、約１．４倍の増加～約３．０倍の増加、約１．４倍の増加～約２．８倍の増加、約１．４倍の増加～約２．６倍の増加、約１．４倍の増加～約２．５の増加、約１．４倍の増加～

約２．４倍の増加、約１．４倍の増加～約２．２倍の増加、約１．４倍の増加～約２．０倍の増加、約１．４倍の増加～約１．８倍の増加、約１．４倍の増加～約１．６倍の増加、約１．６倍の増加～約１０倍の増加、約１．６倍の増加～約１００倍の増加、約１．６倍の増加～約９０倍の増加、約１．６倍の増加～約８０倍の増加、約１．６倍の増加～約７０倍の増加、約１．６倍の増加～約６０倍の増加、約１．６倍の増加～約５０倍の増加、約１．６倍の増加～約４０倍の増加、約１．６倍の増加～約３０倍の増加、約１．６倍の増加～約２０倍の増加、約１．６倍の増加～約９．５倍の増加、約１．６倍の増加～約９．０倍の増加、約１．６倍の増加～約８．５倍の増加、約１．６倍の増加～約８．０倍の増加、約１．６倍の増加～約７．５倍の増加、約１．６倍の増加～約７．０倍、約１．６倍の増加～約６．５倍の増加、約１．６倍の増加～約６．０倍の増加、約１．６倍の増加～約５．５倍の増加、約１．６倍の増加～約５．０倍の増加、約１．６倍の増加～約４．５倍の増加、約１．６倍の増加～約４．０倍の増加、約１．６倍の増加～約３．５倍の増加、約１．６倍の増加～約３．０倍の増加、約１．６倍の増加～約２．８倍の増加、約１．６倍の増加～約２．６倍の増加、約１．６倍の増加～約２．５倍の増加、約１．６倍の増加～約２．４倍の増加、約１．６倍の増加～約２．２倍の増加、約１．６倍の増加～約２．０倍の増加、約１．６倍の増加～約１．８倍の増加、約１．８倍の増加～約１００倍の増加、約１．８倍の増加～約９０倍の増加、約１．８倍の増加～約８０倍の増加、約１．８倍の増加～約７０倍の増加、約１．８倍の増加～約６０倍の増加、約１．８倍の増加～約５０倍の増加、約１．８倍の増加～約４０倍の増加、約１．８倍の増加～約３０倍の増加、約１．８倍の増加～約２０倍の増加、約１．８倍の増加～約１０倍の増加、約１．８倍の増加～約９．５倍の増加、約１．８倍の増加～約９．０倍の増加、約１．８倍の増加～約８．５倍の増加、約１．８倍の増加～約８．０倍の増加、約１．８倍の増加～約７．５倍の増加、約１．８倍の増加～約７．０倍、約１．８倍の増加～約６．５倍の増加、約１．８倍の増加～約６．０倍の増加、約１．８倍の増加～約５．５倍の増加、約１．８倍の増加～約５．０倍の増加、約１．８倍の増加～約４．５倍の増加、約１．８倍の増加～約４．０倍の増加、約１．８倍の増加～約３．５倍の増加、約１．８倍の増加～約３．０倍の増加、約１．８倍の増加～約２．８倍の増加、約１．８倍の増加～約２．６倍の増加、約１．８倍の増加～約２．５倍の増加、約１．８倍の増加～約２．４倍の増加、約１．８倍の増加～約２．２倍の増加、約１．８倍の増加～約２．０倍の増加、約２．０倍の増加～約１００倍の増加、約２．０倍の増加～約９０倍の増加、約２．０倍の増加～約８０倍の増加、約２．０倍の増加～約７０倍の増加、約２．０倍の増加～約６０倍の増加、約２．０倍の増加～約５０倍の増加、約２．０倍の増加～約４０倍の増加、約２．０倍の増加～約３０倍の増加、約２．０倍の増加～約２０倍の増加、約２．０倍の増加～約１０倍の増加、約２．０倍の増加～約９．５倍の増加、約２．０倍の増加～約９．０倍の増加、約２．０倍の増加～約８．５倍の増加、約２．０倍の増加～約８．０倍の増加、約２．０倍の増加～約７．５倍の増加、約２．０倍の増加～約７．０倍の増加、約２．０倍の増加～約６．５倍の増加、約２．０倍の増加～約６．０倍の増加、約２．０倍の増加～約５．５倍の増加、約２．０倍の増加～約５．０倍の増加、約２．０倍の増加～約４．５倍の増加、約２．０倍の増加～約４．０倍の増加、約２．０倍の増加～約３．５倍の増加、約２．０倍の増加～約３．０倍の増加、約２．０倍の増加～約２．８倍の増加、約２．０倍の増加～約２．６倍の増加、約２．０倍の増加～約２．５倍の増加、約２．０倍の増加～約２．４倍の増加、約２．０倍の増加～約２．２倍の増加、約２．２倍の増加～約１００倍の増加、約２．２倍の増加～約９０倍の増加、約２．２倍の増加～約８０倍の増加、約２．２倍の増加～約７０倍の増加、約２．２倍の増加～約６０倍の増加、約２．２倍の増加～約５０倍の増加、約２．２倍の増加～約４０倍の増加、約２．２倍の増加～約３０倍の増加、約２．２倍の増加～約２０倍の増加、約２．２倍の増加～約１０倍の増加、約２．２倍の増加～約９．５倍の増加、約２．２倍の増加～約９．０倍の増加、約２．２倍の増加～約８．５倍の増加、約２．２倍の増加～約８．０倍の増加、約２．２倍の増加～約７．５倍の増加、約２．２倍の増加～約７．０倍の増加、約２．２倍の増加～約６．５倍の増加、約２．２倍の増加～約６．０倍の増加、約２．２倍の増加～約５．５倍の増加、約２．２倍の増加～約５．０倍の増加、約２．２倍の増加～約４．５倍の増加、約２．２倍の増加～約４．０倍の増加、約２．２倍の増加～約３．５倍の増加、約２．２倍の増加～約３．０倍の増加、約２．２倍の増加～約２．８倍の増加

、約２．２倍の増加～約２．６倍の増加、約２．２倍の増加～約２．５倍の増加、約２．２倍の増加～約２．４倍の増加、約２．４倍の増加～約１００倍の増加、約２．４倍の増加～約９０倍の増加、約２．４倍の増加～約８０倍の増加、約２．４倍の増加～約７０倍の増加、約２．４倍の増加～約６０倍の増加、約２．４倍の増加～約５０倍の増加、約２．４倍の増加～約４０倍の増加、約２．４倍の増加～約３０倍の増加、約２．４倍の増加～約２０倍の増加、約２．４倍の増加～約１０倍の増加、約２．４倍の増加～約９．５倍の増加、約２．４倍の増加～約９．０倍の増加、約２．４倍の増加～約８．５倍の増加、約２．４倍の増加～約８．０倍の増加、約２．４倍の増加～約７．５倍の増加、約２．４倍の増加～約７．０倍の増加、約２．４倍の増加～約６．５倍の増加、約２．４倍の増加～約６．０倍の増加、約２．４倍の増加～約５．５倍の増加、約２．４倍の増加～約５．０倍の増加、約２．４倍の増加～約４．５倍の増加、約２．４倍の増加～約４．０倍の増加、約２．４倍の増加～約３．５倍の増加、約２．４倍の増加～約３．０倍の増加、約２．４

倍の増加～約２．８倍の増加、約２．４倍の増加～約２．６倍の増加、約２．６倍の増加～約１００倍の増加、約２．６倍の増加～約９０倍の増加、約２．６倍の増加～約８０倍の増加、約２．６倍の増加～約７０倍の増加、約２．６倍の増加～約６０倍の増加、約２．６倍の増加～約５０倍の増加、約２．６倍の増加～約４０倍の増加、約２．６倍の増加～約３０倍の増加、約２．６倍の増加～約２０倍の増加、約２．６倍の増加～約１０倍の増加、約２．６倍の増加～約９．５倍の増加、約２．６倍の増加～約９．０倍の増加、約２．６倍の増加～約８．５倍の増加、約２．６倍の増加～約８．０倍の増加、約２．６倍の増加～約７．５倍の増加、約２．６倍の増加～約７．０倍の増加、約２．６倍の増加～約６．５倍の増加、約２．６倍の増加～約６．０倍の増加、約２．６倍の増加～約５．５倍の増加、約２．６倍の増加～約５．０倍の増加、約２．６倍の増加～約４．５倍の増加、約２．６倍の増加～約４．０倍増加、約２．６倍の増加～約３．５倍の増加、約２．６倍の増加～約３．０倍の増加、約２．６倍の増加～約２．８倍の増加、約２．８倍の増加～約１００倍の増加、約２．８倍の増加～約９０倍の増加、約２．８倍の増加～約８０倍の増加、約２．８倍の増加～約７０倍の増加、約２．８倍の増加～約６０倍の増加、約２．８倍の増加～約５０倍の増加、約２．８倍の増加～約４０倍の増加、約２．８倍の増加～約３０倍の増加、約２．８倍の増加～約２０倍の増加、約２．８倍の増加～約１０倍の増加、約２．８倍の増加～約９．５倍の増加、約２．８倍の増加～約９．０倍の増加、約２．８倍の増加～約８．５倍の増加、約２．８倍の増加～約８．０倍の増加、約２．８倍の増加～約７．５倍の増加、約２．８倍の増加～約７．０倍の増加、約２．８倍の増加～約６．５倍の増加、約２．８倍の増加～約６．０倍の増加、約２．８倍の増加～約５．５倍の増加、約２．８倍の増加～約５．０倍の増加、約２．８倍の増加～約４．５倍の増加、約２．８倍の増加～約４．０倍の増加、約２．８倍の増加～約３．５倍の増加、約２．８倍の増加～約３．０倍の増加、約３．０倍の増加～約１００倍の増加、約３．０倍の増加～約９０倍の増加、約３．０倍の増加～約８０倍の増加、約３．０倍の増加～約７０倍の増加、約３．０倍の増加～約６０倍の増加、約３．０倍の増加～約５０倍の増加、約３．０倍の増加～約４０倍の増加、約３．０倍の増加～約３０倍の増加、約３．０倍の増加～約２０倍の増加、約３．０倍の増加～約１０倍の増加、約３．０倍の増加～約９．５倍の増加、約３．０倍の増加～約９．０倍の増加、約３．０倍の増加～約８．５倍の増加、約３．０倍の増加～約８．０倍の増加、約３．０倍の増加～約７．５倍の増加、約３．０倍の増加～約７．０倍の増加、約３．０倍の増加～約６．５倍の増加、約３．０倍の増加～約６．０倍の増加、約３．０倍の増加～約５．５倍の増加、約３．０倍の増加～約５．０倍の増加、約３．０倍の増加～約４．５倍の増加、約３．０倍の増加～約４．０倍の増加、約３．０倍の増加～約３．５倍の増加、約３．５倍の増加～約１００倍の増加、約３．５倍の増加～約９０倍の増加、約３．５倍の増加～約８０倍の増加、約３．５倍の増加～約７０倍の増加、約３．５倍の増加～約６０倍の増加、約３．５倍の増加～約５０倍の増加、約３．５倍の増加～約４０倍の増加、約３．５倍の増加～約３０倍の増加、約３．５倍の増加～約２０倍の増加、約３．５倍の増加～約１０倍の増加、約３．５倍の増加～約９．５倍の増加、約３．５倍の増加～約９．０倍の増加、約３．５倍の増加～約８．５倍の増加、約３．５倍の増加～約８．０倍の増加、約３．５倍の増

加～約７．５倍の増加、約３．５倍の増加～約７．０倍の増加、約３．５倍の増加～約６．５倍の増加、約３．５倍の増加～約６．０倍の増加、約３．５倍の増加～約５．５倍の増加、約３．５倍の増加～約５．０倍の増加、約３．５倍の増加～約４．５倍の増加、約３．５倍の増加～約４．０倍の増加、約４．０倍の増加～約１００倍の増加、約４．０倍の増加～約９０倍の増加、約４．０倍の増加～約８０倍の増加、約４．０倍の増加～約７０倍の増加、約４．０倍の増加～約６０倍の増加、約４．０倍の増加～約５０倍の増加、約４．０倍の増加～約４０倍の増加、約４．０倍の増加～約３０倍の増加、約４．０倍の増加～約２０倍の増加、約４．０倍の増加～約１０倍の増加、約４．０倍の増加～約９．５倍の増加、約４．０倍の増加～約９．０倍の増加、約４．０倍の増加～約８．５倍の増加、約４．０倍の増加～約８．０倍の増加、約４．０倍の増加～約７．５倍の増加、約４．０倍の増加～約７．０倍の増加、約４．０倍の増加～約６．５倍の増加、約４．０倍の増加～約６．０倍の増加、約４．０倍の増加～約５．５倍の増加、約４．０倍の増加～約５．０倍の増加、約４．０倍の増加～約４．５倍の増加、約４．５倍の増加～約１００倍の増加、約４．５倍の増加～約９０倍の増加、約４．５倍の増加～約８０倍の増加、約４．５倍の増加～約７０倍の増加、約４．５倍の増加～約６０倍の増加、約４．５倍の増加～約５０倍の増加、約４．５倍の増加～約４０倍の増加、約４．５倍の増加～約３０倍の増加、約４．５倍の増加～約２０倍の増加、約４．５倍の増加～約１０倍の増加、約４．５倍の増加～約９．５倍の増加、約４．５倍の増加～約９．０倍の増加、約４．５倍の増加～約８．５倍の増加、約４．５倍の増加～約８．０倍の増加、約４．５倍の増加～約７．５倍の増加、約４．５倍の増加～約７．０倍の増加、約４．５倍の増加～約６．５倍の増加、約４．５倍の増加～約６．０倍の増加、約４．５倍の増加～約５．５倍の増加、約４．５倍の増加～約５．０倍の増加、約５．０倍の増加～約１００倍の増加、約５．０倍の増加～約９０倍の増加、約５．０倍の増加～約８０倍の増加、約５．０倍の増加～約７０倍の増加、約５．０倍の増加～約６０倍の増加、約５．０倍の増加～約５０倍の増加、約５．０倍の増加～約４０倍の増加、約５．０倍の増加～約３０倍の増加、約５．０倍の増加～約２０倍の増加、約５．０倍の増加～約１０倍の増加、約５．０倍の増加～約９．５倍の増加、約５．０倍の増加～約９．０倍の増加、約５．０倍の増加～約８．５倍の増加、約５．０倍の増加～約８．０倍の増加、約５．０倍の増加～約７．５倍の増加、約５．０倍の増加～約７．０倍の増加、約５．０倍の増加～約６．５倍の増加、約５．０倍の増加～約６．０倍の増加、約５．０倍の増加～約５．５倍の増加、約５．５倍の増加～約１００倍の増加、約５．５倍の増加～約９０倍の増加、約５．５倍の増加～約８０倍の増加、約５．５倍の増加～約７０倍の増加、約５．５倍の増加～約６０倍の増加、約５．５倍の増加～約５０倍の増加、約５．５倍の増加～約４０倍の増加、約５．５倍の増加～約３０倍の増加、約５．５倍の増加～約２０倍の増加、約５．５倍の増加～約１０倍の増加、約５．５倍の増加～約９．５倍の増加、約５．５倍の増加～約９．０倍の増加、約５．５倍の増加～約８．５倍の増加、約５．５倍の増加～約８．０倍の増加、約５．５倍の増加～約７．５倍の増加、約５．５倍の増加～約７．０倍の増加、約５．５倍の増加～約６．５倍の増加、約５．５倍の増加～約６．０倍の増加、約６．０倍の増加～約１００倍の増加、約６．０倍の増加～約９０倍の増加、約６．０倍の増加～約８０倍の増加、約６．０倍の増加～約７０倍の増加、約６．０倍の増加～約６０倍の増加、約６．０倍の増加～約５０倍の増加、約６．０倍の増加～約４０倍の増加、約６．０倍の増加～約３０倍の増加、約６．０倍の増加～約２０倍の増加、約６．０倍の増加～約１０倍の増加、約６．０倍の増加～約９．５倍の増加、約６．０倍の増加～約９．０倍の増加、約６．０倍の増加～約８．５倍の増加、約６．０倍の増加～約８．０倍の増加、約６．０の増加～約７．５倍の増加、約６．０倍の増加～約７．０倍の増加、約６．０倍の増加～約６．５倍の増加、約６．５倍の増加～約１００倍の増加、約６．５倍の増加～約９０倍の増加、約６．５倍の増加～約８０倍の増加、約６．５倍の増加～約７０倍の増加、約６．５倍の増加～約６０倍の増加、約６．５倍の増加～約５０倍の増加、約６．５倍の増加～約４０倍の増加、約６．５倍の増加～約３０倍の増加、約６．５倍の増加～約２０倍の増加、約６．５倍の増加～約１０倍の増加、約６．５倍の増加～約９．５倍の増加、約６．５倍の増加～約９．０倍の増加、約６．５倍の増加～約８．５倍の増加、約６．５倍の増加～約８．０倍の増加、約６．５倍の増加～約７．５倍の増加、約６．５倍の増加～約７．０倍の増加、約７．０倍の増加～約１

００倍の増加、約７．０倍の増加～約９０倍の増加、約７．０倍の増加～約８０倍の増加、約７．０倍の増加～約７０倍の増加、約７．０倍の増加～約６０倍の増加、約７．０倍の増加～約５０倍の増加、約７．０倍の増加～約４０倍の増加、約７．０倍の増加～約３０倍の増加、約７．０倍の増加～約２０倍の増加、約７．０倍の増加～約１０倍の増加、約７．０倍の増加～約９．５倍の増加、約７．０倍の増加～約９．０倍の増加、約７．０倍の増加～約８．５倍の増加、約７．０倍の増加～約８．０倍の増加、約７．０倍の増加～約７．５倍の増加、約７．５倍の増加～約１００倍の増加、約７．５倍の増加～約９０倍の増加、約７．５倍の増加～約８０倍の増加、約７．５倍の増加～約７０倍の増加、約７．５倍の増加～約６０倍の増加、約７．５倍の増加～約５０倍の増加、約７．５倍の増加～約４０倍の増加、約７．５倍の増加～約３０倍の増加、約７．５倍の増加～約２０倍の増加、約７．５倍の増加～約１０倍の増加、約７．５倍の増加～約９．５倍の増加、約７．５倍の増加～約９．０倍の増加、約７．５倍の増加～約８．５倍の増加、約７．５倍の増加～約８．０倍の増加、約８．０倍の増加～約１００倍の増加、約８．０倍の増加～約９０倍の増加、約８．０倍の増加～約８０倍の増加、約８．０倍の増加～約７０倍の増加、約８．０倍の増加～約６０倍の増加、約８．０倍の増加～約５０倍の増加、約８．０倍の増加～約４０倍の増加、約８．０倍の増加～約３０倍の増加、約８．０倍の増加～約２０倍の増加、約８．０倍の増加～約１０倍の増加、約８．０倍の増加～約９．５倍の増加、約８．０倍の増加～約９．０倍の増加、約８．０倍の増加～約８．５倍の増加、約８．５倍の増加～約１００倍の増加、約８．５倍の増加～約９０倍の増加、約８．５倍の増加～約８０倍の増加、約８．５倍の増加～約７０倍の増加、約８．５倍の増加～約６０倍の増加、約８．５倍の増加～約５０倍の増加、約８．５倍の増加～約４０倍の増加、約８．５倍の増加～約３０倍の増加、約８．５倍の増加～約２０倍の増加、約８．５倍の増加～約１０倍の増加、約８．５倍の増加～約９．５倍の増加、約８．５倍の増加～約９．０倍の増加、約９．０倍の増加～約１００倍の増加、約９．０倍の増加～約９０倍の増加、約９．０倍の増加～約８０倍の増加、約９．０倍の増加～約７０倍の増加、約９．０倍の増加～約６０倍の増加、約９．０倍の増加～約５０倍の増加、約９．０倍の増加～約４０倍の増加、約９．０倍の増加～約３０倍の増加、約９．０倍の増加～約２０倍の増加、約９．０倍の増加～約１０倍の増加、約９．０倍の増加～約９．５倍の増加、約９．５倍の増加～約１００倍の増加、約９．５倍の増加～約９０倍の増加、約９．５倍の増加～約８０倍の増加、約９．５倍の増加～約７０倍の増加、約９．５倍の増加～約６０倍の増加、約９．５倍の増加～約５０倍の増加、約９．５倍の増加～約４０倍の増加、約９．５倍の増加～約３０倍の増加、約９．５倍の増加～約２０倍の増加、約９．５倍の増加～約１０倍の増加、約１０倍の増加～約１００倍の増加、約１０倍の増加～約９０倍の増加、約１０倍の増加～約８０倍の増加、約１０倍の増加～約７０倍の増加、約１０倍の増加～約６０倍の増加、約１０倍の増加～約５０倍の増加、約１０倍の増加～約４０倍の増加、約１０倍の増加～約３０倍の増加、約１０倍の増加～約２０倍の増加、約２０倍の増加～約１００倍の増加、約２０倍の増加～約９０倍の増加、約２０倍の増加～約８０倍の増加、約２０倍の増加～約７０倍の増加、約２０倍の増加～約６０倍の増加、約２０倍の増加～約５０倍の増加、約２０倍の増加～約４０倍の増加、約２０倍の増加～約３０倍の増加、約３０倍の増加～約１００倍の増加、約３０倍の増加～約９０倍の増加、約３０倍の増加～約８０倍の増加、約３０倍の増加～約７０倍の増加、約３０倍の増加～約６０倍の増加、約３０倍の増加～約５０倍の増加、約３０倍の増加～約４０倍の増加、約４０倍の増加～約１００倍の増加、約４０倍の増加～約９０倍の増加、約４０倍の増加～約８０倍の増加、約４０倍の増加～約７０倍の増加、約４０倍の増加～約６０倍の増加、約４０倍の増加～約５０倍の増加、約５０倍の増加～約１００倍の増加、約５０倍の増加～約９０倍の増加、約５０倍の増加～約８０倍の増加、約５０倍の増加～約７０倍の増加、約５０倍の増加～約６０倍の増加、約６０倍の増加～約１００倍の増加、約６０倍の増加～約９０倍の増加、約６０倍の増加～約８０倍の増加、約６０倍の増加～約７０倍の増加、約７０倍の増加～約１００倍の増加、約７０倍の増加～約９０倍の増加、約７０倍の増加～約８０倍の増加、約８０倍の増加～約１００倍の増加、約８０倍の増加～約９０倍の増加、もしくは

約９０倍の増加～約１００倍の増加）をもたらし得る。
【０３５１】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）を含む組成物は、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の殺傷（例えば、本明細書に記載の例示的な標的哺乳動物細胞のいずれか）における増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも１％の増加、少なくとも２％の増加、少なくとも５％の増加、少なくとも１０％の増加、少なくとも１５％の増加、少なくとも２０％の増加、少なくとも２５％の増加、少なくとも３０％の増加、少なくとも３５％の増加、少なくとも４０％の増加、少なくとも４５％の増加、少なくとも５０％の増加、少なくとも５５％の増加、少なくとも６０％の増加、少なくとも６５％の増加、少なくとも７０％の増加、少なくとも７５％の増加、少なくとも８０％の増加、少なくとも８５％の増加、少なくとも９０％の増加、少なくとも９５％の増加、少なくとも１００％の増加、少なくとも１２０％の増加、少なくとも１４０％の増加、少なくとも１６０％の増加、少なくとも１８０％の増加、少なくとも２００％の増加、少なくとも２５０％の増加、少なくとも３００％の増加、少なくとも３５０％の増加、少なくとも４００％の増加、少なくとも４５０％の増加、少なくとも５００％の増加、少なくとも１,０００％の増加、少なくとも２,０００％の増加、少なくとも３,０００％の増加、少なくとも４,０００％の増加、少なくとも５,０００％の増加、少なくとも６,０００％の増加、少なくとも７,０００％の増加、少なくとも８,０００％の増加、少なくとも９,０００％の増加、もしくは少なくとも１０,０００％の増加、または約１％の増加～約１０,０００％の増加（例えば、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか））をもたらし得る。
【０３５２】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）を含む組成物は、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞の殺傷（例えば、本明細書に記載の例示的な標的哺乳動物細胞のいずれか）の増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも０.１倍の増加、少なくとも０.２倍の増加、少なくとも０.３倍の増加、少なくとも０.４倍の増加、少なくとも０.５倍の増加、少なくとも０.６倍の増加、少なくとも０.７倍の増加、少なくとも０.８倍の増加、少なくとも０.９倍の増加、少なくとも１.０倍の増加、少なくとも１.２倍の増加、少なくとも１.４倍の増加、少なくとも１.５倍の増加、少なくとも１.６倍の増加、少なくとも１.８倍の増加、少なくとも２.０倍の増加、少なくとも２.２倍の増加、少なくとも２.４倍の増加、少なくとも２.５倍の増加、少なくとも２.６倍の増加、少なくとも２.８倍の増加、少なくとも３.０倍の増加、少なくとも３.５倍の増加、少なくとも４.０倍の増加、少なくとも４.５倍の増加、少なくとも５.０倍の増加、少なくとも５.５倍の増加、少なくとも６.０倍の増加、少なくとも６.５倍の増加、少なくとも７.０倍の増加、少なくとも７.５倍の増加、少なくとも８.０倍の増加、少なくとも８.５倍の増加、少なくとも９.０倍の増加、少なくとも９.５倍の増加、少なくとも１０倍の増加、少なくとも１５倍の増加、少なくとも２０倍の増加、少なくとも２５倍の増加、少なくとも３０倍の増加、少なくとも３５倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４５倍の増加、少なくとも５０倍の増加、少なくとも５５倍の増加、少なくとも６０倍の増加、少なくとも６５倍の増加、少なくとも７０倍の増加、少なくとも８０倍の増加、少なくとも８５倍の増加、少なくとも９０倍の増加、少なくとも９５倍の増加、または少なくとも１００倍の増加、または約０.１倍の増加～約１００倍の増加（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか））をもたらし得る。
【０３５３】
本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、本明細書に記載の

ＡＢＰＣおよび抗体のいずれかを含む組成物は（例えば、ＬＲＲＣ１５を表面に呈する標的哺乳動物細胞と接触すると）、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物のＩＣ５０と比較して（例えば、同一の標的哺乳動物細胞と接触すると）、ＩＣ５０（標的哺乳動物細胞の殺傷に関して）の減少（例えば、少なくとも１％の減少、少なくとも５％の減少、少なくとも１０％の減少、少なくとも１５％の減少、少なくとも２０％の減少、少なくとも２５％の減少、少なくとも３０％の減少、少なくとも３５％の減少、少なくとも４０％の減少、少なくとも４５％の減少、少なくとも５０％の減少、少なくとも５５％の減少、少なくとも６０％の減少、少なくとも６５％の減少、少なくとも７０％の減少、少なくとも７５％の減少、少なくとも８０％の減少、少なくとも８５％の減少、少なくとも９０％の減少、少なくとも９５％の減少、または少なくとも９９％の減少、約１％の減少～約９９％の減少、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）をもたらす。

【０３５４】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを含む組成物は（例えば、ＬＲＲＣ１５を表面に呈する標的哺乳動物細胞と接触すると）、例えば対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）と比較して、中性ｐＨ（約７.０～約８.０のｐＨ）でのＬＲＲＣ１５を表面に呈する標的哺乳動物細胞におけるK_Dの、同一の標的細胞上の中性ｐＨでのＩＣ５０に対する比の増加（例えば、少なくとも０.１倍の増加、少なくとも０.２倍の増加、少なくとも０.４倍の増加、少なくとも０.６倍の増加、少なくとも０.８倍の増加、少なくとも１倍の増加、少なくとも２倍の増加、少なくとも５倍の増加、少なくとも１０倍の増加、少なくとも１５倍の増加、少なくとも２０倍の増加、少なくとも２５倍の増加、少なくとも３０倍の増加、少なくとも３５倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４５倍の増加、少なくとも５０倍の増加、少なくとも５５倍の増加、少なくとも６０倍の増加、少なくとも６５倍の増加、少なくとも７０倍の増加、少なくとも７５倍の増加、少なくとも８０倍の増加、少なくとも８５倍の増加、少なくとも９０倍の増加、少なくとも９５倍の増加、もしくは少なくとも１００倍の増加、または約０.１倍の増加～約５００倍の増加（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）をもたらし得る。

【０３５５】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）を含む組成物は、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞（例えば、本明細書に記載の例示的な標的哺乳動物細胞のいずれか）のエンドリソソーム送達における増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも１％の増加、少なくとも２％の増加、少なくとも５％の増加、少なくとも１０％の増加、少なくとも１５％の増加、少なくとも２０％の増加、少なくとも２５％の増加、少なくとも３０％の増加、少なくとも３５％の増加、少なくとも４０％の増加、少なくとも４５％の増加、少なくとも５０％の増加、少なくとも５５％の増加、少なくとも６０％の増加、少なくとも６５％の増加、少なくとも７０％の増加、少なくとも７５％の増加、少なくとも８０％の増加、少なくとも８５％の増加、少なくとも９０％の増加、少なくとも９５％の増加、少なくとも１００％の増加、少なくとも１２０％の増加、少なくとも１４０％の増加、少なくとも１６０％の増加、少なくとも１８０％の増加、少なくとも２００％の増加、少なくとも２５０％の増加、少なくとも３００％の増加、少なくとも３５０％の増加、少なくとも４００％の増加、少なくとも４５０％の増加、少なくとも５００％の増加、少なくとも１,０００％の増加、少なくとも２,０００％の増加、少なくとも３,０００％の増加、少なくとも４,０００％の増加、少なくとも５,０００％の増加、少なくとも６,０００％の増加、少なくとも７,０００％の増加、少なくとも８,０００％の増加、少なくとも９,０００％の増加、もしくは少なくとも１０,０００％の増加、または約１％の増加～約１０,０００％の増加（例えば、または

本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか））をもたらし得る。

【０３５６】

本明細書に記載のＡＢＰＣおよび抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）を含む組成物は、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の例示的な対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的哺乳動物細胞（例えば、本明細書に記載の例示的な標的哺乳動物細胞のいずれか）におけるエンドリソソーム送達の増加（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも０.１倍の増加、少なくとも０.２倍の増加、少なくとも０.３倍の増加、少なくとも０.４倍の増加、少なくとも０.５倍の増加、少なくとも０.６倍の増加、少なくとも０.７倍の増加、少なくとも０.８倍の増加、少なくとも０.９倍の増加、少なくとも１.０倍の増加、少なくとも１.２倍の増加、少なくとも１.４倍の増加、少なくとも１.５倍の増加、少なくとも１.６倍の増加、少なくとも１.８倍の増加、少なくとも２.０倍の増加、少なくとも２.２倍の増加、少なくとも２.４倍の増加、少なくとも２.５倍の増加、少なくとも２.６倍の増加、少なくとも２.８倍の増加、少なくとも３.０倍の増加、少なくとも３.５倍の増加、少なくとも４.０倍の増加、少なくとも４.５倍の増加、少なくとも５.０倍の増加、少なくとも５.５倍の増加、少なくとも６.０倍の増加、少なくとも６.５倍の増加、少なくとも７.０倍の増加、少なくとも７.５倍の増加、少なくとも８.０倍の増加、少なくとも８.５倍の増加、少なくとも９.０倍の増加、少なくとも９.５倍の増加、少なくとも１０倍の増加、少なくとも１５倍の増加、少なくとも２０倍の増加、少なくとも２５倍の増加、少なくとも３０倍の増加、少なくとも３５倍の増加、少なくとも４０倍の増加、少なくとも４５倍の増加、少なくとも５０倍の増加、少なくとも５５倍の増加、少なくとも６０倍の増加、少なくとも６５倍の増加、少なくとも７０倍の増加、少なくとも７５倍の増加、少なくとも８０倍の増加、少なくとも８５倍の増加、少なくとも９０倍の増加、少なくとも９５倍の増加、または少なくとも１００倍の増加、または約０.１倍の増加～約１００倍の増加（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）をもたらし得る。

【０３５７】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの実施例では、標的哺乳動物細胞は、ＦｃＲｎ受容体を発現しないか、または、ＦｃＲｎを発現する対照細胞（例えば、ＨＵＶＥＣ－ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社　＃Ｃ００３５Ｃ）と比較して、ＦｃＲｎ受容体をより低い（例えば、検出可能に低い）レベル（例えば、少なくとも１％の減少、少なくとも２％の減少、少なくとも５％の減少、少なくとも１０％の減少、少なくとも１５％の減少、少なくとも２０％の減少、少なくとも２５％の減少、少なくとも３０％の減少、少なくとも３５％の減少、少なくとも４０％の減少、少なくとも４５％の減少、少なくとも５０％の減少、少なくとも５５％の減少、少なくとも６０％の減少、少なくとも６５％の減少、少なくとも７０％の減少、少なくとも７５％の減少、少なくとも８０％の減少、少なくとも８５％の減少、少なくとも９０％の減少、少なくとも９５％の減少、または少なくとも９９％の減少したレベル）で発現する。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、標的哺乳動物細胞は、がん細胞である。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体が、標的哺乳動物細胞に対し細胞傷害性または細胞増殖抑制性である。

【０３５８】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを含む組成物は（例えば、対象に投与すると）、同量の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体（例えば、本明細書に記載の対照ＡＢＰＣまたは対照抗体のいずれか）を含む組成物と比較して、標的細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５レベルの減少をそれほど生じさせない（例えば、１％の減少～約９９％の減少、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、組成物は、標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のレベルの検出可能な減少をもたらさない。

【０３５９】
本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体が、非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５およびヒトＬＲＲＣ１５と交差反応性である。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体が、非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５の一方または両方と交差反応性である。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体が、非ヒト霊長類ＬＲＲＣ１５、ヒトＬＲＲＣ１５、ならびにラットＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５と交差反応性である。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、ＡＢＰＣまたは抗体が、マウスＬＲＲＣ１５およびラットＬＲＲＣ１５と交差反応性である。本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、抗原結合ドメインは、旧世界ザル由来の細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５のエピトープに結合する。
【０３６０】
本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例は、第二の抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載のいずれかの例示的抗原結合ドメイン）をさらに含み得る。
【０３６１】
これらの方法の非限定的な態様は、以下に記載され、限定されることなく任意の組み合わせで使用され得る。これらの方法のさらなる態様は、当技術分野で公知である。
【０３６２】
ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープ
Ｌｅｕｃｉｎｅ Ｒｉｃｈ Ｒｅｐｅａｔ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ １５（ＬＲＲＣ１５）は、当該技術分野で公知の腫瘍抗原であり、腫瘍学における治療用抗体の標的である（非特許文献２）。成熟ヒトＬＲＲＣ１５の配列は、配列番号９に見出され得る。成熟ヒトＬＲＲＣ１５をコードするｃＤＮＡの配列は、配列番号１０に見出され得る。ＬＲＲＣ１５の細胞外ドメインの配列は、配列番号１１に見出され得る。ＬＲＲＣ１５の細胞外ドメインをコードするｃＤＮＡの配列は、配列番号１２に見出され得る。
【０３６３】
抗原結合タンパク質構築物
本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）のいずれかは、単一のポリペプチドであり得るか、または２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個の（同一または異なる）ポリペプチドを含み得る。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドである一部の実施形態では、ＡＢＰＣは、単一の抗原結合ドメインまたは二つの抗原結合ドメインを含み得る。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドであり、二つの抗原結合ドメインを含む一部の実施形態では、第一および第二の抗原結合ドメインは、互いに同一であっても、または異なっていてもよい（かつ同一または異なる抗原またはエピトープに特異的に結合することができる）。
【０３６４】
ＡＢＰＣが単一のポリペプチドである一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメイン（存在する場合）はそれぞれ、ＶＨドメイン、ＶＨＨドメイン、ＶＮＡＲドメイン、およびｓｃＦｖの群から独立して選択し得る。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドである一部の実施形態では、抗原結合タンパク質構築物は、ＢｉＴｅ、（ｓｃＦｖ）２、ナノボディ、ナノボディ－ＨＳＡ、ＤＡＲＴ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ－ＣＨ３、ｓｃＦｖ－ＣＨ－ＣＬ－ｓｃＦｖ、ＨＳＡｂｏｄｙ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ－ＨＡＳ、タンデム－ｓｃＦｖ、Ａｄｎｅｃｔｉｎ、ＤＡＲＰｉｎ、フィブロネクチン、およびＤＥＰコンジュゲートであり得る。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドである場合に使用され得る抗原結合ドメインのさらなる例は、当技術分野で公知である。
【０３６５】
ＶＨＨドメインは、ラクダ科動物に見出され得る単一の単量体可変抗体ドメインである。

ＶＮＡＲドメインは、軟骨魚類に見出され得る単一の単量体可変抗体ドメインである。ＶＨＨドメインおよびＶＮＡＲドメインの非限定的な態様は、例えば、（非特許文献３）、（非特許文献４）、（非特許文献５）、（非特許文献６）、（非特許文献７）、（非特許文献８）、（非特許文献９）、（非特許文献１０）、（非特許文献１１）、（非特許文献１２）、（非特許文献１３）、（非特許文献１４）、（非特許文献１５）、および（非特許文献１６）に記載されている。

【０３６６】

ＡＢＰＣが単一のポリペプチドであり、二つの抗原結合ドメインを含む一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインは両方ともＶＨＨドメインとすることができるか、または少なくとも一方の抗原結合ドメインはＶＨＨドメインとすることができる。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドであり、二つの抗原結合ドメインを含む一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインは、両方ともＶＮＡＲドメインであるか、または少なくとも一方の抗原結合ドメインはＶＮＡＲドメインである。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドである一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインはｓｃＦｖドメインである。ＡＢＰＣが単一のポリペプチドであり、二つの抗原結合ドメインを含む一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインは、両方ともｓｃＦｖドメインであるか、または少なくとも一方の抗原結合ドメインはｓｃＦｖドメインであり得る。

【０３６７】

一部の実施形態では、ＡＢＰＣは、二以上のポリペプチド（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個のポリペプチド）を含み得る。ＡＢＰＣが二以上のポリペプチドを含む一部の実施形態では、二以上のポリペプチドのうち２個、３個、４個、５個、または６個のポリペプチドが同一であり得る。

【０３６８】

ＡＢＰＣが二以上のポリペプチド（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個のポリペプチド）を含む一部の実施形態では、ＡＢＰＣの二以上のポリペプチドが、一つまたは複数の抗原結合ドメイン、例えば、抗体の抗原結合断片（例えば、本明細書に記載の抗体のいずれかの抗原結合断片）、ＶＨＨ－ｓｃＡｂ、ＶＨＨ－Ｆａｂ、Ｄｕａｌ　ｓｃＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、ｄｉａｂｏｄｙ、ｃｒｏｓｓＭａｂ、ＤＡＦ（ｔｗｏ－ｉｎ－ｏｎｅ）、ＤＡＦ（ｆｏｕｒ－ｉｎ－ｏｎｅ）、ＤｕｔａＭａｂ、ＤＴ－ＩｇＧ、ｋｎｏｂｓ－ｉｎ－ｈｏｌｅｓ共通軽鎖、ｋｎｏｂｓ－ｉｎ－ｈｏｌｅｓ構築物、電荷対、Ｆａｂ－ａｒｍ　ｅｘｃｈａｎｇｅ、ＳＥＥＤｂｏｄｙ、ＬＵＺ－Ｙ、Ｆｃａｂ、κλ－ｂｏｄｙ、直交Ｆａｂ、ＤＶＤ－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ，Ｈ）－Ｆｖ、ＩｇＧ（Ｈ）－Ｖ、Ｖ（Ｈ）－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－Ｖ、Ｖ（Ｌ）－ＩｇＧ、ＫＩＨ　ＩｇＧ－ｓｃＦａｂ、２ｓｃＦｖ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－２ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ４－Ｉｇ、ＺＹｂｏｄｙ、ＤＶＩ－ＩｇＧ、Ｄｉａｂｏｄｙ－ＣＨ３、トリプルボディ（ｔｒｉｐｌｅ　ｂｏｄＹ）、ミニ抗体（ｍｉｎｉａｎｔｉｂｏｄＹ）、ミニボディ（ｍｉｎｉｂｏｄＹ）、ＴｒｉＢｉミニボディ、ｓｃＦｖ－ＣＨ３　ＫＩＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ、Ｆ（ａｂ’）２－ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－ＫＩＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、四価ＨＣａｂ、ｓｃｄｉａｂｏｄＹ－Ｆｃ、ｄｉａｂｏｄＹ－Ｆｃ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、ＶＨＨ－Ｆｃ、タンデムＶＨＨ－Ｆｃ、ＶＨＨ－Ｆｃ　ＫｉＨ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、細胞内発現抗体（Ｉｎｔｒａｂｏｄｙ）、ドックアンドロック（ｄｏｃｋ　ａｎｄ　ｌｏｃｋ）、ＩｍｍＴａＣ、ＩｇＧ－ＩｇＧコンジュゲート、Ｃｏｖ－Ｘ－ＢｏｄＹ、ｓｃＦｖ１－ＰＥＧ－ｓｃＦｖ２、ＡＤｎｅｃｔｉｎ、ｄａＲＰｉｎ、フィブロネクチン、およびＤＥＰコンジュゲートを形成するように構築される（例えば、非共有結合的に構築される）。例えば、（非特許文献１７）を参照されたく、これら要素の説明については、その全体が本明細書において援用される。抗体の抗原結合断片の非限定的な例としては、Ｆｖ断片、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、およびＦａｂ’断片が挙げられる。抗体の抗原結合断片のさらなる例は、ＩｇＧの抗原結合断片（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ

３、またはＩｇＧ４の抗原結合断片）（例えば、ヒトまたはヒト化ＩｇＧの、例えばヒトまたはヒト化ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４の、抗原結合断片）、ＩｇＡの抗原結合断片（例えば、ＩｇＡ１またはＩｇＡ２の抗原結合断片）（例えば、ヒトまたはヒト化ＩｇＡの、例えばヒトまたはヒト化ＩｇＡ１またはＩｇＡ２の抗原結合断片）、ＩｇＤの抗原結合断片（例えば、ヒトまたはヒト化ＩｇＤの抗原結合断片）、ＩｇＥの抗原結合断片（例えば、ヒトまたはヒト化ＩｇＥの抗原結合断片）、またはＩｇＭの抗原結合断片（例えば、ヒトまたはヒト化ＩｇＭの抗原結合断片）である。

【０３６９】

「Ｆｖ」断片は、一つの重鎖可変ドメインと一つの軽鎖可変ドメインとの非共有結合で結合した二量体を含む。

【０３７０】

「Ｆａｂ」断片は、Ｆｖ断片の重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインに加えて、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第一の定常ドメイン（ＣＨ１）を含む。

【０３７１】

「Ｆ（ａｂ’）２」断片は、ジスルフィド結合によってヒンジ領域の近くで接合された二つのＦａｂ断片を含む。

【０３７２】

「二重可変ドメイン免疫グロブリン」または「ＤＶＤ－Ｉｇ」は、例えば、（非特許文献１８）、（非特許文献１９）、（特許文献１）、（特許文献２）、（特許文献３）、（特許文献４）、（特許文献５）、（特許文献６）、および（特許文献７）に記載される、多価および多特異性の結合タンパク質を指し、当該文献の各々が参照によりその全体が援用される。

【０３７３】

ＤＡＲＴは、例えば、（非特許文献２０）に記載される。

【０３７４】

ＡＢＰＣのさらなる態様は、当技術分野で公知である。

【０３７５】

抗原結合ドメインの例示的な特性

本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）または抗体のいずれかの一部の実施形態では、ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、約４.０～約６.４、約４.０～約６.３、約４.０～約６.２、約４.０～約６.１、約４.０～約６.０、約４.０～約５.９、約４.０～約５.８、約４.０～約５.７、約４.０～約５.６、約４.０～約５.５、約４.０～約５.４、約４.０～約５.３、約４.０～約５.２、約４.０～約５.１、約４.０～約５.０、約４.０～約４.９、約４.０～約４.８、約４.０～約４.７、約４.０～約４.６、約４.０～約４.５、約４.０～約４.４、約４.０～約４.３、約４.０～約４.２、約４.０～約４.１、約４.１～約６.５、約４.１～約６.４、約４.１～約６.３、約４.１～約６.２、約４.１～約６.１、約４.１～約６.０、約４.１～約５.９、約４.１～約５.８、約４.１～約５.７、約４.１～約５.６、約４.１～約５.５、約４.１～約５.４、約４.１～約５.３、約４.１～約５.２、約４.１～約５.１、約４.１～約５.０、約４.１～約４.９、約４.１～約４.８、約４.１～約４.７、約４.１～約４.６、約４.１～約４.５、約４.１～約４.４、約４.１～約４.３、約４.１～約４.２、約４.２～約６.５、約４.２～約６.４、約４.２～約６.３、約４.２～約６.２、約４.２～約６.１、約４.２～約６.０、約４.２～約５.９、約４.２～約５.８、約４.２～約５.７、約４.２～約５.６、約４.２～約５.５、約４.２～約５.４、約４.２～約５.３、約４.２～約５.２、約４.２～約５.１、約４.２～約５.０、約４.２～約４.９、約４.２～約４.８、約４.２～約４.７、約４.２～約４.６、約４.２～約４.５、約４.２～約４.４、約４.２～約４.３、約４.３～約６.５、約４.３～約６.４、約４.３～約６.３、約４.３～約６.２、約４.３～約６.１、約４.３～約６.０、約４.３～約５.９、約４.３～約５.８、約４.３～約５.７、約４.３～約５.６、約４.３～約５.５、約４.３～約５.４、約４.３～約５.３、約４.３～約５.２、約４.３～約５.１、約４.３～約５.０、約４.３～約４.９、約４.３～約４.８、約４.３～約４.７、約４.３～約４.６、約４.３～約４.５

、約４．３～約４．４、約４．４～約６．５、約４．４～約６．４、約４．４～約６．３、約４．４～約６．２、約４．４～約６．１、約４．４～約６．０、約４．４～約５．９、約４．４～約５．８、約４．４～約５．７、約４．４～約５．６、約４．４～約５．５、約４．４～約５．４、約４．４～約５．３、約４．４～約５．２、約４．４～約５．１、約４．４～約５．０、約４．４～約４．９、約４．４～約４．８、約４．４～約４．７、約４．４～約４．６、約４．４～約４．５、約４．５～約６．５、約４．５～約６．４、約４．５～約６．３、約４．５～約６．２、約４．５～約６．１、約４．５～約６．０、約４．５～約５．９、約４．５～約５．８、約４．５～約５．７、約４．５～約５．６、約４．５～約５．５、約４．５～約５．４、約４．５～約５．３、約４．５～約５．２、約４．５～約５．１、約４．５～約５．０、約４．５～約４．９、約４．５～約４．８、約４．５～約４．７、約４．５～約４．６、約４．６～約６．５、約４．６～約６．４、約４．６～約６．３、約４．６～約６．２、約４．６～約６．１、約４．６～約６．０、約４．６～約５．９、約４．６約～５．８、約４．６～約５．７、約４．６～約５．６、約４．６～約５．５、約４．６～約５．４、約４．６～約５．３、約４．６～約５．２、約４．６～約５．１、約４．６～約５．０、約４．６～約４．９、約４．６～約４．８、約４．６～約４．７、約４．７～約６．５、約４．７～約６．４、約４．７～約６．３、約４．７～約６．２、約４．７～約６．１、約４．７～約６．０、約４．７～約５．９、約４．７～約５．８、約４．７～約５．７、約４．７～約５．６、約４．７～約５．５、約４．７～約５．４、約４．７～約５．３、約４．７～約５．２、約４．７～約５．１、約４．７～約５．０、約４．７～約４．９、約４．７～約４．８、約４．８～約６．５、約４．８～約６．４、約４．８～約６．３、約４．８～約６．２、約４．８～約６．１、約４．８～約６．０、約４．８～約５．９、約４．８～約５．８、約４．８～約５．７、約４．８～約５．６、約４．８～約５．５、約４．８～約５．４、約４．８～約５．３、約４．８～約５．２、約４．８～約５．１、約４．８～約５．０、約４．９～約６．５、約４．９～約６．４、約４．９～約６．３、約４．９～約６．２、約４．９～約６．１、約４．９～約６．０、約４．９～約５．９、約４．９～約５．８、約４．９～約５．７、約４．９～約５．６、約４．９～約５．５、約４．９～約５．４、約４．９～約５．３、約４．９～約５．２、約４．９～約５．１、約４．９～約５．０、約５．０～約６．５、約５．０～約６．４、約５．０～約６．３、約５．０～約６．２、約５．０～約６．１、約５．０～約６．０、約５．０～約５．９、約５．０～約５．８、約５．０～約５．７、約５．０～約５．６、約５．０～約５．５、約５．０～約５．４、約５．０～約５．３、約５．０～約５．２、約５．０～約５．１、約５．１～約６．５、約５．１～約６．４、約５．１～約６．３、約５．１～約６．２、約５．１～約６．１、約５．１～約６．０、約５．１～約５．９、約５．１～約５．８、約５．１～約５．７、約５．１～約５．６、約５．１～約５．５、約５．１～約５．４、約５．１～約５．３、約５．１～約５．２、約５．２～約６．５、約５．２～約６．４、約５．２～約６．３、約５．２～約６．２、約５．２～約６．１、約５．２～約６．０、約５．２～約５．９、約５．２～約５．８、約５．２～約５．７、約５．２～約５．６、約５．２～約５．５、約５．２～約５．４、約５．２～約５．３、約５．３～約６．５、約５．３～約６．４、約５．３～約６．３、約５．３～約６．２、約５．３～約６．１、約５．３～約６．０、約５．３～約５．９、約５．３～約５．８、約５．３～約５．７、約５．３～約５．６、

約５．３～約５．５、約５．３～約５．４、約５．４～約６．５、約５．４～約６．４、約５．４～約６．３、約５．４～約６．２、約５．４～約６．１、約５．４～約６．０、約５．４～約５．９、約５．４～約５．８、約５．４～約５．７、約５．４～約５．６、約５．４～約５．５、約５．５～約６．５、約５．５～約６．４、約５．５～約６．３、約５．５～約６．２、約５．５～約６．１、約５．５～約６．０、約５．５～約５．９、約５．５～約５．８、約５．５～約５．７、約５．５～約５．６、約５．６～約６．５、約５．６～約６．４、約５．６～約６．３、約５．６～約６．２、約５．６～約６．１、約５．６～約６．０、約５．６～約５．９、約５．６～約５．８、約５．６～約５．７、約５．７～約６．５、約５．７～約６．４、約５．７～約６．３、約５．７～約６．２、約５．７～約６．１、約５．７～約６．０、約５．７～約５．９、約５．７～約５．８、約５．８～約６．５、約５．８～約６．４、約５．８～約６．３、約５．８～約６．２、約５．８～約６．１、約５．８～約６．０、約５．８～約５．９、約５．９～約６．５、約５．９～約６．４、約５．９～約６．３、約５．９～約６．２、約５．９～約６．１、約５．９～約６．０、約６．０～約６．５、約６．０～約６．４、約６．０～約６．３、約６．０～約６．２、約６．０～約６．１、約６．１～

約６．５、約６．１～約６．４、約６．１～約６．３、約６．１～約６．２、約６．２～約６．５、約６．２～約６．４、約６．２～約６．３、約６．３～約６．５、約６．３～約６．４、または約６．４～約６．５）での第一の抗原結合ドメイン（および、存在する場合、随意に第二の抗原結合ドメイン）の解離速度は、（例えば、少なくとも５％高速、少なくとも１０％高速、少なくとも１５％高速、少なくとも２０％、少なくとも２５％高速、少なくとも３０％高速、少なくとも３５％高速、少なくとも４０％高速、少なくとも４５％高速、少なくとも５０％高速、少なくとも５５％高速、少なくとも６０％高速、少なくとも６５％高速、少なくとも７０％高速、少なくとも７５％高速、少なくとも８０％高速、少なくとも８５％高速、少なくとも９０％高速、少なくとも９５％高速、少なくとも１００％高速、少なくとも１２０％高速、少なくとも１４０％高速、少なくとも１６０％高速、少なくとも１８０％高速、少なくとも２００％高速、少なくとも２２０％高速、少なくとも２４０％高速、少なくとも２６０％高速、少なくとも２８０％高速、少なくとも３００％高速、少なくとも３２０％高速、少なくとも３４０％高速、少なくとも３６０％高速、少なくとも３８０％高速、少なくとも４００％高速、少なくとも４２０％高速、少なくとも４４０％高速、少なくとも４６０％高速、少なくとも４８０％高速、少なくとも５００％高速、少なくとも１,０００％高速、少なくとも２,０００％高速、少なくとも３,０００％高速、少なくとも４,０００％高速、少なくとも５,０００％、少なくとも６,０００％高速、少なくとも７,０００％高速、少なくとも８,０００％高速、少なくとも９,０００％高速、または少なくとも１０,０００％高速、または約５％高速～約１０,０００％高速、約５％高速～約９,０００％高速、約５％高速～約８,０００％高速、約５％高速～約７,０００％高速、約５％高速～約６,０００％高速、約５％高速～約５,０００％高速、約５％高速～約４,０００％高速、約５％高速～約３,０００％高速、約５％高速～約２,０００％高速、約５％高速～約１,０００％高速、約５％高速～約５００％高速、約５％高速～約４８０％高速、約５％高速～約４６０％高速、約５％高速～約４４０％高速、約５％高速～約４２０％高速、約５％高速～約４００％高速、約５％高速～約３８０％高速、約５％高速～約３６０％高速、約５％高速～約３４０％高速、約５％高速～約３２０％高速、約５％高速～約３００％高速、約５％高速～約２８０％高速、約５％高速～約２６０％高速、約５％高速～約２４０％高速、約５％高速～約２２０％高速、約５％高速～約２００％高速、約５％高速～約１８０％高速、約５％高速～約１６０％高速、約５％高速～約１４０％高速、約５％高速～約１２０％高速、約５％高速～約１００％高速、約５％高速～約９５％高速、約５％高速～約９０％高速、約５％高速～約８５％高速、約５％高速～約８０％高速、約５％高速～約７５％高速、約５％高速～約７０％高速、約５％高速～約６５％高速、約５％高速～約６０％高速、約５％高速～約５５％高速、約５％高速～約５０％高速、約５％高速～約４５％高速、約５％高速～約４０％高速、約５％高速～約３５％高速、約５％高速～約３０％高速、約５％高速～約２５％高速、約５％高速～約２０％高速、約５％高速～約１５％高速、約５％高速～約１０％高速、約１０％高速～約１０,０００％高速、約１０％高速～約９,０００％高速、約１０％高速～約８,０００％高速、約１０％高速～約７,０００％高速、約１０％高速～約６,０００％高速、約１０％高速～約５,０００％高速、約１０％高速～約４,０００％高速、約１０％高速～約３,０００％高速、約１０％高速～約２,０００％高速、約１０％高速～約１,０００％高速、約１０％高速～約５００％高速、約１０％高速～約４８０％高速、約１０％高速～約４６０％高速、約１０％高速～約４４０％高速、約１０％高速～約４２０％高速、約１０％高速～約４００％高速、約１０％高速～約３８０％高速、約１０％高速～約３６０％高速、約１０％高速～約３４０％高速、約１０％高速～約３２０％高速、約１０％高速～約３００％高速、約１０％高速～約２８０％高速、約１０％高速～約２６０％高速、約１０％高速～約２４０％高速、約１０％高速～約２２０％高速、約１０％高速～約２００％高速、約１０％高速～約１８０％高速、約１０％高速～約１６０％高速、約１０％高速～約１４０％高速、約１０％高速～約１２０％高速、約１０％高速～約１００％高速、約１０％高速～約９５％高速、約１０％高速～約９０％高速、約１０％高速～約８５％高速、約１０％高速～約８０％高速、約１０％高速～約７５％高速、約１０％高速～約７０％高速、約１０％高速～約６

５％高速、約１０％高速～約６０％高速、約１０％高速～約５５％高速、約１０％高速～約５０％高速、約１０％高速～約４５％高速、約１０％高速～約４０％高速、約１０％高速～約３５％高速、約１０％高速～約３０％高速、約１０％高速～約２５％高速、約１０％高速～約２０％高速、約１０％高速～約１５％高速、約１５％高速～約１０，０００％高速、約１５％高速～約９，０００％高速、約１５％高速～約８，０００％高速、約１５％高速～約７，０００％高速、約１５％高速～約６，０００％高速、約１５％高速～約５，０００％高速、約１５％高速～約４，０００％高速、約１５％高速～約３，０００％高速、約１５％高速～約２，０００％高速、約１５％高速～約１，０００％高速、約１５％高速～約５００％高速、約１５％高速～約４８０％高速、約１５％高速～約４６０％高速、約１５％高速～約４４０％高速、約１５％高速～約４２０％高速、約１５％高速～約４００％高速、約１５％高速～約３８０％高速、約１５％高速～約３６０％高速、約１５％高速～約３４０％高速、約１５％高速～約３２０％高速、約１５％高速～約３００％高速、約１５％高速～約２８０％高速、約１５％高速～約２６０％高速、約１５％高速～約２４０％高速、約１５％高速～約２２０％高速、約１５％高速～約２００％高速、約１５％高速～約１８０％高速、約１５％高速～約１６０％高速、約１５％高速～約１４０％高速、約１５％高速～約１２０％高速、約１５％高速～約１００％高速、約１５％高速～約９５％高速、約１５％高速～約９０％高速、約１５％高速～約８５％高速、約１５％高速～約８０％高速、約１５％高速～約７５％高速、約１５％高速～約７０％高速、約１５％高速～約６５％高速、約１５％高速～約６０％高速、約１５％高速～約５５％高速、約１５％高速～約５０％高速、約１５％高速～約４５％高速、約１５％高速～約４０％高速、約１５％高速～約３５％高速、約１５％高速～約３０％高速、約１５％高速～約２５％高速、約２０％高速～約１０，０００％高速、約２０％高速～約９，０００％高速、約２０％高速～約８，０００％高速、約２０％高速～約７，０００％高速、約２０％高速～約６，０００％高速、約２０％高速～約５，０００％高速、約２０％高速～約４，０００％高速、約２０％高速～約３，０００％高速、約２０％高速～約２，０００％高速、約２０％高速～約１，０００％高速、約２０％高速～約５００％高速、約２０％高速～約４８０％高速、約２０％高速～約４６０％高速、約２０％高速～約４４０％高速、約２０％高速～約４２０％高速、約２０％高速～約４００％高速、約２０％高速～約３８０％高速、約２０％高速～約３６０％高速、約２０％高速～約３４０％高速、約２０％高速～約３２０％高速、約２０％高速～約３００％高速、約２０％高速～約２８０％高速、約２０％高速～約２６０％高速、約２０％高速～約２４０％高速、約２０％高速～約２２０％高速、約２０％高速～約２００％高速、約２０％高速～約１８０％高速、約２０％高速～約１６０％高速、約２０％高速～約１４０％高速、約２０％高速～約１２０％高速、約２０％高速～約１００％高速、約２０％高速～約９５％高速、約２０％高速～約９０％高速、約２０％高速～約８５％高速、約２０％高速～約８０％高速、約２０％高速～約７５％高速、約２０％高速～約７０％高速、約２０％高速～約６５％高速、約２０％高速～約６０％高速、約２０％高速～約５５％高速、約２０％高速～約５０％高速、約２０％高速～約４５％高速、約２０％高速～約４０％高速、約２０％高速～約３５％高速、約２０％高速～約３０％高速、約２０％高速～約２５％高速、約２５％高速～約１０，０００％高速、約２５％高速～約９，０００％高速、約２５％高速～約８，０００％高速、約２５％高速～約７，０００％高速、約２５％高速～約６，０００％高速、約２５％高速～約５，０００％高速、約２５％高速～約４，０００％高速、約２５％高速～約３，０００％高速、約２５％高速～約２，０００％高速、約２５％高速～約１，０００％高速、約２５％高速～約５００％高速、約２５％高速～約４８０％高速、約２５％高速～約４６０％高速、約２５％高速～約４４０％高速、約２５％高速～約４２０％高速、約２５％高速～約４００％高速、約２５％高速～約３８０％高速、約２５％高速～約３６０％高速、約２５％高速～約３４０％高速、約２５％高速～約３２０％高速、約２５％高速～約３００％高速、約２５％高速～約２８０％高速、約２５％高速～約２６０％高速、約２５％高速～約２４０％高速、約２５％高速～約２２０％高速、約２５％高速～約２００％高速、約２５％高速～約１８０％高速、約２５％高速～約１６０％高速、約２５％高速～約１４０％高速、約２５％高

速～約１２０％高速、約２５％高速～約１００％高速、約２５％高速～約９５％高速、約２５％高速～約９０％高速、約２５％高速～約８５％高速、約２５％高速～約８０％高速、約２５％高速～約７５％高速、約２５％高速～約７０％高速、約２５％高速～約６５％高速、約２５％高速～約６０％高速、約２５％高速～約５５％高速、約２５％高速～約５０％高速、約２５％高速～約４５％、約２５％高速～約４０％高速、約２５％高速～約３５％高速、約２５％高速～約３０％高速、約３０％高速～約１０,０００％高速、約３０％高速～約９,０００％高速、約３０％高速～約８,０００％高速、約３０％高速～約７,０００％高速、約３０％高速～約６,０００％高速、約３０％高速～約５,０００％高速、約３０％高速～約４,０００％高速、約３０％高速～約３,０００％高速、約３０％高速～約２,０００％高速、約３０％高速～約１,０００％高速、約３０％高速～約５００％高速、約３０％高速～約４８０％高速、約３０％高速～約４６０％高速、約３０％高速～約４４０％高速、約３０％高速～約４２０％高速、約３０％高速～約４００％高速、約３０％高速～約３８０％高速、約３０％高速～約３６０％高速、約３０％高速～約３４０％高速、約３０％高速～約３２０％高速、約３０％高速～約３００％高速、約３０％高速～約２８０％高速、約３０％高速～約２６０％高速、約３０％高速～約２４０％高速、約３０％高速

～約２２０％高速、約３０％高速～約２００％高速、約３０％高速～約１８０％高速、約３０％高速～約１６０％高速、約３０％高速～約１４０％高速、約３０％高速～約１２０％高速、約３０％高速～約１００％高速、約３０％高速～約９５％高速、約３０％高速～約９０％高速、約３０％高速～約８５％高速、約３０％高速～約８０％高速、約３０％高速～約７５％高速、約３０％高速～約７０％高速、約３０％高速～約６５％高速、約３０％高速～約６０％高速、約３０％高速～約５５％高速、約３０％高速～約５０％高速、約３０％高速～約４５％高速、約３０％高速～約４０％高速、約３０％高速～約３５％高速、約３５％高速～約１０,０００％高速、約３５％高速～約９,０００％高速、約３５％高速～約８,０００％高速、約３５％高速～約７,０００％高速、約３５％高速～約６,０００％高速、約３５％高速～約５,０００％高速、約３５％高速～約４,０００％高速、約３５％高速～約３,０００％高速、約３５％高速～約２,０００％高速、約３５％高速～約１,０００％高速、約３５％高速～約５００％高速、約３５％高速～約４８０％高速、約３５％高速～約４６０％高速、約３５％高速～約４４０％高速、約３５％高速～約４２０％高速、約３５％高速～約４００％高速、約３５％高速～約３８０％高速、約３５％高速～約３６０％高速、約３５％高速～約３４０％高速、約３５％高速～約３２０％高速、約３５％高速～約３００％高速、約３５％高速～約２８０％高速、約３５％高速～約２６０％高速、約３５％高速～約２４０％高速、約３５％高速～約２２０％高速、約３５％高速～約２００％高速、約３５％高速～約１８０％高速、約３５％高速～約１６０％高速、約３５％高速～約１４０％高速、約３５％高速～約１２０％高速、約３５％高速～約１００％高速、約３５％高速～約９５％高速、約３５％高速～約９０％高速、約３５％高速～約８５％高速、約３５％高速～約８０％高速、約３５％高速～約７５％高速、約３５％高速～約７０％高速、約３５％高速～約６５％高速、約３５％高速～約６０％高速、約３５％高速～約５５％高速、約３５％高速～約５０％高速、約３５％高速～約４５％高速、約３５％高速～約４０％高速、約４０％高速～約１０.０００％高速、約４０％高速～約９.０００％高速、約４０％高速～約８.０００％高速、約４０％高速～約７.０００％高速、約４０％高速～約６.０００％高速、約４０％高速～約５.０００％高速、約４０％高速～約４.０００％高速、約４０％高速～約３.０００％高速、約４０％高速～約２.０００％高速、約４０％高速～約１.０００％高速、約４０％高速～約５００％高速、約４０％高速～約４８０％高速、約４０％高速～約４６０％高速、約４０％高速～約４４０％高速、約４０％高速～約４２０％高速、約４０％高速～約４００％高速、約４０％高速～約３８０％高速、約４０％高速～約３６０％高速、約４０％高速～約３４０％高速、約４０％高速～約３２０％高速、約４０％高速～約３００％高速、約４０％高速～約２８０％高速、約４０％高速～約２６０％高速、約４０％高速～約２４０％高速、約４０％高速～約２２０％

高速、約４０％高速～約２００％高速、約４０％高速～約１８０％高速、約４０％高速～約１６０％高速、約４０％高速～約１４０％高速、約４０％高速～約１２０％高速、約４０％高速～約１００％高速、約４０％高速～約９５％高速、約４０％高速～約９０％高速、約４０％高速～約８５％高速、約４０％高速～約８０％高速、約４０％高速～約７５％高速、約４０％高速～約７０％高速、約４０％高速～約６５％高速、約４０％高速～約６０％高速、約４０％高速～約５５％高速、約４０％高速～約５０％高速、約４０％高速～約４５％高速、約４５％高速～約１０.０００％高速、約４５％高速～約９.０００％高速、約４５％高速～約８.０００％高速、約４５％高速～約７.０００％高速、約４５％高速～約６.０００％高速、約４５％高速～約５.０００％高速、約４５％高速～約４.０００％高速、約４５％高速～約３.０００％高速、約４５％高速～約２.０００％高速、約４５％高速～約１.０００％高速、約４５％高速～約５００％高速、約４５％高速～約４８０％高速、約４５％高速～約４６０％高速、約４５％高速～約４４０％高速、約４５％高速～約４２０％高速、約４５％高速～約４００％高速、約４５％高速～約３８０％高速、約４５％高速～約３６０％高速、約４５％高速～約３４０％高速、約４５％高速～約３２０％高速、約４５％高速～約３００％高速、約４５％高速～約２８０％高速、約４５％高速～約２６０％高速、約４５％高速～約２４０％高速、約４５％高速～約２２０％高速、約４５％高速～約２００％高速、約４５％高速～約１８０％高速、約４５％高速～約１６０％高速、約４５％高速～約１４０％高速、約４５％高速～約１２０％高速、約４５％高速～約１００％高速、約４５％高速～約９５％高速、約４５％高速～約９０％高速、約４５％高速～約８５％高速、約４５％高速～約８０％高速、約４５％高速～約７５％高速、約４５％高速～約７０％高速、約４５％高速～約６５％高速、約４５％高速～約６０％高速、約４５％高速～約５５％高速、約４５％高速～約５０％高速、約５０％高速～約１０,０００％高速、約５０％高速～約９,０００％高速、約５０％高速～約８,０００％高速、約５０％高速～約７,０００％高速、約５０％高速～約６,０００％高速、約５０％高速～約５,０００％高速、約５０％高速～約４,０００％高速、約５０％高速～約３,０００％高速、約５０％高速～約２,０００％高速、約５０％高速～約１,０００％高速、約５０％高速～約５００％高速、約５０％高速～約４８０％高速、約５０％高速～約４６０％高速、約５０％高速～約４４０％高速、約５０％高速～約４２０％高速、約５０％高速～約４００％高速、約５０％高速～約３８０％高速、約５０％高速～約３６０％高速、約５０％高速～約３４０％高速、約５０％高速～約３２０％高速、約５０％高速～約３００％高速、約５０％高速～約２８０％高速、約５０％高速～約２６０％高速、約５０％高速～約２４０％高速、約５０％高速～約２２０％高速、約５０％高速～約２００％高速、約５０％高速～約１８０％高速、約５０％高速～約１６０％高速、約５０％高速～約１４０％高速、約５０％高速～約１２０％高速、約５０％高速～約１００％高速、約５０％高速～約９５％高速、約５０％高速～約９０％高速、約５０％高速～約８５％高速、約５０％高速～約８０％高速、約５０％高速～約７５％高速、約５０％高速～約７０％高速、約５０％高速～約６５％高速、約５０％高速～約６０％高速、約５０％高速～約５５％高速、約５５％高速～約１０,０００％高速、約５５％高速～約９,０００％高速、約５５％高速～約８,０００％高速、約５５％高速～約７,０００％高速、約５５％高速～約６,０００％高速、約５５％高速～約５,０００％高速、約５５％高速～約４,０００％高速、約５５％高速～約３,０００％高速、約５５％高速～約２,０００％高速、約５５％高速～約１,０００％高速、約５５％高速～約５００％高速、約５５％高速～約４８０％高速、約５５％高速～約４６０％高速、約５５％高速～約４４０％高速、約５５％高速～約４２０％高速、約５５％高速～約４００％高速、約５５％高速～約３８０％高速、約５５％高速～約３６０％高速、約５５％高速～約３４０％高速、約５５％高速～約３２０％高速、約５５％高速～約３００％高速、約５５％高速～約２８０％高速、約５５％高速～約２６０％高速、約５５％高速～約２４０％高速、約５５％高速～約２２０％高速、約５５％高速～約２００％高速、約５５％高速～約１８０％高速、約５５％高速～約１６０％高速、約５５％高速～約１４０％高速、約５５％高速～約１２０％高速、約５５％高速～約１００％高速、約５５％高速～約９５％高速、約５５％高速～約９０％高速、約５５％高速～約８５％高速

、約５５％高速～約８０％高速、約５５％高速～約７５％高速、約５５％高速～約７０％高速、約５５％高速～約６５％高速、約５５％高速～約６０％高速、約６０％高速～約１０,０００％高速、約６０％高速～約９,０００％高速、約６０％高速～約８,０００％高速、約６０％高速～約７,０００％高速、約６０％高速～約６,０００％高速、約６０％高速～約５,０００％高速、約６０％高速～約４,０００％高速、約６０％高速～約３,０００％高速、約６０％高速～約２,０００％高速、約６０％高速～約１,０００％高速、約６０％高速～約５００％高速、約６０％高速～約４８０％高速、約６０％高速～約４６０％高速、約６０％高速～約４４０％高速、約６０％高速～約４２０％高速、約６０％高速～約４００％高速、約６０％高速～約３８０％高速、約６０％高速～約３６０％高速、約６０％高速～約３４０％高速、約６０％高速～約３２０％高速、約６０％高速～約３００％高速、約６０％高速～約２８０％高速、約６０％高速～約２６０％高速、約６０％高速～約２４０％高速、約６０％高速～約２２０％高速、約６０％高速～約２００％高速、約６０％高速～約１８０％高速、約６０％高速～約１６０％高速、約６０％高速～約１４０％高速、約６０％高速～約１２０％高速、約６０％高速～約１００％高速、約６０％高速～約９５％高速、約６０％高速～約９０％高速、約６０％高速～約８５％高速、約６０％高速～約８０％高速、約６０％高速～約７５％高速、約６０％高速～約７０％高速、約６０％高速～約６５％高速、約６５％高速～約１０,０００％高速、約６５％高速～約９,０００％高速、約６５％高速～約８,０００％高速、約６５％高速～約７,０００％高速、約６５％高速～約６,０００％高速、約６５％高速～約５,０００％高速、約６５％高速～約４,０００％高速、約６５％高速～約３,０００％高速、約６５％高速～約２,０００％高速、約６５％高速～約１,０００％高速、約６５％高速～約５００％高速、約６５％高速～約４８０％高速、約６５％高速～約４６０％高速、約６５％高速～約４４０％高速、約６５％高速～約４２０％高速、約６５％高速～約４００％高速、約６５％高速～約３８０％高速、約６５％高速～約３６０％高速、約６５％高速～約３４０％高速、約６５％高速～約３２０％高速、約６５％高速～約３００％高速、約６５％高速～約２８０％高速、約６５％高速～約２６０％高速、約６５％高速～約２４０％高速、約６５％高速～約２２０％高速、約６５％高速～約２００％高速、約６５％高速～約１８０％高速、約６５％高速～約１６０％高速、約６５％高速～約１４０％高速、約６５％高速～約１２０％高速、約６５％高速～約１００％高速、約６５％高速～約９５％高速、約６５％高速～約９０％高速、約６５％高速～約８５％高速、約６５％高速～約８０％高速、約６５％高速～約７５％高速、約６５％高速～約７０％高速、約７０％高速～約１０,０００％高速、約７０％高速～約９,０００％高速、約７０％高速～約８,０００％高速、約７０％高速～約７,０００％高速、約７０％高速～約６,０００％高速、約７０％高速～約５,０００％高速、約７０％高速～約４,０００％高速、約７０％高速～約３,０００％高速、約７０％高速～約２,０００％高速、約７０％高速～約１,０００％高速、約７０％高速～約５００％高速、約７０％高速～約４８０％高速、約７０％高速～約４６０％高速、約７０％高速～約４４０％高速、約７０％高速～約４２０％高速、約７０％高速～約４００％高速、約７０％高速～約３８０％高速、約７０％高速～約３６０％高速、約７０％高速～約３４０％高速、約７０％高速～約３２０％高速、約７０％高速～約３００％高速、約７０％高速～約２８０％高速、約７０％高速～約２６０％高速、約７０％高速～約２４０％高速、約７０％高速～約２２０％高速、約７０％高速～約２００％高速、約７０％高速～約１８０％高速、約７０％高速～約１６０％高速、約７０％高速～約１４０％高速、約７０％高速～約１２０％高速、約７０％高速～約１００％高速、約７０％高速～約９５％高速、約７０％高速～約９０％高速、約７０％高速～約８５％高速、約７０％高速～約８０％高速、約７０％高速～約７５％高速、約７５％高速～約１０,０００％高速、約７５％高速～約９,０００％高速、約７５％高速

～約８,０００％高速、約７５％高速～約７,０００％高速、約７５％高速～約６,０００％高速、約７５％高速～約５,０００％高速、約７５％高速～約４,０００％高速、約７５％高速～約３,０００％高速、約７５％高速～約２,０００％高速、約７５％高速～約１,

０００％高速、約７５％高速～約５００％高速、約７５％高速～約４８０％高速、約７５％高速～約４６０％高速、約７５％高速～約４４０％高速、約７５％高速～約４２０％高速、約７５％高速～約４００％高速、約７５％高速～約３８０％高速、約７５％高速～約３６０％高速、約７５％高速～約３４０％高速、約７５％高速～約３２０％高速、約７５％高速～約３００％高速、約７５％高速～約２８０％高速、約７５％高速～約２６０％高速、約７５％高速～約２４０％高速、約７５％高速～約２２０％高速、約７５％高速～約２００％高速、約７５％高速～約１８０％高速、約７５％高速～約１６０％高速、約７５％高速～約１４０％高速、約７５％高速～約１２０％高速、約７５％高速～約１００％高速、約７５％高速～約９５％高速、約７５％高速～約９０％高速、約７５％高速～約８５％高速、約７５％高速～約８０％高速、約８０％高速～約１０,０００％高速、約８０％高速～約９,０００％高速、約８０％高速～約８,０００％高速、約８０％高速～約７,０００％高速、約８０％高速～約６,０００％高速、約８０％高速～約５,０００％高速、約８０％高速～約４,０００％高速、約８０％高速～約３,０００％高速、約８０％高速～約２,０００％高速、約８０％高速～約１,０００％高速、約８０％高速～約５００％高速、約８０％高速～約４８０％高速、約８０％高速～約４６０％高速、約８０％高速～約４４０％高速、約８０％高速～約４２０％高速、約８０％高速～約４００％高速、約８０％高速～約３８０％高速、約８０％高速～約３６０％高速、約８０％高速～約３４０％高速、約８０％高速～約３２０％高速、約８０％高速～約３００％高速、約８０％高速～約２８０％高速、約８０％高速～約２６０％高速、約８０％高速～約２４０％高速、約８０％高速～約２２０％高速、約８０％高速～約２００％高速、約８０％高速～約１８０％高速、約８０％高速～約１６０％高速、約８０％高速～約１４０％高速、約８０％高速～約１２０％高速、約８０％高速～約１００％高速、約８０％高速～約９５％高速、約８０％高速～約９０％高速、約８０％高速～約８５％高速、約８５％高速～約１０,０００％高速、約８５％高速～約９,０００％高速、約８５％高速～約８,０００％高速、約８５％高速～約７,０００％高速、約８５％高速～約６,０００％高速、約８５％高速～約５,０００％高速、約８５％高速～約４,０００％高速、約８５％高速～約３,０００％高速、約８５％高速～約２,０００％高速、約８５％高速～約１,０００％高速、約８５％高速～約５００％高速、約８５％高速～約４８０％高速、約８５％高速～　約４６０％高速、約８５％高速～約４４０％高速、約８５％高速～約４２０％高速、約８５％高速～約４００％高速、約８５％高速～約３８０％高速、約８５％高速～約３６０％高速、約８５％高速～約３４０％高速、約８５％高速～約３２０％高速、約８５％高速～約３００％高速、約８５％高速～約２８０％高速、約８５％高速～約２６０％高速、約８５％高速～約２４０％高速、約８５％高速～約２２０％高速、約８５％高速～約２００％高速、約８５％高速～約１８０％高速、約８５％高速～約１６０％高速、約８５％高速～約１４０％高速、約８５％高速～約１２０％高速、約８５％高速～約１００％高速、約８５％高速～約９５％高速、約８５％高速～約９０％高速、約９０％高速～約１０,０００％高速、約９０％高速～約９,０００％高速、約９０％高速～約８,０００％高速、約９０％高速～約７,０００％高速、約９０％高速～約６,０００％高速、約９０％高速～約５,０００％高速、約９０％高速～約４,０００％高速、約９０％高速～約３,０００％高速、約９０％高速～約２,０００％高速、約９０％高速～約１,０００％高速、約９０％高速～約５００％高速、約９０％高速～約４８０％高速、約９０％高速～約４６０％高速、約９０％高速～約４４０％高速、約９０％高速～約４２０％高速、約９０％高速～約４００％高速、約９０％高速～約３８０％高速、約９０％高速～約３６０％高速、約９０％高速～約３４０％高速、約９０％高速～約３２０％高速、約９０％高速～約３００％高速、約９０％高速～約２８０％高速、約９０％高速～約２６０％高速、約９０％高速～約２４０％高速、約９０％高速～約２２０％高速、約９０％高速～約２００％高速、約９０％高速～約１８０％高速、約９０％高速～約１６０％高速、約９０％高速～約１４０％高速、約９０％高速～約１２０％高速、約９０％高速～約１００％高速、約９０％高速～約９５％高速、約９５％高速～約１０,０００％高速、約９５％高速～約９,０００％高速、約９５％高速～約８,０００％高速、約９５％高速～約７,０００％高速、約９５％高速～約６,０００％高速、約９５％高速～

約５,０００％高速、約９５％高速～約４,０００％高速、約９５％高速～約３,０００％高速、約９５％高速～約２,０００％高速、約９５％高速～約１,０００％高速、約９５％高速～約５００％高速、約９５％高速～約４８０％高速、約９５％高速～約４６０％高速、約９５％高速～約４４０％高速、約９５％高速～約４２０％高速、約９５％高速～約４００％高速、約９５％高速～約３８０％高速、約９５％高速～約３６０％高速、約９５％高速～約３４０％高速、約９５％高速～約３２０％高速、約９５％高速～約３００％高速、約９５％高速～約２８０％高速、約９５％高速～約２６０％高速、約９５％高速～約２４０％高速、約９５％高速～約２２０％高速、約９５％高速～約２００％高速、約９５％高速～約１８０％高速、約９５％高速～約１６０％高速、約９５％高速～約１４０％高速、約９５％高速～約１２０％高速、約９５％高速～約１００％高速、約１００％高速～約１０,０００％高速、約１００％高速～約９,０００％高速、約１００％高速～約８,０００％高速、約１００％高速～約７,０００％高速、約１００％高速～約６,０００％高速、約１００％高速～約５,０００％高速、約１００％高速～約４,０００％高速、約１００％高速～約３,０００％高速、約１００％高速～約２,０００％高速、約１００％高速～約１,０００％高速、約１００％高速～約５００％高速、約１００％高速～約４８０％高速、約１００％高速～約４６０％高速、約１００％高速～約４４０％高速、約１００％高速～約４２０％高速、約１００％高速～約４００％高速、約１００％高速～約３８０％高速、約１００％高速～約３６０％高速、約１００％高速～約３４０％高速、約１００％高速～約３２０％高速、約１００％高速～約３００％高速、約１００％高速～約２８０％高速、約１００％高速～約２６０％高速、約１００％高速～約２４０％高速、約１００％高速～約２２０％高速、約１００％高速～約２００％高速、約１００％高速～約１８０％高速、約１００％高速～約１６０％高速、約１００％高速～約１４０％高速、約１００％高速～約１２０％高速、約１２０％高速～約１０,０００％高速、約１２０％高速～約９,０００％高速、約１２０％高速～約８,０００％高速、約１２０％高速～約７,０００％高速、約１２０％高速～約６,０００％高速、約１２０％高速～約５,０００％高速、約１２０％高速～約４,０００％高速、約１２０％高速～約３,０００％高速、約１２０％高速～約２,０００％高速、約１２０％高速～約１,０００％高速、約１２０％高速～約５００％高速、約１２０％高速～約４８０％高速、約１２０％高速～約４６０％高速、約１２０％高速～約４４０％高速、約１２０％高速～約４２０％高速、約１２０％高速～約４００％高速、約１２０％高速～約３８０％高速、約１２０％高速～約３６０％高速、約１２０％高速～約３４０％高速、約１２０％高速～約３２０％高速、約１２０％高速～約３００％高速、約１２０％高速～約２８０％高速、約１２０％高速～約２６０％高速、約１２０％高速～約２４０％高速、約１２０％高速～約２２０％高速、約１２０％高速～約２００％高速、約１２０％高速～約１８０％高速、約１２０％高速～約１６０％高速、約１２０％高速～約１４０％高速、約１４０％高速～約１０,０００％高速、約１４０％高速～約９,０００％高速、約１４０％高速～約８,０００％高速、約１４０％高速～約７,０００％高速、約１４０％高速～約６,０００％高速、約１４０％高速～約５,０００％高速、約１４０％高速～約４,０００％高速、約１４０％高速～約３,０００％高速、約１４０％高速～約２,０００％高速、約１４０％高速～約１,０００％高速、約１４０％高速～約５００％高速、約１４０％高速～約４８０％高速、約１４０％高速～約４６０％高速、約１４０％高速～約４４０％高速、約１４０％高速～約４２０％高速、約１４０％高速～約４００％高速、約１４０％高速～約３８０％高速、約１４０％高速～約３６０％高速、約１４０％高速～約３４０％高速、約１４０％高速～約３２０％高速、約１４０％高速～約３００％高速、約１４０％高速～約２８０％高速、約１４０％高速～約２６０％高速、約１４０％高速～約２４０％高速、約１４０％高速～約２２０％高速、約１４０％高速～約２００％高速、約１４０％高速～約１８０％高速、約１４０％高速～約１６０％高速、約１６０％高速～約１０,０００％高速、約１６０％高速～約９,０００％高速、約１６０％高速～約８,０００％高速、約１６０％高速～約７,０００％高速、約１６０％高速～約６,０００％高速、約１６０％高速～約５,０００％高速、約１６０％高速～約４,０００％高速、約１６０％高速～約３,０００％高速、約１６０％高速～約２,０００％高速、約１６０％高速～

約１,０００％高速、約１６０％高速～約５００％高速、約１６０％高速～約４８０％高速、約１６０％高速～約４６０％高速、約１６０％高速～約４４０％高速、約１６０％高速～約４２０％高速、約１６０％高速～約４００％高速、約１６０％高速～約３８０％高速、約１６０％高速～約３６０％高速、約１６０％高速～約３４０％高速、約１６０％高速～約３２０％高速、約１６０％高速～約３００％高速、約１６０％高速～約２８０％高速、約１６０％高速～約２６０％高速、約１６０％高速～約２４０％高速、約１６０％高速～約２２０％高速、約１６０％高速～約２００％高速、約１６０％高速～約１８０％高速、約１８０％高速～約１０,０００％高速、約１８０％高速～約９,０００％高速、約１８０％高速～約８,０００％高速、約１８０％高速～約７,０００％高速、約１８０％高速～約６,０００％高速、約１８０％高速～約５,０００％高速、約１８０％高速～約４,０００％高速、約１８０％高速～約３,０００％高速、約１８０％高速～約２,０００％高速、約１８０％高速～約１,０００％高速、約１８０％高速～約５００％高速、約１８０％高速～約４８０％高速、約１８０％高速～約４６０％高速、約１８０％高速～約４４０％高速、約１８０％高速～約４２０％高速、約１８０％高速～約４００％高速、約１８０％高速～約３８０％高速、約１８０％高速～約３６０％高速、約１８０％高速～約３４０％高速、約１８０％高速～約３２０％高速、約１８０％高速～約３００％高速、約１８０％高速～約２８０％高速、約１８０％高速～約２６０％高速、約１８０％高速～約２４０％高速、約１８０％高速～約２２０％高速、約１８０％高速～約２００％高速、約２００％高速～約１０,０００％高速、約２００％高速～約９,０００％高速、約２００％高速～約８,０００％高速、約２００％高速～約７,０００％高速、約２００％高速～約６,０００％高速、約２００％高速～約５,０００％高速、約２００％高速～約４,０００％高速、約２００％高速～約３,０００％高速、約２００％高速～約２,０００％高速、約２００％高速～約１,０００％高速、約２００％高速～約５００％高速、約２００％高速～約４８０％高速、約２００％高速～約４６０％高速、約２００％高速～約４４０％高速、約２００％高速～約４２０％高速、約２００％高速～約４００％高速、約２００％高速～約３８０％高速、約２００％高速

～約３６０％高速、約２００％高速～約３４０％高速、約２００％高速～約３２０％高速、約２００％高速～約３００％高速、約２００％高速～約２８０％高速、約２００％高速～約２６０％高速、約２００％高速～約２４０％高速、約２００％高速～約２２０％高速、約２２０％高速～約１０,０００％高速、約２２０％高速～約９,０００％高速、約２２０％高速～約８,０００％高速、約２２０％高速～約７,０００％高速、約２２０％高速～約６,０００％高速、約２２０％高速～約５,０００％高速、約２２０％高速～約４,０００％高速、約２２０％高速～約３,０００％高速、約２２０％高速～約２,０００％高速、約２２０％高速～約１,０００％高速、約２２０％高速～約５００％高速、約２２０％高速～約４８０％高速、約２２０％高速～約４６０％高速、約２２０％高速～約４４０％高速、約２２０％高速～約４２０％高速、約２２０％高速～約４００％高速、約２２０％高速～約３８０％高速、約２２０％高速～約３６０％高速、約２２０％高速～約３４０％高速、約２２０％高速～約３２０％高速、約２２０％高速～約３００％高速、約２２０％高速～約２８０％高速、約２２０％高速～約２６０％高速、約２２０％高速～約２４０％高速、約２４０％高速～約１０,０００％高速、約２４０％高速～約９,０００％高速、約２４０％高速～約８,０００％高速、約２４０％高速～約７,０００％、約２４０％高速～約６,０００％、約２４０％高速～約５,０００％、約２４０％高速～約４,０００％、約２４０％高速～約３,０００％、約２４０％高速～約２,０００％、約２４０％高速～約１,０００％、約２４０％高速～約５００％、約２４０％高速～約４８０％、約２４０％高速～

約４６０％高速、約２４０％高速～約４４０％高速、約２４０％高速～約４２０％高速、約２４０％高速～約４００％高速、約２４０％高速～約３８０％高速、約２４０％高速～約３６０％高速、約２４０％高速～約３４０％高速、約２４０％高速～約３２０％高速、約２４０％高速～約３００％高速、約２４０％高速～約２８０％高速、約２４０％高速～

約２６０％高速、約２６０％高速～約１０,０００％高速、約２６０％高速～約９,０００％高速、約２６０％高速～約８,０００％高速、約２６０％高速～約７,０００％高速、約２６０％高速～約６,０００％高速、約２６０％高速～約５,０００％高速、約２６０％高速～約４,０００％高速、約２６０％高速～約３,０００％高速、約２６０％高速～約２,０００％高速、約２６０％高速～約１,０００％高速、約２６０％高速～約５００％高速、約２６０％高速～約４８０％高速、約２６０％高速～約４６０％高速、約２６０％高速～約４４０％高速、約２６０％高速～約４２０％高速、約２６０％高速～約４００％高速、約２６０％高速～約３８０％高速、約２６０％高速～約３６０％高速、約２６０％高速～約３４０％高速、約２６０％高速～約３２０％高速、約２６０％高速～約３００％高速、約２６０％高速～約２８０％高速、約２８０％高速～約１０,０００％高速、約２８０％高速～約９,０００％高速、約２８０％高速～約８,０００％高速、約２８０％高速～約７,０００％高速、約２８０％高速～約６,０００％高速、約２８０％高速～約５,０００％高速、約２８０％高速～約４,０００％高速、約２８０％高速～約３,０００％高速、約２８０％高速～約２,０００％高速、約２８０％高速～約１,０００％高速、約２８０％高速～約５００％高速、約２８０％高速～約４８０％高速、約２８０％高速～約４６０％高速、約２８０％高速～約４４０％高速、約２８０％高速～約４２０％高速、約２８０％高速～約４００％高速、約２８０％高速～約３８０％高速、約２８０％高速～約３６０％高速、約２８０％高速～約３４０％高速、約２８０％高速～約３２０％高速、約３００％高速、約３００％高速～約１０,０００％高速、約３００％高速～約９,０００％高速、約３００％高速～約８,０００％高速、約３００％高速～約７,０００％高速、約３００％高速～約６,０００％高速、約３００％高速～約５,０００％高速、約３００％高速～約４,０００％高速、約３００％高速～約３,０００％高速、約３００％高速～約２,０００％高速、約３００％高速～約１,０００％高速、約３００％高速～約５００％高速、約３００％高速～約４８０％高速、約３００％高速～約４６０％高速、約３００％高速～約４４０％高速、約３００％高速～約４２０％高速、約３００％高速～約４００％高速、約３００％高速～約３８０％高速、約３００％高速～約３６０％高速、約３００％高速～約３４０％高速、約３００％高速～約３２０％高速、約３２０％高速～約１０,０００％高速、約３２０％高速～約９,０００％高速、約３２０％高速～約８,０００％高速、約３２０％高速～約７,０００％高速、約３２０％高速～約６,０００％高速、約３２０％高速～約５,０００％高速、約３２０％高速～約４,０００％高速、約３２０％高速～約３,０００％高速、約３２０％高速～約２,０００％高速、約３２０％高速～約１,０００％高速、約３２０％高速～約５００％高速、約３２０％高速～約４８０％高速、約３２０％高速～約４６０％高速、約３２０％高速～約４４０％高速、約３２０％高速～約４２０％高速、約３２０％高速～約４００％高速、約３２０％高速～約３８０％高速、約３２０％高速～約３６０％高速、約３２０％高速～約３４０％高速、約３４０％高速～約１０,０００％高速、約３４０％高速～約９,０００％高速、約３４０％高速～約８,０００％高速、約３４０％高速～約７,０００％高速、約３４０％高速～約６,０００％高速、約３４０％高速～約５,０００％高速、約３４０％高速～約４,０００％高速、約３４０％高速～約３,０００％高速、約３４０％高速～約２,０００％高速、約３４０％高速～約１,０００％高速、約３４０％高速～約５００％高速、約３４０％高速～約４８０％高速、約３４０％高速～約４６０％高速、約３４０％高速～約４４０％高速、約３４０％高速～約４２０％高速、約３４０％高速～約４００％高速、約３４０％高速～約３８０％高速、約３４０％高速～約３６０％高速、約３６０％高速～約１０,０００％高速、約３６０％高速～約９,０００％高速、約３６０％高速～約８,０００％高速、約３６０％高速～約７,０００％高速、約３６０％高速～約６,０００％高速、約３６０％高速～約５,０００％高速、約３６０％高速～約４,０００％高速、約３６０％高速～約３,０００％高速、約３６０％高速～約２,０００％高速、約３６０％高速～約１,０００％高速、約３６０％高速～約５００％高速、約３６０％高速～約４８０％高速、約３６０％高速～約４６０％高速、約３６０％高速～約４４０％高速、約３６０％高速～約４２０％高速、約３６０％高速～約４００％高速、約３６０％高速～約３８０％高速、約３８０％高速～約１０,０００％高速、

約３８０％高速～約９,０００％高速、約３８０％高速～約８,０００％高速、約３８０％高速～約７,０００％高速、約３８０％高速～約６,０００％高速、約３８０％高速～約５,０００％高速、約３８０％高速～約４,０００％高速、約３８０％高速～約３,０００％高速、約３８０％高速～約２,０００％高速、約３８０％高速～約１,０００％高速、約３８０％高速～約５００％高速、約３８０％高速～約４８０％高速、約３８０％高速～約４６０％高速、約３８０％高速～約４４０％高速、約３８０％高速～約４２０％高速、約３８０％高速～約４００％高速、約４００％高速～約１０,０００％高速、約４００％高速～約９,０００％高速、約４００％高速～約８,０００％高速、約４００％高速～約７,０００％高速、約４００％高速～約６,０００％高速、約４００％高速～約５,０００％高速、約４００％高速～約４,０００％高速、約４００％高速～約３,０００％高速、約４００％高速～約２,０００％高速、約４００％高速～約１,０００％高速、約４００％高速～約５００％高速、約４００％高速～約４８０％高速、約４００％高速～約４６０％高速、約４００％高速～約４４０％高速、約４００％高速～約４２０％高速、約４２０％高速～約１０,０００％高速、約４２０％高速～約９,０００％高速、約４２０％高速～約８,０００％高速、約４２０％高速～約７,０００％高速、約４２０％高速～約６,０００％高速、約４２０％高速～約５,０００％高速、約４２０％高速～約４,０００％高速、約４２０％高速～約３,０００％高速、約４２０％高速～約２,０００％高速、約４２０％高速～約１,０００％高速、約４２０％高速～約５００％高速、約４２０％高速～約４８０％高速、約４２０％高速～約４６０％高速、約４２０％高速～約４４０％高速、約４４０％高速～約１０,０００％高速、約４４０％高速～約９,０００％高速、約４４０％高速～約８,０００％高速、約４４０％高速～約７,０００％高速、約４４０％高速～約６,０００％高速、約４４０％高速～約５,０００％高速、約４４０％高速～約４,０００％高速、約４４０％高速～約３,０００％高速、約４４０％高速～約２,０００％高速、約４４０％高速～約１,０００％高速、約４４０％高速～約５００％高速、約４４０％高速～約４８０％高速、約４４０％高速～約４６０％高速、約４６０％高速～約１０,０００％高速、約４６０％高速～約９,０００％高速、約４６０％高速～約８,０００％高速、約４６０％高速～約７,０００％高速、約４６０％高速～約６,０００％高速、約４６０％高速～約５,０００％高速、約４６０％高速～約４,０００％高速、約４６０％高速～約３,０００％高速、約４６０％高速～約２,０００％高速、約４６０％高速～約１,０００％高速、約４６０％高速～約５００％高速、約４６０％高速～約４８０％高速、約４８０％高速～約１０,０００％高速、約４８０％高速～約９,０００％高速、約４８０％高速～約８,０００％高速、約４８０％高速～約７,０００％高速、約４８０％高速～約６,０００％高速、約４８０％高速～約５,０００％高速、約４８０％高速～約４,０００％高速、約４８０％高速～約３,０００％高速、約４８０％高速～約２,０００％高速、約４８０％高速～約１,０００％高速、約４８０％高速～約５００％高速、約５００％高速～約１０,０００％高速、約５００％高速～約９,０００％高速、約５００％高速～約８,０００％高速、約５００％高速～約７,０００％高速、約５００％高速～約６,０００％高速、約５００％高速～約５,０００％高速、約５００％高速～約４,０００％高速、約５００％高速～約３,０００％高速、約５００％高速～約２,０００％高速、約５００％高速～約１,０００％高速、約１,０００％高速～約１０,０００％高速、約１,０００％高速～約９,０００％高速、約１,０００％高速～約８,０００％高速、約１,０００％高速～約７,０００％高速、約１,０００％高速～約６,０００％高速、約１,０００％高速～約５,０００％高速、約１,０００％高速～約４,０００％高速、約１,０００％高速～約３,０００％高速、約１,０００％高速～約２,０００％高速、約２,０００％高速～約１０,０００％高速、約２,０００％高速～約９,０００％高速、約２,０００％高速～約８,０００％高速、約２,０００％高速～約７,０００％高速、約２,０００％高速～約６,０００％高速、約２,０００％高速～約５,０００％高速、約２,０００％高速～約４,０００％高速、約２,０００％高速～約３,０００％高速、約３,０００％高速～約１０,０００％高速、約３,０００％高速～約９,０００％高速、約３,０００％高速～約８,０００％高速、約３,０００％高速～約７,０００％高速、約３,０００％高速～約６,０００％高速、約３,０００％高速～約５,０００％高速、約３,００

０％高速～約４,０００％高速、約４,０００％高速～約１０,０００％高速、約４,０００％高速～約９,０００％高速、約４,０００％高速～約８,０００％高速、約４,０００％高速～約７,０００％高速、約４,０００％高速～約６,０００％高速、約４,０００％高速～約５,０００％高速、約５,０００％高速～約１０,０００％高速、約５,０００％高速～約９,０００％高速、約５,０００％高速～約８,０００％高速、約５,０００％高速～約７,０００％高速、約５,０００％高速～約６,０００％高速、約６,０００％高速～約１０,０００％高速、約６,０００％高速～約９,０００％高速、約６,０００％高速～約８,０００％高速、約６,０００％高速～約７,０００％高速、約７,０００％高速～約１０,０００％高速、約７,０００％高速～約９,０００％高速、約７,０００％高速～約８,０００％高速、約８,０００％高速～約１０,０００％高速、約８,０００％高速～約９,０００％高速、または約９,０００％高速～約１０,０００％高速）高速など、ｐＨ約７.０～約８.０（例えば、約７.０～約７.９、約７.０～約７.８、約７.０～約７.７、約７.０～約７.６、約７.０～約７.５、約７.０～約７.４、約７.０～約７.３、約７.０～約７.２、約７.０～約７.１、約７.１～約８.０、約７.１　～約７.９、約７.１～約７.８、約７.１～約７.７、約７.１～約７.６、約７.１～約７.５、約７.１～約７.４、約７.１～約７.３、約７.１～約７.２、約７.２～約８.０、約７.２～約７.９、約７.２～約７.８、約７.２～約７.７、約７.２～約７.６、約７.２～約７.５、約７.２～約７.４、約７.２～約７.３、約７.３～約８.０、約７.３～約７.９、約７.３～約７.８、約７.３～約７.７、約７.３～約７.６、約７.３～約７.５、約７.３～約７.４、約７.４～約８.０、約７.４～約７.９、約７.４～約７.８、約７.４～約７.７、約７.４～約７.６、約７.４～約７.５、約７.５～約８.０、約７.５～約７.９、約７.５～約７.８、約７.５～約７.７、約７.５～約７.６、約７.６～約８.０、約７.６～約７.９、約７.６～約７.８、約７.６～約７.７、約７.７～約８.０、約７.７～約７.９、約７.７～約７.８、約７.８～約８.０、約７.８～約７.９または約７.９～約８.０）である。

【０３７６】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）または抗体のいずれかの一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメイン（および存在する場合には、任意に第二の抗原結合ドメイン）の、ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での解離定数（K_D）が、ｐＨ約７.０～約８.０（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）でのK_Dよりも、より大きい（例えば、検出可能に、より大きい）（例えば、少なくとも５％大きい、少なくとも１０％大きい、少なくとも１５％大きい、少なくとも２０％大きい、少なくとも２５％大きい、少なくとも３０％大きい、少なくとも３５％大きい、少なくとも４０％大きい、少なくとも４５％大きい、少なくとも５０％大きい、少なくとも５５％大きい、少なくとも６０％大きい、少なくとも６５％大きい、少なくとも７０％大きい、少なくとも８０％大きい、少なくとも８５％大きい、少なくとも９０％大きい、少なくとも９５％大きい、少なくとも１００％大きい、少なくとも１２０％大きい、少なくとも１４０％大きい、少なくとも１６０％大きい、少なくとも１８０％大きい、少なくとも２００％大きい、少なくとも２２０％大きい、少なくとも２４０％大きい、少なくとも２６０％大きい、少なくとも２８０％大きい、少なくとも３００％大きい、少なくとも３２０％大きい、少なくとも３４０％大きい、少なくとも３６０％大きい、少なくとも３８０％大きい、少なくとも４００％大きい、少なくとも４２０％大きい、少なくとも４４０％大きい、少なくとも４６０％大きい、少なくとも４８０％大きい、少なくとも５００％大きい、少なくとも１,０００％大きい、少なくとも２,０００％大きい、少なくとも３,０００％大きい、少なくとも４,０００％大きい、少なくとも５,０００％大きい、少なくとも６,０００％大きい、少なくとも７,０００％大きい、少なくとも８,０００％大きい、少なくとも９,０００％大きい、もしくは少なくとも１０,０００％大きい、または約５％大きい～約１０,０００％大きい、約５％大きい～約９,０００％大きい～約５％大きい～約８,０００％大きい、約５％大きい～約７,０００％大きい、約５％大きい～約６,０００％大きい、約５％大きい～約５,０００％大きい、約５％大きい～約４,０００％大きい、約５％大きい～約３,０００％大きい、約５％大

きい～約２,０００％大きい、約５％大きい～約１,０００％大きい、約５％大きい～約５００％大きい、約５％大きい～約４８０％大きい、約５％大きい～約４６０％大きい、約５％大きい～約４４０％大きい、約５％大きい～約４２０％大きい、約５％大きい～約４００％大きい、約５％大きい～約３８０％大きい、約５％大きい～約３６０％大きい、約５％大きい～約３４０％大きい、約５％大きい～約３２０％大きい、約５％大きい～約３００％大きい、約５％大きい～約２８０％大きい、約５％大きい～約２６０％大きい、約５％大きい～約２４０％大きい、約５％大きい～約２２０％大きい、約５％大きい～約２００％大きい、約５％大きい～約１８０％大きい、約５％大きい～約１６０％大きい、約５％大きい～１４０％大きい、約５％大きい～約１２０％大きい、約５％大きい～約１００％大きい、約５％大きい～約９５％大きい、約５％大きい～約９０％大きい、約５％大きい～約８５％大きい、約５％大きい～約８０％大きい、約５％大きい～約７５％大きい、約５％大きい～約７０％大きい、約５％大きい～約６５％大きい、約５％大きい～約６０％大きい、約５％大きい～約５５％大きい、約５％大きい～約５０％大きい、約５％大きい～約４５％大きい、約５％大きい～約４０％大きい、約５％大きい～約３５％大きい、約５％大きい～約３０％大きい、約５％大きい～約２５％大きい、約５％大きい～約２０％大きい、約５％大きい～約１５％大きい、約５％大きい～約１０％大きい、約１０％大きい～約１０,０００％大きい、約１０％大きい～約９,０００％大きい、約１０％大きい～約８,０００％大きい、約１０％大きい～約７,０００％大きい、約１０％大きい～約６,０００％大きい、約１０％大きい～約５,０００％大きい、約１０％大きい～約４,０００％大きい、約１０％大きい～約３,０００％大きい、約１０％大きい～約２,０００％大きい、約１０％大きい～約１,０００％大きい、約１０％大きい～約５００％大きい、約１０％大きい～約４８０％大きい、約１０％大きい～約４６０％大きい、約１０％大きい～約４４０％大きい、約１０％大きい～約４２０％大きい、約１０％大きい～約４００％大きい、約１０％大きい～約３８０％大きい、約１０％大きい～約３６０％大きい、約１０％大きい～約３４０％大きい、約１０％大きい～約３２０％大きい、約１０％大きい～約３００％大きい、約１０％大きい～約２８０％大きい、約１０％大きい～約２６０％大きい、約１０％大きい～約２４０％大きい、約１０％大きい～約２２０％大きい、約１０％大きい～約２００％大きい、約１０％大きい～約１８０％大きい、約１０％大きい～約１６０％大きい、約１０％大きい～１４０％大きい、約１０％大きい～約１２０％大きい、約１０％大きい～約１００％大きい、約１０％大きい～約９５％大きい、約１０％大きい～約９０％大きい、約１０％大きい～約８５％大きい、約１０％大きい～約８０％大きい、約１０％大きい～約７５％大きい、約１０％大きい～約７０％大きい、約１０％大きい～約６５％大きい、約１０％大きい～約６０％大きい、約１０％大きい～約５５％大きい、約１０％大きい～約５０％大きい、約１０％大きい～約４５％大きい、約１０％大きい～約４０％大きい、約１０％大きい～約３５％大きい、約１０％大きい～約３０％大きい、約１０％大きい～約２５％大きい、約１０％大きい～約２０％大きい、約１０％大きい～約１５％大きい、約１５％大きい～約１０,０００％大きい、約１５％大きい～約９,０００％大きい、約１５％大きい～約８,０００％大きい、約１５％大きい～約７,０００％大きい、約１５％大きい～約６,０００％大きい、約１５％大きい～約５,０００％大きい、約１５％大きい～約４,０００％大きい、約１５％大きい～約３,０００％大きい、約１５％大きい～約２,０００％大きい、約１５％大きい～約１,０００％大きい、約１５％大きい～約５００％大きい、約１５％大きい～約４８０％大きい、約１５％大きい～約４６０％大きい、約１５％大きい～約４４０％大きい、約１５％大きい～約４２０％大きい、約１５％大きい～約４００％大きい、約１５％大きい～約３８０％大きい、約１５％大きい～約３６０％大きい、約１５％大きい～約３４０％大きい、約１５％大きい～約３２０％大きい、約１５％大きい～約３００％大きい、約１５％大きい～約２８０％大きい、約１５％大きい～約２６０％大きい、約１５％大きい～約２４０％大きい、約１５％大きい～約２２０％大きい、約１５％大きい～約２００％大きい、約１５％大きい～約１８０％大きい、約１５％大きい～約１６０％大きい、約１５％大きい～１４０％大きい、約１５％大きい～約１２０％大きい、約１５％大きい～約１００％大きい、約１５％大き

い～約９５％大きい、約１５％大きい～約９０％大きい、約１５％大きい～約８５％大きい、約１５％大きい～約８０％大きい、約１５％大きい～約７５％大きい、約１５％大きい～約７０％大きい、約１５％大きい～約６５％大きい、約１５％大きい～約６０％大きい、約１５％大きい～約５５％大きい、約１５％大きい～約５０％大きい、約１５％大きい～約４５％大きい、約１５％大きい～約４０％大きい、約１５％大きい～約３５％大きい、約１５％大きい～約３０％大きい、約１５％大きい～約２５％大きい、約１５％大きい～約２０％大きい、約２０％大きい～約１０,０００％大きい、約２０％大きい～約９,０００％大きい、約２０％大きい～約８,０００％大きい、約２０％大きい～約７,０００％大きい、約２０％大きい～約６,０００％大きい、約２０％大きい～約５,０００％大きい、約２０％大きい～約４,０００％大きい、約２０％大きい～約３,０００％大きい、約２０％大きい～約２,０００％大きい、約２０％大きい～約１,０００％大きい、約２０％大きい～約５００％大きい、約２０％大きい～約４８０％大きい、約２０％大きい～約４６０％大きい、約２０％大きい～約４４０％大きい、約２０％大きい～約４２０％大きい、約２０％大きい～約４００％大きい、約２０％大きい～約３８０％大きい、約２０％大きい～約３６０％大きい、約２０％大きい～約３４０％大きい、約２０％大きい～約３２０％大きい、約２０％大きい～約３００％大きい、約２０％大きい～約２８０％大きい、約２０％大きい～約２６０％大きい、約２０％大きい～約２４０％大きい、約２０％大きい～約２２０％大きい、約２０％大きい～約２００％大きい、約２０％大きい～約１８０％大きい、約２０％大きい～約１６０％大きい、約２０％大きい～約１４０％大きい、約２０％大きい～約１２０％大きい、約２０％大きい～約１００％大きい、約２０％大きい～約９５％大きい、約２０％大きい～約９０％大きい、約２０％大きい～約８５％大きい、約２０％大きい～約８０％大きい、約２０％大きい～約７５％大きい、約２０％大きい～約７０％大きい、約２０％大きい～約６５％大きい、約２０％大きい～約６０％大きい、約２０％大きい～約５５％大きい、約２０％大きい～約５０％大きい、約２０％大きい～約４５％大きい、約２０％大きい～約４０％大きい、約２０％大きい～約３５％大きい、２０％大きい～約３０％大きい、２０％大きい～約２５％大きい、約２５％大きい～約１０,０００％大きい、約２５％大きい～約９,０００％大きい、約２５％大きい～約８,０００％大きい、約２５％大きい～約７,０００％大きい、約２５％大きい～約６,０００％大きい、約２５％大きい～約５,０００％大きい、約２５％大きい～約４,０００％大きい、約２５％大きい～約３,０００％大きい、約２５％大きい～約２,０００％大きい、約２５％大きい～約１,０００％大きい、約２５％大きい～約５００％大きい、約２５％大きい～約４８０％大きい、約２５％大きい～約４６０％大きい、約２５％大きい～約４４０％大きい、約２５％大きい～約４２０％大きい、約２５％大きい～約４００％大きい、約２５％大きい～約３８０％大きい、約２５％大きい～約３６０％大きい、約２５％大きい～約３４０％大きい、約２５％大きい～約３２０％大きい、約２５％大きい～約３００％大きい、約２５％大きい～約２８０％大きい、約２５％大きい～約２６０％大きい、約２５％大きい～約２４０％大きい、約２５％大きい～約２２０％大きい、約２５％大きい～約２００％大きい、約２５％大きい～約１８０％大きい、約２５％大きい～約１６０％大きい、約２５％大きい～約１４０％大きい、約２５％大きい～約１２０％大きい、約２５％大きい～約１００％大きい、約２５％大きい～約９５％大きい、約２５％大きい～約９０％大きい、約２５％大きい～約８５％大きい、約２５％大きい～約８０％大きい、約２５％大きい～約７５％大きい、約２５％大きい～約７０％大きい、約２５％大きい～約６５％大きい、約２５％大きい～約６０％大きい、約２５％大きい～約５５％大きい、約２５％大きい～約５０％大きい、約２５％大きい～約４５％大きい、約２５％大きい～約４０％大きい、約２５％大きい～約３５％大きい、約２５％大きい～約３０％大きい、約３０％大きい～約１０,０００％大きい、約３０％大きい～約９,０００％大きい、約３０％大きい～約８,０００％大きい、約３０％大きい～約７,０００％大きい、約３０％大きい～約６,０００％大きい、約３０％大きい～約５,０００％大きい、約３０％大きい～約４,０００％大きい、約３０％大きい～約３,０００％大きい、約３０％大きい～約２,０００％大きい、約３０％大きい～約１,０００％大きい、約３０％大きい～約５００％大

きい、約３０％大きい～約４８０％大きい、約３０％大きい～約４６０％大きい、約３０％大きい～約４４０％大きい、約３０％大きい～約４２０％大きい、約３０％大きい～約４００％大きい、約３０％大きい～約３８０％大きい、約３０％大きい～約３６

０％大きい、約３０％大きい～約３４０％大きい、約３０％大きい～約３２０％大きい、約３０％大きい～約３００％大きい、約３０％大きい～約２８０％大きい、約３０％大きい～約２６０％大きい、約３０％大きい～約２４０％大きい、約３０％大きい～約２２０％大きい、約３０％大きい～約２００％大きい、約３０％大きい～約１８０％大きい、約３０％大きい～約１６０％大きい、約３０％大きい～１４０％大きい、約３０％大きい～約１２０％大きい、約３０％大きい～約１００％大きい、約３０％大きい～約９５％大きい、約３０％大きい～約９０％大きい、約３０％大きい～約８５％大きい、約３０％大きい～約８０％大きい、約３０％大きい～約７５％大きい、約３０％大きい～約７０％大きい、約３０％大きい～約６５％大きい、約３０％大きい～約６０％大きい、約３０％大きい～約５５％大きい、約３０％大きい～約５０％大きい、約３０％大きい～約４５％大きい、約３０％大きい～約４０％大きい、約３０％大きい～約３５％大きい、約３５％大きい～約１０,０００％大きい、約３５％大きい～約９,０００％大きい、約３５％大きい～約８,０００％大きい、約３５％大きい～約７,０００％大きい、約３５％大きい～約６,０００％大きい、約３５％大きい～約５,０００％大きい、約３５％大きい～約４,０００％大きい、約３５％大きい～約３,０００％大きい、約３５％大きい～約２,０００％大きい、約３５％大きい～約１,０００％大きい、約３５％大きい～約５００％大きい、約３５％大きい～約４８０％大きい、約３５％大きい～約４６０％大きい、約３５％大きい～約４４０％大きい、約３５％大きい～約４２０％大きい、約３５％大きい～約４００％大きい、約３５％大きい～約３８０％大きい、約３５％大きい～約３６０％大きい、約３５％大きい～約３４０％大きい、約３５％大きい～約３２０％大きい、約３５％大きい～約３００％大きい、約３５％大きい～約２８０％大きい、約３５％大きい～約２６０％大きい、約３５％大きい～約２４０％大きい、約３５％大きい～約２２０％大きい、約３５％大きい～約２００％大きい、約３５％大きい～約１８０％大きい、約３５％大きい～約１６０％大きい、　約３５％大きい～約１４０％大きい、約３５％大きい～約１２０％大きい、約３５％大きい～約１００％大きい、約３５％大きい～約９５％大きい、約３５％大きい～約９０％大きい、約３５％大きい～約８５％大きい、約３５％大きい～約８０％大きい、約３５％大きい～約７５％大きい、約３５％大きい～約７０％大きい、約３５％大きい～約６５％大きい、約３５％大きい～約６０％大きい、約３５％大きい～約５５％大きい、約３５％大きい～約５０％大きい、約３５％大きい～約４５％大きい、約３５％大きい～約４０％大きい、約４０％大きい～約１０,０００％大きい、約４０％大きい～約９,０００％大きい、約４０％大きい～約８,０００％大きい、約４０％大きい～約７,０００％大きい、約４０％大きい～約６,０００％大きい、約４０％大きい～約５,０００％大きい、約４０％大きい～約４,０００％大きい、約４０％大きい～約３,０００％大きい、約４０％大きい～約２,０００％大きい、約４０％大きい～約１,０００％大きい、約４０大きい～約５００％大きい、約４０％大きい～約４８０％大きい、約４０％大きい～約４６０％大きい、約４０％大きい～約４４０％大きい、約４０％大きい～約４２０％大きい、約４０％大きい～約４００％大きい、約４０％大きい～約３８０％大きい、約４０％大きい～約３６０％大きい、約４０％大きい～約３４０％大きい、約４０％大きい～約３２０％大きい、約４０％大きい～約３００％大きい、約４０％大きい～約２８０％大きい、約４０％大きい～約２６０％大きい、約４０％大きい～約２４０％大きい、約４０％大きい～約２２０％大きい、約４０％大きい～約２００％大きい、約４０％大きい～約１８０％大きい、約４０％大きい～約１６０％大きい、約４０％大きい～約１４０％大きい、約４０％大きい～約１２０％大きい、約４０％大きい～約１００％大きい、約４０％大きい～約９５％大きい、約４０％大きい～約９０％大きい、約４０％大きい～約８５％大きい、約４０％大きい～約８０％大きい、約４０％大きい～約７５％大きい、約４０％大きい～約７０％大きい、約４０％大きい～約６５％大きい、約４０％大きい～約６０％大き

い、約４０％大きい～約５５％大きい、約４０％大きい～約５０％大きい、約４０％大きい～４５％大きい、約４５％大きい～約１０,０００％大きい、約４５％大きい～約９,０００％大きい、約４５％大きい～約８,０００％大きい、約４５％大きい～約７,０００％大きい、約４５％大きい～約６,０００％大きい、約４５％大きい～約５,０００％大きい、約４５％大きい～約４,０００％大きい、約４５％大きい～約３,０００％大きい、約４５％大きい～約２,０００％大きい、約４５％大きい～約１,０００％大きい、約４５％大きい～約５００％大きい、約４５％大きい～約４８０％大きい、約４５％大きい～約４６０％大きい、約４５％大きい～約４４０％大きい、約４５％大きい～約４２０％大きい、約４５％大きい～約４００％大きい、約４５％大きい～約３８０％大きい、約４５％大きい～約３６０％大きい、約４５％大きい～約３４０％大きい、約４５％大きい～約３２０％大きい、約４５％大きい～約３００％大きい、約４５％大きい～約２８０％大きい、約４５％大きい～約２６０％大きい、約４５％大きい～約２４０％大きい、約４５％大きい～約２２０％大きい、約４５％大きい～約２００％大きい、約４５％大きい～約１８０％大きい、約４５％大きい～約１６０％大きい、約４５％大きい～１４０％大きい、約４５％大きい～約１２０％大きい、約４５％大きい～約１００％大きい、約４５％大きい～約９５％大きい、約４５％大きい～約９０％大きい、約４５％大きい～約８５％大きい、約４５％大きい～約８０％大きい、約４５％大きい～約７５％大きい、約４５％大きい～約７０％大きい、約４５％大きい～約６５％大きい、約４５％大きい～約６０％大きい、約４５％大きい～約５５％大きい、約４５％大きい～約５０％大きい、約５０％大きい～約１０,０００％大きい、約５０％大きい～約９,０００％大きい、約５０％大きい～約８,０００％大きい、約５０％大きい～約７,０００％大きい、約５０％大きい～約６,０００％大きい、約５０％大きい～約５,０００％大きい、約５０％大きい～約４,０００％大きい、約５０％大きい～約３,０００％大きい、約５０％大きい～約２,０００％大きい、約５０％大きい～約１,０００％大きい、約５０％大きい～約５００％大きい、約５０％大きい～約４８０％大きい、約５０％大きい～約４６０％大きい、約５０％大きい～約４４０％大きい、約５０％大きい～約４２０％大きい、約５０％大きい～約４００％大きい、約５０％大きい～約３８０％大きい、約５０％大きい～約３６０％大きい、約５０％大きい～約３４０％大きい、約５０％大きい～約３２０％大きい、約５０％大きい～約３００％大きい、約５０％大きい～約２８０％大きい、約５０％大きい～約２６０％大きい、約５０％大きい～約２４０％大きい、約５０％大きい～約２２０％大きい、約５０％大きい～約２００％大きい、約５０％大きい～約１８０％大きい、約５０％大きい～約１６０％大きい、約５０％大きい～１４０％大きい、約５０％大きい～約１２０％大きい、約５０％大きい～約１００％大きい、約５０％大きい～約９５％大きい、約５０％大きい～約９０％大きい、約５０％大きい～約８５％大きい、約５０％大きい～約８０％大きい、約５０％大きい～約７５％大きい、約５０％大きい～約７０％大きい、約５０％大きい～約６５％大きい、約５０％大きい～約６０％大きい、約５０％大きい～約５５％大きい、約５５％大きい～約１０,０００％大きい、約５５％大きい～約９,０００％大きい、約５５％大きい～約８,０００％大きい、約５５％大きい～約７,０００％大きい、約５５％大きい～約６,０００％大きい、約５５％大きい～約５,０００％大きい、約５５％大きい～約４,０００％大きい、約５５％大きい～約３,０００％大きい、約５５％大きい～約２,０００％大きい、約５５％大きい～約１,０００％大きい、約５５％大きい～約５００％大きい、約５５％大きい～約４８０％大きい、約５５％大きい～約４６０％大きい、約５５％大きい～約４４０％大きい、約５５％大きい～約４２０％大きい、約５５％大きい～約４００％大きい、約５５％大きい～約３８０％大きい、約５５％大きい～約３６０％大きい、約５５％大きい～約３４０％大きい、約５５％大きい～約３２０％大きい、約５５％大きい～約３００％大きい、約５５％大きい～約２８０％大きい、約５５％大きい～約２６０％大きい、約５５％大きい～約２４０％大きい、約５５％大きい～約２２０％大きい、約５５％大きい～約２００％大きい、約５５％大きい～約１８０％大きい、約５５％大きい～約１６０％大きい、約５５％大きい～１４０％大きい、約５５％大きい～約１２０％大きい、約５５％大きい～約１００％大きい、約５５％大きい～約９５％大きい、約５５

％大きい～約９０％大きい、約５５％大きい～約８５％大きい、約５５％大きい～約８０％大きい、約５５％大きい～約７５％大きい、約５５％大きい～約７０％大きい、約５５％大きい～約６５％大きい、約５５％大きい～約６０％大きい、約６０％大きい～約１０,０００％大きい、約６０％大きい～約９,０００％大きい、約６０％大きい～約８,０００％大きい、約６０％大きい～約７,０００％大きい、約６０％大きい～約６,０００％大きい、約６０％大きい～約５,０００％大きい、約６０％大きい～約４,０００％大きい、約６０％大きい～約３,０００％大きい、約６０％大きい～約２,０００％大きい、約６０％大きい～約１,０００％大きい、約６０％大きい～約５００％大きい、約６０％大きい～約４８０％大きい、約６０％大きい～約４６０％大きい、約６０％大きい～約４４０％大きい、約６０％大きい～約４２０％大きい、約６０％大きい～約４００％大きい、約６０％大きい～約３８０％大きい、約６０％大きい～約３６０％大きい、約６０％大きい～約３４０％大きい、約６０％大きい～約３２０％大きい、約６０％大きい～約３００％大きい、約６０％大きい～約２８０％大きい、約６０％大きい～約２６０％大きい、約６０％大きい～約２４０％大きい、約６０％大きい～約２２０％大きい、約６０％大きい～約２００％大きい、約６０％大きい～約１８０％大きい、約６０％大きい～約１６０％大きい、約６０％大きい～約１４０％大きい、約６０％大きい～約１２０％大きい、約６０％大きい～約１００％大きい、約６０％大きい～約９５％大きい、約６０％大きい～約９０％大きい、約６０％大きい～約８５％大きい、約６０％大きい～約８０％大きい、約６０％大きい～約７５％大きい、約６０％大きい～約７０％大きい、約６０％大きい～約６５％大きい、約６５％大きい～約１０,０００％大きい、約６５％大きい～約９,０００％大きい、約６５％大きい～約８,０００％大きい、約６５％大きい～約７,０００％大きい、約６５％大きい～約６,０００％大きい、約６５％大きい～約５,０００％大きい、約６５％大きい～約４,０００％大きい、約６５％大きい～約３,０００％大きい、約６５％大きい～約２,０００％大きい、約６５％大きい～約１,０００％大きい、約６５％大きい～約５００％大きい、約６５％大きい～約４８０％大きい、約６５％大きい～約４６０％大きい、約６５％大きい～約４４０％大きい、約６５％大きい～約４２０％大きい、約６５％大きい～約４００％大きい、約６５％大きい～約３８０％大きい、約６５％大きい～約３６０％大きい、約６５％大きい～約３４０％大きい、約６５％大きい～約３２０％大きい、約６５％大きい～約３００％大きい、約６５％大きい～約２８０％大きい、約６５％大きい～約２６０％大きい、約６５％大きい～約２４０％大きい、約６５％大きい～約２２０％大きい、約６５％大きい～約２００％大きい、約６５％大きい～約１８０％大きい、約６５％大きい～約１６０％大きい、約６５％大きい～１４０％大きい、約６５％大きい～約１２０％

大きい、約６５％大きい～約１００％大きい、約６５％大きい～約９５％大きい、約６５％大きい～約９０％大きい、約６５％大きい～約８５％大きい、約６５％大きい～約８０％大きい、約６５％大きい～約７５％大きい、約６５％大きい～約７０％大きい、約７０％大きい～約１０,０００％大きい、約７０％大きい～約９,０００％大きい、約７０％大きい～約８,０００％大きい、約７０％大きい～約７,０００％大きい、約７０％大きい～約６,０００％大きい、約７０％大きい～約５,０００％大きい、約７０％大きい～約４,０００％大きい、約７０％大きい～約３,０００％大きい、約７０％大きい～約２,０００％大きい、約７０％大きい～約１,０００％大きい、約７０％大きい～約５００％大きい、約７０％大きい～約４８０％大きい、約７０％大きい～約４６０％大きい、約７０％大きい～約４４０％大きい、約７０％大きい～約４２０％大きい、約７０％大きい～約４００％大きい、約７０％大きい～約３８０％大きい、約７０％大きい～約３６０％大きい、約７０％大きい～約３４０％大きい、約７０％大きい～約３２０％大きい、約７０％大きい～約３００％大きい、約７０％大きい～約２８０％大きい、約７０％大きい～約２６０％大きい、約７０％大きい～約２４０％大きい、約７０％大きい～約２２０％大きい、約７０％大きい～約２００％大きい、約７０％大きい～約１８０％大きい、約７０％大きい～約１６０％大きい、約７０％大きい～約１４０％大きい、約７０％大きい～約１２０％

大きい、約７０％大きい～約１００％大きい、約７０％大きい～約９５％大きい、約７０％大きい～約９０％大きい、約７０％大きい～約８５％大きい、約７０％大きい～約８０％大きい、約７０％大きい～約７５％大きい、約７５％大きい～約１０,０００％大きい、約７５％大きい～約９,０００％大きい、約７５％大きい～約８,０００％大きい、約７５％大きい～約７,０００％大きい、約７５％大きい～約６,０００％大きい、約７５％大きい～約５,０００％大きい、約７５％大きい～約４,０００％大きい、約７５％大きい～約３,０００％大きい、約７５％大きい～約２,０００％大きい、約７５％大きい～約１,０００％大きい、約７５％大きい～約５００％大きい、約７５％大きい～約４８０％大きい、約７５％大きい～約４６０％大きい、約７５％大きい～約４４０％大きい、約７５％大きい～約４２０％大きい、約７５％大きい～約４００％大きい、約７５％大きい～約３８０％大きい、約７５％大きい～約３６０％大きい、約７５％大きい～約３４０％大きい、約７５％大きい～約３２０％大きい、約７５％大きい～約３００％大きい、約７５％大きい～約２８０％大きい、約７５％大きい～約２６０％大きい、約７５％大きい～約２４０％大きい、約７５％大きい～約２２０％大きい、約７５％大きい～約２００％大きい、約７５％大きい～約１８０％大きい、約７５％大きい～約１６０％大きい、約７５％大きい～約１４０％大きい、約７５％大きい～約１２０％大きい、約７５％大きい～約１００％大きい、約７５％大きい～約９５％大きい、約７５％大きい～約９０％大きい、約７５％大きい～約８５％大きい、約７５％大きい～約８０％大きい、約８０％大きい～約１０,０００％大きい、約８０％大きい～約９,０００％大きい、約８０％大きい～約８,０００％大きい、約８０％大きい～約７,０００％大きい、約８０％大きい～約６,０００％大きい、約８０％大きい～約５,０００％大きい、約８０％大きい～約４,０００％大きい、約８０％大きい～約３,０００％大きい、約８０％大きい～約２,０００％大きい、約８０％大きい～約１,０００％大きい、約８０％大きい～約５００％大きい、約８０％大きい～約４８０％大きい、約８０％大きい～約４６０％大きい、約８０％大きい～約４４０％大きい、約８０％大きい～約４２０％大きい、約８０％大きい～約４００％大きい、約８０％大きい～約３８０％大きい、約８０％大きい～約３６０％大きい、約８０％大きい～約３４０％大きい、約８０％大きい～約３２０％大きい、約８０％大きい～約３００％大きい、約８０％大きい～約２８０％大きい、約８０％大きい～約２６０％大きい、約８０％大きい～約２４０％大きい、約８０％大きい～約２２０％大きい、約８０％大きい～約２００％大きい、約８０％大きい～約１８０％大きい、約８０％大きい～約１６０％大きい、約８０％大きい～約１４０％大きい、約８０％大きい～約１２０％大きい、約８０％大きい～約１００％大きい、約８０％大きい～約９５％大きい、約８０％大きい～約９０％大きい、約８０％大きい～約８５％大きい、約８５％大きい～約１０,０００％大きい、約８５％大きい～約９,０００％大きい、約８５％大きい～約８,０００％大きい、約８５％大きい～約７,０００％大きい、約８５％大きい～約６,０００％大きい、約８５％大きい～約５,０００％大きい、約８５％大きい～約４,０００％大きい、約８５％大きい～約３,０００％大きい、約８５％大きい～約２,０００％大きい、約８５％大きい～約１,０００％大きい、約８５％大きい～約５００％大きい、約８５％大きい～約４８０％大きい、約８５％大きい～約４６０％大きい、約８５％大きい～約４４０％大きい、約８５％大きい～約４２０％大きい、約８５％大きい～約４００％大きい、約８５％大きい～約３８０％大きい、約８５％大きい～約３６０％大きい、約８５％大きい～約３４０％大きい、約８５％大きい～約３２０％大きい、約８５％大きい～約３００％大きい、約８５％大きい～約２８０％大きい、約８５％大きい～約２６０％大きい、約８５％大きい～約２４０％大きい、約８５％大きい～約２２０％大きい、約８５％大きい～約２００％大きい、約８５％大きい～約１８０％大きい、約８５％大きい～約１６０％大きい、約８５％大きい～約１４０％大きい、約８５％大きい～約１２０％大きい、約８５％大きい～約１００％大きい、約８５％大きい～約９５％大きい、約８５％大きい～約９０％大きい、約９０％大きい～約１０,０００％大きい、約９０％大きい～約９,０００％大きい、約９０％大きい～約８,０００％大きい、約９０％大きい～約７,０００％大きい、約９０％大きい～約６,０００％大きい、約９０％大きい～約５,０００％大きい、約９０％大きい～約４,

０００％大きい、約９０％大きい～約３,０００％大きい、約９０％大きい～約２,０００％大きい、約９０％大きい～約１,０００％大きい、約９０％大きい～約５００％大きい、約９０％大きい～約４８０％大きい、約９０％大きい～約４６０％大きい、約９０％大きい～約４４０％大きい、約９０％大きい～約４２０％大きい、約９０％大きい～約４００％大きい、約９０％大きい～約３８０％大きい、約９０％大きい～約３６０％大きい、約９０％大きい～約３４０％大きい、約９０％大きい～約３２０％大きい、約９０％大きい～約３００％大きい、約９０％大きい～約２８０％大きい、約９０％大きい～約２６０％大きい、約９０％大きい～約２４０％大きい、約９０％大きい～約２２０％大きい、約９０％大きい～約２００％大きい、約９０％大きい～約１８０％大きい、約９０％大きい～約１６０％大きい、約９０％大きい～約１４０％大きい、約９０％大きい～約１２０％大きい、約９０％大きい～約１００％大きい、約９０％大きい～約９５％大きい、約９５％大きい～約１０,０００％大きい、約９５％大きい～約９,０００％大きい、約９５％大きい～約８,０００％大きい、約９５％大きい～約７,０００％大きい、約９５％大きい～約６,０００％大きい、約９５％大きい～約５,０００％大きい、約９５％大きい～約４,０００％大きい、約９５％大きい～約３,０００％大きい、約９５％大きい～約２,０００％大きい、約９５％大きい～約１,０００％大きい、約９５％大きい～約５００％大きい、約９５％大きい～約４８０％大きい、約９５％大きい～約４６０％大きい、約９５％大きい～約４４０％大きい、約９５％大きい～約４２０％大きい、約９５％大きい～約４００％大きい、約９５％大きい～約３８０％大きい、約９５％大きい～約３６０％大きい、約９５％大きい～約３４０％大きい、約９５％大きい～約３２０％大きい、約９５％大きい～約３００％大きい、約９５％大きい～約２８０％大きい、約９５％大きい～約２６０％大きい、約９５％大きい～約２４０％大きい、約９５％大きい～約２２０％大きい、約９５％大きい～約２００％大きい、約９５％大きい～約１８０％大きい、約９５％大きい～約１６０％大きい、約９５％大きい～約１４０％大きい、約９５％大きい～約１２０％、約９５％大きい～約１００％大きい、約１００％大きい～約１０,０００％大きい、約１００％大きい～約９,０００％大きい、約１００％大きい～約８,０００％大きい、約１００％大きい～約７,０００％大きい、約１００％大きい～約６,０００％大きい、約１００％大きい～約５,０００％大きい、約１００％大きい～約４,０００％大きい、約１００％大きい～約３,０００％大きい、約１００％大きい～約２,０００％大きい、約１００％大きい～約１,０００％大きい、約１００％大きい～約５００％大きい、約１００％大きい～約４８０％大きい、約１００％大きい～約４６０％大きい、約１００％大きい～約４４０％大きい、約１００％大きい～約４２０％大きい、約１００％大きい～約４００％大きい、約１００％大きい～約３８０％大きい、約１００％大きい～約３６０％大きい、約１００％大きい～約３４０％大きい、約１００％大きい～約３２０％大きい、約１００％大きい～約３００％大きい、約１００％大きい～約２８０％大きい、約１００％大きい～約２６０％大きい、約１００％大きい～約２４０％大きい、約１００％大きい～約２２０％大きい、約１００％大きい～約２００％大きい、約１００％大きい～約１８０％大きい、約１００％大きい～約１６０％大きい、約１００％大きい～約１４０％大きい、約１００％大きい～約１２０％大きい、約１２０％大きい～約１０,０００％大きい、約１２０％大きい～約９,０００％大きい、約１２０％大きい～約８,０００％大きい、約１２０％大きい～約７,０００％大きい、約１２０％大きい～約６,０００％大きい、約１２０％大きい～約５,０００％大きい、約１２０％大きい～約４,０００％大きい、約１２０％大きい～約３,０００％大きい、約１２０％大きい～約２,０００％大きい、約１２０％大きい～約１,０００％大きい、約１２０％大きい～約５００％大きい、約１２０％大きい～約４８０％大きい、約１２０％大きい～約４６０％大きい、約１２０％大きい～約４４０％大きい、約１２０％大きい～約４２０％大きい、約１２０％大きい～約４００％大きい、約１２０％大きい～約３８０％大きい、約１２０％大きい～約３６０％大きい、約１２０％大きい～約３４０％大きい、約１２０％大きい～約３２０％大きい、約１２０％大きい～約３００％大きい、約１２０％大きい～約２８０％大きい、約１２０％大きい～約２６０％大きい、約１２０％大きい～約２４０％大きい、約１２０％大きい～約２２０％大き

い、約１２０％大きい～約２００％大きい、約１２０％大きい～約１８０％大きい、約１２０％大きい～約１６０％大きい、約１２０％大きい～約１４０％大きい、約１４０％大きい～約１０,０００％大きい、約１４０％大きい～約９,０００％大きい、約１４０％大きい～約８,０００％大きい、約１４０％大きい～約７,０００％大きい、約１４０％大きい～約６,０００％大きい、約１４０％大きい～約５,０００％大きい、約１４０％大きい～約４,０００％大きい、約１４０％大きい～約３,０００％大きい、約１４０％大きい～約２,０００％大きい、約１４０％大きい～約１,０００％大きい、約１４０％大きい～約５００％大きい、約１４０％大きい～約４８０％大きい、約１４０％大きい～約４６０％大きい、約１４０％大きい～約４４０％大きい、約１４０％大きい～約４２０％大きい、約１４０％大きい～約４００％大きい、約１４０％大きい～約３８０％大きい、約１４０％大きい～約３６０％大きい、約１４０％大きい～約３４０％大きい、約１４０％大きい～約３２０％大きい、約１４０％大きい～約３００％大きい、約１４０％大きい～約２８０％大きい、約１４

０％大きい～約２６０％大きい、約１４０％大きい～約２４０％大きい、約１４０％大きい～約２２０％大きい、約１４０％大きい～約２００％大きい、約１４０％大きい～約１８０％大きい、約１４０％大きい～約１６０％大きい、約１６０％大きい～約１０,０００％大きい、約１６０％大きい～約９,０００％大きい、約１６０％大きい～約８,０００％大きい、約１６０％大きい～約７,０００％大きい、約１６０％大きい～約６,０００％大きい、約１６０％大きい～約５,０００％大きい、約１６０％大きい～約４,０００％大きい、約１６０％大きい～約３,０００％大きい、約１６０％大きい～約２,０００％大きい、約１６０％大きい～約１,０００％大きい、約１６０％大きい～約５００％大きい、約１６０％大きい～約４８０％大きい、約１６０％大きい～約４６０％大きい、約１６０％大きい～約４４０％大きい、約１６０％大きい～約４２０％大きい、約１６０％大きい～約４００％大きい、約１６０％大きい～約３８０％大きい、約１６０％大きい～約３６０％大きい、約１６０％大きい～約３４０％大きい、約１６０％大きい～約３２０％大きい、約１６０％大きい～約３００％大きい、約１６０％大きい～約２８０％大きい、約１６０％大きい～約２６０％大きい、約１６０％大きい～約２４０％大きい、約１６０％大きい～約２２０％大きい、約１６０％大きい～約２００％大きい、約１６０％大きい～約１８０％大きい、約１８０％大きい～約１０,０００％大きい、約１８０％大きい～約９,０００％大きい、約１８０％大きい～約８,０００％大きい、約１８０％大きい～約７,０００％大きい、約１８０％大きい～約６,０００％大きい、約１８０％大きい～約５,０００％大きい、約１８０％大きい～約４,０００％大きい、約１８０％大きい～約３,０００％大きい、約１８０％大きい～約２,０００％大きい、約１８０％大きい～約１,０００％大きい、約１８０％大きい～約５００％大きい、約１８０％大きい～約４８０％大きい、約１８０％大きい～約４６０％大きい、約１８０％大きい～約４４０％大きい、約１８０％大きい～約４２０％大きい、約１８０％大きい～約４００％大きい、約１８０％大きい～約３８０％大きい、約１８０％大きい～約３６０％大きい、約１８０％大きい～約３４０％大きい、約１８０％大きい～約３２０％大きい、約１８０％大きい～約３００％大きい、約１８０％大きい～約２８０％大きい、約１８０％大きい～約２６０％大きい、約１８０％大きい～約２４０％大きい、約１８０％大きい～約２２０％大きい、約１８０％大きい～約２００％大きい、約２００％大きい～約１０,０００％大きい、約２００％大きい～約９,０００％大きい、約２００％大きい～約８,０００％大きい、約２００％大きい～約７,０００％大きい、約２００％大きい～約６,０００％大きい、約２００％大きい～約５,０００％大きい、約２００％大きい～約４,０００％大きい、約２００％大きい～約３,０００％大きい、約２００％大きい～約２,０００％大きい、約２００％大きい～約１,０００％大きい、約２００％大きい～約５００％大きい、約２００％大きい～約４８０％大きい、約２００％大きい～約４６０％大きい、約２００％大きい～約４４０％大きい、約２００％大きい～約４２０％大きい、約２００％大きい～約４００％大きい、約２００％大きい～約３８０％大きい、約２００％大きい～約３６０％大き

い～約３４０％大きい、約２００％大きい～約３２０％大きい、約２００％大きい～約３００％大きい、約２００％大きい～約２８０％大きい、約２００％大きい～約２６０％大きい、約２００％大きい～約２４０％大きい、約２００％大きい～約２２０％大きい、約２２０％大きい～約１０,０００％大きい、約２２０％大きい～約９,０００％大きい、約２２０％大きい～約８,０００％大きい、約２２０％大きい～約７,０００％大きい、約２２０％大きい～約６,０００％大きい、約２２０％大きい～約５,０００％大きい、約２２０％大きい～約４,０００％大きい、約２２０％大きい～約３,０００％大きい、約２２０％大きい～約２,０００％大きい、約２２０％大きい～約１,０００％大きい、約２２０％大きい～約５００％大きい、約２２０％大きい～約４８０％大きい、約２２０％大きい～約４６０％大きい、約２２０％大きい～約４４０％大きい、約２２０％大きい～約４２０％大きい、約２２０％大きい～約４００％大きい、約２２０％大きい～約３８０％大きい、約２２０％大きい～約３６０％大きい、約２２０％大きい～約３４０％大きい、約２２０％大きい～約３２０％大きい、約２２０％大きい～約３００％大きい、約２２０％大きい～約２８０％大きい、約２２０％大きい～約２６０％大きい、約２２０％大きい～約２４０％大きい、約２４０％大きい～約１０,０００％大きい、約２４０％大きい～約９,０００％大きい、約２４０％大きい～約８,０００％大きい、約２４０％大きい～約７,０００％大きい、約２４０％大きい～約６,０００％大きい、約２４０％大きい～約５,０００％大きい、約２４０％大きい～約４,０００％大きい、約２４０％大きい～約３,０００％大きい、約２４０％大きい～約２,０００％大きい、約２４０％大きい～約１,０００％大きい、約２４０％大きい～約５００％大きい、約２４０％大きい～約４８０％大きい、約２４０％大きい～約４６０％大きい、約２４０％大きい～約４４０％大きい、約２４０％大きい～約４２０％大きい、約２４０％大きい～約４００％大きい、約２４０％大きい～約３８０％大きい、約２４０％大きい～約３６０％大きい、約２４０％大きい～約３４０％大きい、約２４０％大きい～約３２０％大きい、約２４０％大きい～約３００％大きい、約２４０％大きい～約２８０％大きい、約２４０％大きい～約２６０％大きい、約２６０％大きい～約１０,０００％大きい、約２６０％大きい～約９,０００％大きい、約２６０％大きい～約８,０００％大きい、約２６０％大きい～約７,０００％大きい、約２６０％大きい～約６,０００％大きい、約２６０％大きい～約５,０００％大きい、約２６０％大きい～約４,０００％大きい、約２６０％大きい～約３,０００％大きい、約２６０％大きい～約２,０００％大きい、約２６０％大きい～約１,０００％大きい、約２６０％大きい～約５００％大きい、約２６０％大きい～約４８０％大きい、約２６０％大きい～約４６０％大きい、約２６０％大きい～約４４０％大きい、約２６０％大きい～約４２０％大きい、約２６０％大きい～約４００％大きい、約２６０％大きい～約３８０％大きい、約２６０％大きい～約３６０％大きい、約２６０％大きい～約３４０％大きい、約２６０％大きい～約３２０％大きい、約２６０％大きい～約３００％大きい、約２６０％大きい～約２８０％大きい、約２８０％大きい～約１０,０００％大きい、約２８０％大きい～約９,０００％大きい、約２８０％大きい～約８,０００％大きい、約２８０％大きい～約７,０００％大きい、約２８０％大きい～約６,０００％大きい、約２８０％大きい～約５,０００％大きい、約２８０％大きい～約４,０００％大きい、約２８０％大きい～約３,０００％大きい、約２８０％大きい～約２,０００％大きい、約２８０％大きい～約１,０００％大きい、約２８０％大きい～約５００％大きい、約２８０％大きい～約４８０％大きい、約２８０％大きい～約４６０％大きい、約２８０％大きい～約４４０％大きい、約２８０％大きい～約４２０％大きい、約２８０％大きい～約４００％大きい、約２８０％大きい～約３８０％大きい、約２８０％大きい～約３６０％大きい、約２８０％大きい～約３４０％大きい、約２８０％大きい～約３２０％大きい、約２８０％大きい～約３００％大きい、約３００％大きい～約１０,０００％大きい、約３００％大きい～約９,０００％大きい、約３００％大きい～約８,０００％大きい、約３００％大きい～約７,０００％大きい、約３００％大きい～約６,０００％大きい、約３００％大きい～約５,０００％大きい、約３００％大きい～約４,０００％大きい、約３００％大きい～約３,０００％大きい、約３００％大きい～約２,０００％大きい、約３００％大きい～約１,０００％大きい、

約３００％大きい～約５００％大きい、約３００％大きい～約４８０％大きい、約３００％大きい～約４６０％大きい、約３００％大きい～約４４０％大きい、約３００％大きい～約４２０％大きい、約３００％大きい～約４００％大きい、約３００％大きい～約３８０％大きい、約３００％大きい～約３６０％大きい、約３００％大きい～約３４０％大きい、約３００％大きい～約３２０％大きい、約３２０％大きい～約１０,０００％大きい、約３２０％大きい～約９,０００％大きい、約３２０％大きい～約８,０００％大きい、約３２０％大きい～約７,０００％大きい、約３２０％大きい～約６,０００％大きい、約３２０％大きい～約５,０００％大きい、約３２０％大きい～約４,０００％大きい、約３２０％大きい～約３,０００％大きい、約３２０％大きい～約２,０００％大きい、約３２０％大きい～約１,０００％大きい、約３２０％大きい～約５００％大きい、約３２０％大きい～約４８０％大きい、約３２０％大きい～約４６０％大きい、約３２０％大きい～約４４０％大きい、約３２０％大きい～約４２０％大きい、約３２０％大きい～約４００％大きい、約３２０％大きい～約３８０％大きい、約３２０％大きい～約３６０％大きい、約３２０％大きい～約３４０％大きい、約３４０％大きい～約１０,０００％大きい、約３４０％大きい～約９,０００％大きい、約３４０％大きい～約８,０００％大きい、約３４０％大きい～約７,０００％大きい、約３４０％大きい～約６,０００％大きい、約３４０％大きい～約５,０００％大きい、約３４０％大きい～約４,０００％大きい、約３４０％大きい～約３,０００％大きい、約３４０％大きい～約２,０００％大きい、約３４０％大きい～約１,０００％大きい、約３４０％大きい～約５００％大きい、約３４０％大きい～約４８０％大きい、約３４０％大きい～約４６０％大きい、約３４０％大きい～約４４０％大きい、約３４０％大きい～約４２０％大きい、約３４０％大きい～約４００％大きい、約３４０％大きい～約３８０％大きい、約３４０％大きい～約３６０％大きい、約３６０％大きい～約１０,０００％大きい、約３６０％大きい～約９,０００％大きい、約３６０％大きい～約８,０００％大きい、約３６０％大きい～約７,０００％大きい、約３６０％大きい～約６,０００％大きい、約３６０％大きい～約５,０００％大きい、約３６０％大きい～約４,０００％大きい、約３６０％大きい～約３,０００％大きい、約３６０％大きい～約２,０００％大きい、約３６０％大きい～約１,０００％大きい、約３６０％大きい～約５００％大きい、約３６０％大きい～約４８０％大きい、約３６０％大きい～約４６０％大きい、約３６０％大きい～約４４０％大きい、約３６０％大きい～約４２０％大きい、約３６０％大きい～約４００％大きい、約３６０％大きい～約３８０％大きい、約３８０％大きい～約１０,０００％大きい、約３８０％大きい～約９,０００％大きい、約３８０％大きい～約８,０００％大きい、約３８０％大きい～約７,０００％大きい、約３８０％大きい～約６,０００％大きい、約３８０％大きい～約５,０００％大きい、約３８０％大きい～約４,０００％大きい、約３８０％大きい～約３,０００％大きい、約３８０％大きい～約２,０００％大きい、約３８０％大きい～約１,０００％大きい、約３８０％大きい～約５００％大きい、約３８０％大きい～約４８０％大きい、約３８０％大きい～約４６０％大きい、約３８０％大きい～約４４０％大きい、約３８０％大きい～約４２０％大きい、約３８０％大きい～約４００％大きい、約４００％大きい～約１０,０００％大きい、約４００％大きい～約９,０００％大きい、約４００％大きい～約８,０００％大きい、約４００％大きい～約７,０００％大きい、約４００％大きい～約６,０００％大きい、約４００％大きい～約５,０００％大きい、約４００％大きい～約４,０００％大きい、約４００％大きい～約３,０００％大きい、約４００％大きい～約２,０００％大きい、約４００％大きい～約１,０００％大きい、約４００％大きい～約５００％大きい、約４００％大きい～約４８０％大きい、約４００％大きい～約４６０％大きい、約４００％大きい～約４４０％大きい、約４００％大きい～約４２０％大きい、約４２０％大きい～約１０,０００％大きい、約４２０％大きい～約９,０００％大きい、約４２０％大きい～約８,０００％大きい、約４２０％大きい～約７,０００％大きい、約４２０％大きい～約６,０００％大きい、約４２０％大きい～約５,０００％大きい、約４２０％大きい～約４,０００％大きい、約４２０％大きい～約３,０００％大きい、約４２０％大きい～約２,０００％大きい、約４２０％大きい～約１,０００％大きい、約４２０％大きい～約

５００％大きい、約４２０％大きい～約４８０％大きい、約４２０％大きい～約４６０％大きい、約４２０％大きい～約４４０％大きい、約４４０％大きい～約１０,０００％大きい、約４４０％大きい～約９,０００％大きい、約４４０％大きい～約８,０００％大きい、約４４０％大きい～約７,０００％大きい、約４４０％大きい～約６,０００％大きい、約４４０％大きい～約５,０００％大きい、約４４０％大きい～約４,０００％大きい、約４４０％大きい～約３,０００％大きい、約４４０％大きい～約２,０００％大きい、約４４０％大きい～約１,０００％大きい、約４４０％大きい～約５００％大きい、約４４０％大きい～約４８０％大きい、約４４０％大きい～約４６０％大きい、約４６０％大きい～約１０,０００％大きい、約４６０％大きい～約９,０００％大きい、約４６０％大きい～約８,０００％大きい、約４６０％大きい～約７,０００％大きい、約４６０％大きい～約６,０００％大きい、約４６０％大きい～約５,０００％大きい、約４６０％大きい～約４,０００％大きい、約４６０％大きい～約３,０００％大きい、約４６０％大きい～約２,０００％大きい、約４６０％大きい～約１,０００％大きい、約４６０％大きい～約５００％大きい、約４８０％大きい～約１０,０００％大きい、約４８０％大きい～約９,０００％大きい、約４８０％大きい～約８,０００％大きい、約４８０％大きい～約７,０００％大きい、約４８０％大きい～約６,０００％大きい、約４８０％大きい～約５,０００％大きい、約４８０％大きい～約４,０００％大きい、約４８０％大きい～約３,０００％大きい、約４８０％大きい～約２,０００％大きい、約４８０％大きい～約１,０００％大きい、約４８０％大きい～約５００％大きい、約５００％大きい～約１０,０００％大きい、約５００％大きい～約９,０００％大きい、約５００％大きい～約８,０００％大きい、約５００％大きい～約７,０００％大きい、約５００％大きい～約６,０００％大きい、約５００％大きい～約５,０００％大きい、約５００％大きい～約４,０００％大きい、約５００％大きい～約３,０００％大きい、約５００％大きい～約２,０００％大きい、約５００％大きい～約１,０００％大きい、約１,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約１,０００％大きい～約９,０００％大きい、約１,０００％大きい～約８,０００％大きい、約１,０００％大きい～約７,０００％大きい、約１,０００％大きい～約６,０００％大きい、約１,０００％大きい～約５,０００％大きい、約１,０００％大きい～約４,０００％大きい、約１,０００％大きい～約３,０００％大きい、約１,０００％大きい～約２,０００％大きい、約２,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約２,０００％大きい～約９,０００％大きい、約２,０００％大きい～約８,０００％大きい、約２,０００％大きい～約７,０００％大きい、約２,０００％大きい～約６,０００％大きい、約２,０００％大きい～約５,０００％大きい、約２,０００％大きい～約４,０００％大きい、約２,０００％大きい～約３,０００％大きい、約３,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約３,０００％大きい～約９,０００％大きい、約３,０００％大きい～約８,０００％大きい、約３,０００％大きい～約７,０００％大きい、約３,０００％大きい～約６,０００％大きい、約３,０００％大きい～約５,０００％大きい、約３,０００％大きい～約４,０００％大きい、約４,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約４,０００％大きい～約９,０００％大きい、約４,０００％大きい～約８,０００％大きい、約４,０００％大きい～約７,０００％大きい、約４,０００％大きい～約６,０００％大きい、約４,０００％大きい～約５,０００％大きい、約５,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約５,０００％大きい～約９,０００％大きい、約５,０００％大きい～約８,０００％大きい、約５,０００％大きい～約７,０００％大きい、約５,０００％大きい～約６,０００％大きい、約６,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約６,０００％大きい～約９,０００％大きい、約６,０００％大きい～約８,０００％大きい、約６,０００％大きい～約７,０００％大きい、約７,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約７,０００％大きい～約９,０００％大きい、約７,０００％大きい～約８,０００％大きい、約８,０００％大きい～約１０,０００％大きい、約８,０００％大きい～約９,０００％大きい、または約９,０００％大きい～約１０,０００％大きい）。

【０３７７】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）または抗体のいずれかの一部の

実施形態では、ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）のでの第一の抗原結合ドメイン（および場合により第二の抗原結合ドメイン（存在する場合））の解離速度は、約７．０～約８．０のｐＨ（例えば、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での解離速度よりも速い（例えば、少なくとも０．２倍速い、少なくとも０．３倍、少なくとも０．４倍、少なくとも０．５倍、少なくとも０．６倍、少なくとも０．７倍、少なくとも０．８倍、少なくとも０．９倍、少なくとも１．０倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２．０倍、少なくとも２．５倍、少なくとも３．０倍、少なくとも３．５倍、少なくとも４．０倍、少なくとも４．５倍、少なくとも５．０倍、少なくとも５．５倍、少なくとも６．０倍、少なくとも６．５倍、少なくとも７．０倍、少なくとも７．５倍、少なくとも８．０倍、少なくとも８．５倍、少なくとも９．０倍、少なくとも９．５倍、少なくとも１０．０倍、少なくとも１０．５倍、少なくとも１１．０倍、少なくとも１１．５倍、少なくとも１２．０倍、少なくとも１２．５倍、少なくとも１３．０倍、少なくとも１３．５倍、少なくとも１４．０倍、少なくとも１４．５倍、少なくとも１５．０倍、少なくとも１５．５倍、少なくとも１６．０倍、少なくとも１６．５倍、少なくとも１７．０倍、少なくとも１７．５倍、少なくとも１８．０倍、少なくとも１８．５倍、少なくとも１９．０倍、少なくとも１９．５倍、少なくとも２０倍、少なくとも２５倍、少なくとも３０倍、少なくとも３５倍、少なくとも４０倍、少なくとも４５倍、少なくとも５０倍、少なくとも５５倍、少なくとも６０倍、少なくとも６５倍、少なくとも７０倍、少なくとも７５倍、少なくとも８０倍、少なくとも８５倍、少なくとも９０倍、少なくとも９５倍、または少なくとも１００倍速い、または約０．２倍～約１００倍速い、約０．２倍～約９０倍速い、約０．２倍～約８０倍速い、約０．２倍～約７０倍速い、約０．２倍～約６０倍速い、約０．２倍～約５０倍速い、約０．２倍～約４０倍速い、約０．２倍～約３０倍速い、約０．２倍～約２０倍速い、約０．２倍～約１５倍速い、約０．２倍～約１０倍速い、約０．２倍～約５倍、約０．２倍～約２倍速い、約０．２倍～約１倍速い、約０．２倍～約０．５倍速い、約０．５倍～約１００倍速い、約０．５倍～約９０倍速い、約０．５倍～約８０倍速い、約０．５倍～約７０倍速い、約０．５倍～約６０倍速い、約０．５倍～約５０倍速い、約０．５倍～約４０倍速い、約０．５倍～約３０倍速い、約０．５倍～約２０倍速い、約０．５倍～約１５倍速い、約０．５倍～約１０倍速い、約０．５倍～約５倍、約０．５倍～約２倍速い、約０．５倍～約１倍速い、約１倍～約１００倍速い、約１倍～約９０倍速い、約１倍～約８０倍速い、約１倍～約７０倍速い、約１倍～約６０倍速い、約１倍～約５０倍速い、約１倍～約４０倍速い、約１倍～約３０倍速い、約１倍～約２０倍速い、約１倍～約１５倍速い、約１倍～約１０倍速い、約１倍～約５倍、約１倍～約２倍速い、約２倍～約１００倍速い、約２倍～約９０倍速い、約２倍～約８０倍速い、約２倍～約７０倍速い、約２倍～約６０倍速い、約２倍～約５０倍速い、約２倍～約４０倍速い、約２倍～約３０倍速い、約２倍～約２０倍速い、約２倍～約１５倍速い、約２倍～約１０倍速い、約２倍～約５倍、約５倍～約１００倍速い、約５倍～約９０倍速い、約５倍～約８０倍速い、約５倍～約７０倍速い、約５倍～約６０倍速い、約５倍～約５０倍速い、約５倍～約４０倍速い、約５倍～約３０倍速い、約５倍～約２０倍速い、約５倍～約１５倍速い、約５倍～約１０倍速い、約１０倍～約１００倍速い、約１０倍～約９０倍速い、約１０倍～約８０倍速い、約１０倍～約７０倍速い、約１０倍～約６０倍速い、約１０倍～約５０倍速い、約１０倍～約４０倍速い、約１０倍～約３０倍速い、約１０倍～約２０倍速い、約１０倍～約１５倍速い、約１５倍～約１００倍速い、約１５倍～約９０倍速い、約１５倍～約８０倍速い、約１５倍～約７０倍速い、約１５倍～約６０倍速い、約１５倍～約５０倍速い、約１５倍～約４０倍速い、約１５倍～約３０倍速い、約１５倍～約２０倍速い、約２０倍～約１００倍速い、約２０倍～約９０倍速い、約２０倍～約８０倍速い、約２０倍～約７０倍速い、約２０倍～約６０倍速い、約２０倍～約５０倍速い、約２０倍～約４０倍速い、約２０倍～約３０倍速い、約３０倍～約１００倍速い、約３０倍～約９０倍速い、約３０倍～約８０倍速い、約３０倍～約７０倍速い、約３０倍～約６０倍速い、約３０倍～約５０倍速い、約３０倍～約４０倍速い、約４０倍～約１００倍速い、約４０倍～約９０倍速い、約４

０倍～約８０倍速い、約４０倍～約７０倍速い、約４０倍～約６０倍速い、約４０倍～約５０倍速い、約５０倍～約１００倍速い、約５０倍～約９０倍速い、約５０倍～約８０倍速い、約５０倍～約７０倍速い、約５０倍～約６０倍速い、約６０倍～約１００倍速い、約６０倍～約９０倍速い、約６０倍～約８０倍速い、約６０倍～約７０倍速い、約７０倍～約１００倍速い、約７０倍～約９０倍速い、約７０倍～約８０倍速い、約８０倍～約１００倍速い、約８０倍～約９０倍速い、または約９０倍～約１００倍速い）。

【０３７８】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質構築物（ＡＢＰＣ）または抗体のいずれかの一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメイン（および存在する場合には、任意に第二の抗原結合ドメイン）の、ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での解離定数（K_D）が、約７．０～約８．０のｐＨ（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）でのK_Dよりも、より大きい（例えば、検出可能に、より大きい）（例えば、少なくとも０．２倍大きい、少なくとも０．３倍、少なくとも０．４倍、少なくとも０．５倍、少なくとも０．６倍、少なくとも０．７倍、少なくとも０．８倍、少なくとも０．９倍、少なくとも１．０倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２．０倍、少なくとも２．５倍、少なくとも３．０倍、少なくとも３．５倍、少なくとも４．０倍、少なくとも４．５倍、少なくとも５．０倍、少なくとも５．５倍、少なくとも６．０倍、少なくとも６．５倍、少なくとも７．０倍、少なくとも７．５倍、少なくとも８．０倍、少なくとも８．５倍、少なくとも９．０倍、少なくとも９．５倍、少なくとも１０．０倍、少なくとも１０．５倍、少なくとも１１．０倍、少なくとも１１．５倍、少なくとも１２．０倍、少なくとも１２．５倍、少なくとも１３．０倍、少なくとも１３．５倍、少なくとも１４．０倍、少なくとも１４．５倍、少なくとも１５．０倍、少なくとも１５．５倍、少なくとも１６．０倍、少なくとも１６．５倍、少なくとも１７．０倍、少なくとも１７．５倍、少なくとも１８．０倍、少なくとも１８．５倍、少なくとも１９．０倍、少なくとも１９．５倍、少なくとも２０倍大きい、少なくとも２５倍大きい、少なくとも３０倍大きい、少なくとも３５倍大きい、少なくとも４０倍大きい、少なくとも４５倍大きい、少なくとも５０倍大きい、少なくとも５５倍大きい、少なくとも６０倍大きい、少なくとも６５倍大きい、少なくとも７０倍大きい、少なくとも７５倍大きい、少なくとも８０倍大きい、少なくとも８５倍大きい、少なくとも９０倍大きい、少なくとも９５倍大きい、もしくは少なくとも１００倍大きい、または約０．２倍～約１００倍大きい、約０．２倍～約９０倍大きい、約０．２倍～約８０倍大きい、約０．２倍～約７０倍大きい、約０．２倍～約６０倍大きい、約０．２倍～約５０倍大きい、約０．２倍～約４０倍大きい、約０．２倍～約３０倍大きい、約０．２倍～約２５倍大きい、約０．２倍～約２０倍大きい、約０．２倍～約１５倍大きい、約０．２倍～約１０倍大きい、約０．２倍～約８倍大きい、約０．２倍～約５倍大きい、約０．２倍～約２倍大きい、約０．２倍～約１倍大きい、約０．２倍～約０．５倍大きい、約０．５倍～約１００倍大きい、約０．５倍～約９０倍大きい、約０．５倍～約８０倍大きい、約０．５倍～約７０倍大きい、約０．５倍～約６０倍大きい、約０．５倍～約５０倍大きい、約０．５倍～約４０倍大きい、約０．５倍～約３０倍大きい、約０．５倍～約２５倍大きい、約０．５倍～約２０倍大きい、約０．５倍～約１５倍大きい、約０．５倍～約１０倍大きい、約０．５倍～約８倍大きい、約０．５倍～約５倍大きい、約０．５倍～約２倍大きい、約０．５倍～約１倍大きい、約１倍～約１００倍大きい、約１倍～約９０倍大きい、約１倍～約８０倍大きい、約１倍～約７０倍大きい、約１倍～約６０倍大きい、約１倍～約５０倍大きい、約１倍～約４０倍大きい、約１倍～約３０倍大きい、約１倍～約２５倍大きい、約１倍～約２０倍大きい、約１倍～約１５倍大きい、約１倍～約１０倍大きい、約１倍～約８倍、約１倍～約５倍、約１倍～約２倍大きい、約２倍～約１００倍大きい、約２倍～約９０倍大きい、約２倍～約８０倍大きい、約２倍～約７０倍大きい、約２倍～約６０倍大きい、約２倍～約５０倍大きい、約２倍～約４０倍大きい、約２倍～約３０倍大きい、約２倍～約２５倍大きい、約２倍～約２０倍大きい、約２倍～約１５倍大きい、約２倍～約１０倍大きい、約２倍～約８倍大きい、約２倍～約５倍大きい、約５倍～約１００倍大きい、約５倍～約９０倍大きい、約５倍～約８０倍大きい、約５倍～約７０倍大きい、約５倍

～約６０倍大きい、約５倍～約５０倍大きい、約５倍～約４０倍大きい、約５倍～約３０倍大きい、約５倍～約２５倍大きい、約５倍～約２０倍大きい、約５倍～約１５倍大きい、約５倍～約１０倍大きい、約５倍～約８倍大きい、約８倍～約１００倍大きい、約８倍～約９０倍大きい、約８倍～約８０倍大きい、約８倍～約７０倍大きい、約８倍～約６０倍大きい、約８倍～約５０倍大きい、約８倍～約４０倍大きい、約８倍～約３０倍大きい、約８倍～約２５倍大きい、約８倍～約２０倍大きい、約８倍～約１５倍大きい、約８倍～約１０倍大きい、約１０倍～約１００倍大きい、約１０倍～約９０倍大きい、約１０倍～約８０倍大きい、約１０倍～約７０倍大きい、約１０倍～約６０倍大きい、約１０倍～約５０倍大きい、約１０倍～約４０倍大きい、約１０倍～約３０倍大きい、約１０倍～約２５倍大きい、約１０倍～約２０倍大きい、約１０倍～約１５倍大きい、約１５倍～約１００倍大きい、約１５倍～約９０倍大きい、約１５倍～約８０倍大きい、約１５倍～約７０倍大きい、約１５倍～約６０倍大きい、約１５倍～約５０倍大きい、約１５倍～約４０倍大きい、約１５倍～約３０倍大きい、約１５倍～約２５倍大きい、約１５倍～約２０倍大きい、約２０倍～約１００倍大きい、約２０倍～約９０倍大きい、約２０倍～約８０倍大きい、約２０倍～約７０倍大きい、約２０倍～約６０倍大きい、約２０倍～約５０倍大きい、約２０倍～約４０倍大きい、約２０倍～約３０倍大きい、約２０倍～約２５倍大きい、約２５倍～約１００倍大きい、約２５倍～約９０倍大きい、約２５倍～約８０倍大きい、約２５倍～約７０倍大きい、約２５倍～約６０倍大きい、約２５倍～約５０倍大きい、約２５倍～約４０倍大きい、約２５倍～約３０倍大きい、約３０倍～約１００倍大きい、約３０倍～約９０倍大きい、約３０倍～約８０倍大きい、約３０倍～約７０倍大きい、約３０倍～約６０倍大きい、約３０倍～約５０倍大きい、約３０倍～約４０倍大きい、約４０倍～約１００倍大きい、約４０倍～約９０倍大きい、約４０倍～約８０倍大きい、約４０倍～約７０倍大きい、約４０倍～約６０倍大きい、約４０倍～約５０倍大きい、約５０倍～約１００倍大きい、約５０倍～約９０倍大きい、約５０倍～約８０倍大きい、約５０倍～約７０倍大きい、約５０倍～約６０倍大きい、約６０倍～約１００倍大きい、約６０倍～約９０倍大きい、約６０倍～約８０倍大きい、約６０倍～約７０倍大きい、約７０倍～約１００倍大きい、約７０倍～約９０倍大きい、約７０倍～約８０倍大きい、約８０倍～約１００倍大きい、約８０倍～約９０倍大きい、約９０倍～約１００倍大きい）。

【０３７９】

第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインを含むＡＢＰＣの一部の実施形態では、第一および第二の抗原結合ドメインは、アミノ酸配列において互いに同一であるか、または少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８２％、少なくとも８４％、少なくとも８６％、少なくとも８８％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一）である。一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインを含むＡＢＰＣであり、該第一の抗原結合ドメインおよび第二の抗原結合ドメインは、互いに８０％未満同一（例えば、７５％未満同一、７０％未満同一、６５％未満同一、６０％未満同一、５５％未満同一、５０％未満同一、４５％未満同一、４０％未満同一、３５％未満同一、３０％未満同一、２５％未満同一、２０％未満同一、１５％未満同一、１０％未満同一、または５％未満同一）の配列を有する。第一および第二の抗原結合ドメインを含むＡＢＰＣの一部の実施形態では、第一および第二の抗原結合ドメインは、二つの異なるエピトープ（例えば、ＬＲＲＣ１５上の二つの異なるエピトープ、またはＬＲＲＣ１５に特異的に結合する第一の抗原結合ドメイン、およびＬＲＲＣ１５以外の抗原に結合する第二の抗原結合ドメイン）に結合する。

【０３８０】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメイン（および存在する場合には、任意に第二の抗原結合ドメイン）の、ｐＨ約７．０～約８．０（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）でのK_Dは、１ｐＭ～約５μＭ（例えば、約１ｐＭ～約２μＭ、約１ｐＭ～約１μＭ、約１ｐＭ～約５０

０ｎＭ、約１ｐＭ～約２５０ｎＭ、約１ｐＭ～約２４０ｎＭ、約１ｐＭ～約２３０ｎＭ、約１ｐＭ～約２２０ｎＭ、約１ｐＭ～約２１０ｎＭ、約１ｐＭ～約２００ｎＭ、約１ｐＭ～約１９０ｎＭ、約１ｐＭ～約１８０ｎＭ、約１ｐＭ～約１７０ｎＭ、約１ｐＭ～約１６０ｎＭ、約１ｐＭ～約１５０ｎＭ、約１ｐＭ～約１４０ｎＭ、約１ｐＭ～約１３０ｎＭ、約１ｐＭ～約１２０ｎＭ、約１ｐＭ～約１１０ｎＭ、約１ｐＭ～約１００ｎＭ、約１ｐＭ～約９５ｎＭ、約１ｐＭ～約９０ｎＭ、約１ｐＭ～約８５ｎＭ、約１ｐＭ～約８０ｎＭ、約１ｐＭ～約７５ｎＭ、約１ｐＭ～約７０ｎＭ、約１ｐＭ～約６５ｎＭ、約１ｐＭ～約６０ｎＭ、約１ｐＭ～約５５ｎＭ、約１ｐＭ～約５０ｎＭ、約１ｐＭ～約４５ｎＭ、約１ｐＭ～約４０ｎＭ、約１ｐＭ～約３５ｎＭ、約１ｐＭ～約３０ｎＭ、約１ｐＭ～約２５ｎＭ、約１ｐＭ～約２０ｎＭ、約１ｐＭ～約１５ｎＭ、約１ｐＭ～約１０ｎＭ、約１ｐＭ～約５ｎＭ、約１ｐＭ～約２ｎＭ、約１ｐＭ～約１ｎＭ、約１ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１ｐＭ～約９００ｐＭ、約１ｐＭ～約８５０ｐＭ、約１ｐＭ～約８００ｐＭ、約１ｐＭ～約７５０ｐＭ、約１ｐＭ～約７００ｐＭ、約１ｐＭ～約６５０ｐＭ、約１ｐＭ～約６００ｐＭ、約１ｐＭ～約５５０ｐＭ、約１ｐＭ～約５００ｐＭ、約１ｐＭ～約４５０ｐＭ、約１ｐＭ～約４００ｐＭ、約１ｐＭ～約３５０ｐＭ、約１ｐＭ～約３００ｐＭ、約１ｐＭ～約２５０ｐＭ、約１ｐＭ～約２００ｐＭ、約１ｐＭ～約１５０ｐＭ、約１ｐＭ～約１００ｐＭ、約１ｐＭ～約９０ｐＭ、約１ｐＭ～約８０ｐＭ、約１ｐＭ～約７０ｐＭ、約１ｐＭ～約６０ｐＭ、約１ｐＭ～約５０ｐＭ、約１ｐＭ～約４０ｐＭ、約１ｐＭ～約３０ｐＭ、約１ｐＭ～約２０ｐＭ、約１ｐＭ～約１０ｐＭ、約１ｐＭ～約５ｐＭ、約１ｐＭ～約４ｐＭ、約１ｐＭ～約３ｐＭ、約１ｐＭ～約２ｐＭ、約２ｐＭ～約５μＭ、約２ｐＭ～約２μＭ、約２ｐＭ～約１μＭ、約２　ｐＭ～約５００ｎＭ、約２ｐＭ～約２５０ｎＭ、約２ｐＭ～約２４０ｎＭ、約２ｐＭ～約２３０ｎＭ、約２ｐＭ～約２２０ｎＭ、約２ｐＭ～約２１０ｎＭ、約２ｐＭ～約２００ｎＭ、約２ｐＭ～約１９０ｎＭ、約２ｐＭ～約１８０ｎＭ、約２ｐＭ～約１７０ｎＭ、約２ｐＭ～約１６０ｎＭ、約２ｐＭ～約１５０ｎＭ、約２ｐＭ～約１４０ｎＭ、約２ｐＭ～約１３０ｎＭ、約２ｐＭ～約１２０ｎＭ、約２ｐＭ～約１１０ｎＭ、約２ｐＭ～約１００ｎＭ、約２ｐＭ～約９５ｎＭ、約２ｐＭ～約９０ｎＭ、約２ｐＭ～約８５ｎＭ、約２ｐＭ～約８０ｎＭ、約２ｐＭ～約７５ｎＭ、約２ｐＭ～約７０ｎＭ、約２ｐＭ～約６５ｎＭ、約２ｐＭ～約６０ｎＭ、約２ｐＭ～約５５ｎＭ、約２ｐＭ～約５０ｎＭ、約２ｐＭ～約４５ｎＭ、約２ｐＭ～約４０ｎＭ、約２ｐＭ～約３５ｎＭ、約２ｐＭ～約３０ｎＭ、約２ｐＭ～約２５ｎＭ、約２ｐＭ～約２０ｎＭ、約２ｐＭ～約１５ｎＭ、約２ｐＭ～約１０ｎＭ、約２ｐＭ～約５ｎＭ、約２ｐＭ～約２ｎＭ、約２ｐＭ～約１ｎＭ、約２ｐＭ～約９５０ｐＭ、約２ｐＭ～約９００ｐＭ、約２ｐＭ～約８５０ｐＭ、約２ｐＭ～約８００ｐＭ、約２ｐＭ～約７５０ｐＭ、約２ｐＭ～約７００ｐＭ、約２ｐＭ～約６５０ｐＭ、約２ｐＭ～約６００ｐＭ、約２ｐＭ～約５５０ｐＭ、約２ｐＭ～約５００ｐＭ、約２ｐＭ～約４５０ｐＭ、約２ｐＭ～約４００ｐＭ、約２ｐＭ～約３５０ｐＭ、約２ｐＭ～約３００ｐＭ、約２ｐＭ～約２５０ｐＭ、約２ｐＭ～約２００ｐＭ、約２ｐＭ～約１５０ｐＭ、約２ｐＭ～約１００ｐＭ、約２ｐＭ～約９０ｐＭ、約２ｐＭ～約８０ｐＭ、約２ｐＭ～約７０ｐＭ、約２ｐＭ～約６０ｐＭ、約２ｐＭ～約５０ｐＭ、約２ｐＭ～約４０ｐＭ、約２ｐＭ～約３０ｐＭ、約２ｐＭ～約２０ｐＭ、約２ｐＭ～約１０ｐＭ、約２ｐＭ～約５ｐＭ、約２ｐＭ～約４ｐＭ、約２ｐＭ～約３ｐＭ、約５ｐＭ～約５μＭ、約５ｐＭ～約２μＭ、約５ｐＭ～約１μＭ、約５ｐＭ～約５００ｎＭ、約５ｐＭ～約２５０ｎＭ、約５ｐＭ～約２４０ｎＭ、約５ｐＭ～約２３０ｎＭ、約５ｐＭ～約２２０ｎＭ、約５ｐＭ～約２１０ｎＭ、約５ｐＭ～約２００ｎＭ、約５ｐＭ～約１９０ｎＭ、約５ｐＭ～約１８０ｎＭ、約５ｐＭ～約１７０ｎＭ、約５ｐＭ～約１６０ｎＭ、約５ｐＭ～約１５０ｎＭ、約５ｐＭ～約１４０ｎＭ、約５ｐＭ～約１３０ｎＭ、約５ｐＭ～約１２０ｎＭ、約５ｐＭ～約１１０ｎＭ、約５ｐＭ～約１００ｎＭ、約５ｐＭ～約９５ｎＭ、約５ｐＭ～約９０ｎＭ、約５ｐＭ～約８５ｎＭ、約５ｐＭ～約８０ｎＭ、約５ｐＭ～約７５ｎＭ、約５ｐＭ～約７０ｎＭ、約５ｐＭ～約６５ｎＭ、約５ｐＭ～約６０ｎＭ、約５ｐＭ～約５５ｎＭ、約５ｐＭ～約５０ｎＭ、約５ｐＭ～約４５ｎＭ、約５ｐＭ～約４０ｎＭ、約５ｐＭ～約３５ｎＭ、約５ｐＭ～約３０ｎＭ、約５ｐＭ～約２５ｎＭ、約５ｐＭ～約２０ｎＭ、約５ｐ

Ｍ～約１５ｎＭ、約５ｐＭ～約１０ｎＭ、約５ｐＭ～約５ｎＭ、約５ｐＭ～約２ｎＭ、約５ｐＭ～約１ｎＭ、約５ｐＭ～約９５０ｐＭ、約５ｐＭ～約９００ｐＭ、約５ｐＭ～約８５０ｐＭ、約５ｐＭ～約８００ｐＭ、約５ｐＭ～約７５０ｐＭ、約５ｐＭ～約７００ｐＭ、約５ｐＭ～約６５０ｐＭ、約５ｐＭ～約６００ｐＭ、約５ｐＭ～約５５０ｐＭ、約５ｐＭ～約５００ｐＭ、約５ｐＭ～約４５０ｐＭ、約５ｐＭ～約４００ｐＭ、約５ｐＭ～約３５０ｐＭ、約５ｐＭ～約３００ｐＭ、約５ｐＭ～約２５０ｐＭ、約５ｐＭ～約２００ｐＭ、約５ｐＭ～約１５０ｐＭ、約５ｐＭ～約１００ｐＭ、約５ｐＭ～約９０ｐＭ、約５ｐＭ～約８０ｐＭ、約５ｐＭ～約７０ｐＭ、約５ｐＭ～約６０ｐＭ、約５ｐＭ～約５０ｐＭ、約５ｐＭ～約４０ｐＭ、約５ｐＭ～約３０ｐＭ、約５ｐＭ～約２０ｐＭ、約５ｐＭ～約１０ｐＭ、約１０ｐＭ～約５μＭ、約１０ｐＭ～約２μＭ、約１０ｐＭ～約１μＭ、約１０ｐＭ～約５００ｎＭ、約１０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２００ｎＭ、約１０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１００ｎＭ、約１０ｐＭ～約９５ｎＭ、約１０ｐＭ～約９０ｎＭ、約１０ｐＭ～約８５ｎＭ、約１０ｐＭ～約８０ｎＭ、約１０ｐＭ～約７５ｎＭ、約１０ｐＭ～約７０ｎＭ、約１０ｐＭ～約６５ｎＭ、約１０ｐＭ～約６０ｎＭ、約１０ｐＭ～約５５ｎＭ、約１０ｐＭ～約５０ｎＭ、約１０ｐＭ～約４５ｎＭ、約１０ｐＭ～約４０ｎＭ、約１０ｐＭ～約３５ｎＭ、約１０ｐＭ～約３０ｎＭ、約１０ｐＭ～約２５ｎＭ、約１０ｐＭ～約２０ｎＭ、約１０ｐＭ～約１５ｎＭ、約１０ｐＭ～約１０ｎＭ、約１０ｐＭ～約５ｎＭ、約１０ｐＭ～約２ｎＭ、約１０ｐＭ～約１ｎＭ、約１０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約９００ｐＭ、約１０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約８００ｐＭ、約１０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約７００ｐＭ、約１０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約６００ｐＭ、約１０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約５００ｐＭ、約１０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約４００ｐＭ、約１０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約３００ｐＭ、約１０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約２００ｐＭ、約１０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約１００ｐＭ、約１０ｐＭ～約９０ｐＭ、約１０ｐＭ～約８０ｐＭ、約１０ｐＭ～約７０ｐＭ、約１０ｐＭ～約６０ｐＭ、約１０ｐＭ～約５０ｐＭ、約１０ｐＭ～約４０ｐＭ、約１０ｐＭ～約３０ｐＭ、約１０ｐＭ～約２０ｐＭ、約１５ｐＭ～約５μＭ、約１５ｐＭ～約２μＭ、約１５ｐＭ～約１μＭ、約１５ｐＭ～約５００ｎＭ、約１５ｐＭ～約２５０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２４０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２３０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２２０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２１０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２００ｎＭ、約１５ｐＭ～約１９０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１８０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１７０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１６０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１５０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１４０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１３０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１２０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１１０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１００ｎＭ、約１５ｐＭ～約９５ｎＭ、約１５ｐＭ～約９０ｎＭ、約１５ｐＭ～約８５ｎＭ、約１５ｐＭ～約８０ｎＭ、約１５ｐＭ～約７５ｎＭ、約１５ｐＭ～約７０ｎＭ、約１５ｐＭ～約６５ｎＭ、約１５ｐＭ～約６０ｎＭ、約１５ｐＭ～約５５ｎＭ、約１５ｐＭ～約５０ｎＭ、約１５ｐＭ～約４５ｎＭ、約１５ｐＭ～約４０ｎＭ、約１５ｐＭ～約３５ｎＭ、約１５ｐＭ～約３０ｎＭ、約１５ｐＭ～約２５ｎＭ、約１５ｐＭ～約２０ｎＭ、約１５ｐＭ～約１５ｎＭ、約１５ｐＭ～約１０ｎＭ、約１５ｐＭ～約５ｎＭ、約１５ｐＭ～約２ｎＭ、約１５ｐＭ～約１ｎＭ、約１５ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約９００ｐＭ、約１５ｐＭ～約８５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約８００ｐＭ、約１５ｐＭ～約７５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約７００ｐＭ、約１５ｐＭ～約６５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約６００ｐＭ、約１５ｐＭ～約５５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約５００ｐＭ、約１５ｐＭ～約４５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約４００ｐＭ、約１５ｐＭ～約３５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約３００ｐＭ、約１５ｐＭ～約２５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約２００ｐＭ、約１５ｐＭ～約１５０ｐＭ、約１５ｐＭ～約１００ｐＭ、約１５ｐＭ～約９０ｐＭ、約１５ｐＭ～約８０ｐＭ、約１５ｐＭ～約７０ｐＭ、約１５ｐＭ～約６０ｐＭ、約１５ｐＭ～約５０ｐＭ、約１５ｐＭ～

約４０ｐＭ、約１５ｐＭ～約３０ｐＭ、約１５ｐＭ～約２０ｐＭ、約２０ｐＭ～約５μＭ、約２０ｐＭ～約２μＭ、約２０ｐＭ～約１μＭ、約２０ｐＭ～約５００ｎＭ、約２０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２００ｎＭ、約２０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１００ｎＭ、約２０ｐＭ～約９５ｎＭ、約２０ｐＭ～約９０ｎＭ、約２０ｐＭ～約８５ｎＭ、約２０ｐＭ～約８０ｎＭ、約２０ｐＭ～約７５ｎＭ、約２０ｐＭ～約７０ｎＭ、約２０ｐＭ～約６５ｎＭ、約２０ｐＭ～約６０ｎＭ、約２０ｐＭ～約５５ｎＭ、約２０ｐＭ～約５０ｎＭ、約２０ｐＭ～約４５ｎＭ、約２０ｐＭ～約４０ｎＭ、約２０ｐＭ～約３５ｎＭ、約２０ｐＭ～約３０ｎＭ、約２０ｐＭ～約２５ｎＭ、約２０ｐＭ～約２０ｎＭ、約２０ｐＭ～約１５ｎＭ、約２０ｐＭ～約１０ｎＭ、約２０ｐＭ～約５ｎＭ、約２０ｐＭ～約２ｎＭ、約２０ｐＭ～約１ｎＭ、約２０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約９００ｐＭ、約２０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約８００ｐＭ、約２０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約７００ｐＭ、約２０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約６００ｐＭ、約２０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約５００ｐＭ、約２０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約４００ｐＭ、約２０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約３００ｐＭ、約２０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約２００ｐＭ、約２０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約１００ｐＭ、約２０ｐＭ～約９０ｐＭ、約２０ｐＭ～約８０ｐＭ、約２０ｐＭ～約７０ｐＭ、約２０ｐＭ～約６０ｐＭ、約２０ｐＭ～約５０ｐＭ、約２０ｐＭ～約４０ｐＭ、約２０ｐＭ～約３０ｐＭ、約３０ｐＭ～約５μＭ、約３０ｐＭ～約２μＭ、約３０ｐＭ～約１μＭ、約３０ｐＭ～約５００ｎＭ、約３０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約３０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約３０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約３０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約３０ｐＭ～

約２１０ｎＭ、約３０ｐＭ～約２００ｎＭ、約３０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１００ｎＭ、約３０ｐＭ～約９５ｎＭ、約３０ｐＭ～約９０ｎＭ、約３０ｐＭ～約８５ｎＭ、約３０ｐＭ～約８０ｎＭ、約３０ｐＭ～約７５ｎＭ、約３０ｐＭ～約７０ｎＭ、約３０ｐＭ～約６５ｎＭ、約３０ｐＭ～約６０ｎＭ、約３０ｐＭ～約５５ｎＭ、約３０ｐＭ～約５０ｎＭ、約３０ｐＭ～約４５ｎＭ、約３０ｐＭ～約４０ｎＭ、約３０ｐＭ～約３５ｎＭ、約３０ｐＭ～約３０ｎＭ、約３０ｐＭ～約２５ｎＭ、約３０ｐＭ～約２０ｎＭ、約３０ｐＭ～約１５ｎＭ、約３０ｐＭ～約１０ｎＭ、約３０ｐＭ～約５ｎＭ、約３０ｐＭ～約２ｎＭ、約３０ｐＭ～約１ｎＭ、約３０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約９００ｐＭ、約３０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約８００ｐＭ、約３０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約７００ｐＭ、約３０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約６００ｐＭ、約３０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約５００ｐＭ、約３０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約４００ｐＭ、約３０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約３００ｐＭ、約３０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約２００ｐＭ、約３０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約３０ｐＭ～約１００ｐＭ、約３０ｐＭ～約９０ｐＭ、約３０ｐＭ～約８０ｐＭ、約３０ｐＭ～約７０ｐＭ、約３０ｐＭ～約６０ｐＭ、約３０ｐＭ～約５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約５μＭ、約４０ｐＭ～約２μＭ、約４０ｐＭ～約１μＭ、約４０ｐＭ～約５００ｎＭ、約４０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２００ｎＭ、約４０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１００ｎＭ、約４０ｐＭ～約９５ｎＭ、約４０ｐＭ～約９０ｎＭ、約４０ｐＭ～約８５ｎＭ、約４０ｐＭ

～約８０ｎＭ、約４０ｐＭ～約７５ｎＭ、約４０ｐＭ～約７０ｎＭ、約４０ｐＭ～約６５ｎＭ、約４０ｐＭ～約６０ｎＭ、約４０ｐＭ～約５５ｎＭ、約４０ｐＭ～約５０ｎＭ、約４０ｐＭ～約４５ｎＭ、約４０ｐＭ～約４０ｎＭ、約４０ｐＭ～約３５ｎＭ、約４０ｐＭ～約３０ｎＭ、約４０ｐＭ～約２５ｎＭ、約４０ｐＭ～約３０ｎＭ、約４０ｐＭ～約１５ｎＭ、約４０ｐＭ～約１０ｎＭ、約４０ｐＭ～約５ｎＭ、約４０ｐＭ～約２ｎＭ、約４０ｐＭ～約１ｎＭ、約４０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約９００ｐＭ、約４０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約８００ｐＭ、約４０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約７００ｐＭ、約４０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約６００ｐＭ、約４０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約５００ｐＭ、約４０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約４００ｐＭ、約４０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約３００ｐＭ、約４０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約２００ｐＭ、約４０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約４０ｐＭ～約１００ｐＭ、約４０ｐＭ～約９０ｐＭ、約４０ｐＭ～約８０ｐＭ、約４０ｐＭ～約７０ｐＭ、約４０ｐＭ～約６０ｐＭ、約４０ｐＭ～約５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約５μＭ、約５０ｐＭ～約２μＭ、約５０ｐＭ～約１μＭ、約５０ｐＭ～約５００ｎＭ、約５０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２００ｎＭ、約５０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１００ｎＭ、約５０ｐＭ～約９５ｎＭ、約５０ｐＭ～約９０ｎＭ、約５０ｐＭ～約８５ｎＭ、約５０ｐＭ～約８０ｎＭ、約５０ｐＭ～約７５ｎＭ、約５０ｐＭ～約７０ｎＭ、約５０ｐＭ～約６５ｎＭ、約５０ｐＭ～約６０ｎＭ、約５０ｐＭ～約５５ｎＭ、約５０ｐＭ～約５０ｎＭ、約５０ｐＭ～約４５ｎＭ、約５０ｐＭ～約４０ｎＭ、約５０ｐＭ～約３５ｎＭ、約５０ｐＭ～約３０ｎＭ、約５０ｐＭ～約２５ｎＭ、約５０ｐＭ～約２０ｎＭ、約５０ｐＭ～約１５ｎＭ、約５０ｐＭ～約１０ｎＭ、約５０ｐＭ～約５ｎＭ、約５０ｐＭ～約２ｎＭ、約５０ｐＭ～約１ｎＭ、約５０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約９００ｐＭ、約５０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約８００ｐＭ、約５０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約７００ｐＭ、約５０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約６００ｐＭ、約５０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約５００ｐＭ、約５０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約４００ｐＭ、約５０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約３００ｐＭ、約５０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約２００ｐＭ、約５０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約５０ｐＭ～約１００ｐＭ、約５０ｐＭ～約９０ｐＭ、約５０ｐＭ～約８０ｐＭ、約５０ｐＭ～約７０ｐＭ、約５０ｐＭ～約６０ｐＭ、約６０ｐＭ～約５μＭ、約６０ｐＭ～約２μＭ、約６０ｐＭ～約１μＭ、約６０ｐＭ～約５００ｎＭ、約６０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２００ｎＭ、約６０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１００ｎＭ、約６０ｐＭ～約９５ｎＭ、約６０ｐＭ～約９０ｎＭ、約６０ｐＭ～約８５ｎＭ、約６０ｐＭ～約８０ｎＭ、約６０ｐＭ～約７５ｎＭ、約６０ｐＭ～約７０ｎＭ、約６０ｐＭ～約６５ｎＭ、約６０ｐＭ～約６０ｎＭ、約６０ｐＭ～約５５ｎＭ、約６０ｐＭ～約５０ｎＭ、約６０ｐＭ～約４５ｎＭ、約６０ｐＭ～約４０ｎＭ、約６０ｐＭ～約３５ｎＭ、約６０ｐＭ～約３０ｎＭ、約６０ｐＭ～約２５ｎＭ、約６０ｐＭ～約３０ｎＭ、約６０ｐＭ～約１５ｎＭ、約６０ｐＭ～約１０ｎＭ、約６０ｐＭ～約５ｎＭ、約６０ｐＭ～約２ｎＭ、約６０ｐＭ～約１ｎＭ、約６０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約９００ｐＭ、約６０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約８００ｐＭ、約６０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約７００ｐＭ、約６０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約６００ｐＭ、約６０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約５００ｐＭ、約６０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約４００ｐＭ、約６０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約３００ｐＭ、約６０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約２００ｐＭ、約６

０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約６０ｐＭ～約１００ｐＭ、約６０ｐＭ～約９０ｐＭ、約６０ｐＭ～約８０ｐＭ、約６０ｐＭ～約７０ｐＭ、約７０ｐＭ～約５μＭ、約７０ｐＭ～約２μＭ、約７０ｐＭ～約１μＭ、約７０ｐＭ～約５００ｎＭ、約７０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２００ｎＭ、約７０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１００ｎＭ、約７０ｐＭ～約９５ｎＭ、約７０ｐＭ～約９０ｎＭ、約７０ｐＭ～約８５ｎＭ、約７０ｐＭ～約８０ｎＭ、約７０ｐＭ～約７５ｎＭ、約７０ｐＭ～約７０ｎＭ、約７０ｐＭ～約６５ｎＭ、約７０ｐＭ～約６０ｎＭ、約７０ｐＭ～約５５ｎＭ、約７０ｐＭ～約５０ｎＭ、約７０ｐＭ～約４５ｎＭ、約７０ｐＭ～約４０ｎＭ、約７０ｐＭ～約３５ｎＭ、約７０ｐＭ～約３０ｎＭ、約７０ｐＭ～約２５ｎＭ、約７０ｐＭ～約２０ｎＭ、約７０ｐＭ～約１５ｎＭ、約７０ｐＭ～約１０ｎＭ、約７０ｐＭ～約５ｎＭ、約７０ｐＭ～約２ｎＭ、約７０ｐＭ～約１ｎＭ、約７０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約９００ｐＭ、約７０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約８００ｐＭ、約７０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約７００ｐＭ、約７０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約６００ｐＭ、約７０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約５００ｐＭ、約７０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約４００ｐＭ、約７０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約３００ｐＭ、約７０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約２００ｐＭ、約７０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約７０ｐＭ～約１００ｐＭ、約７０ｐＭ～約９０ｐＭ、約７０ｐＭ～約８０ｐＭ、約８０ｐＭ～約５μＭ、約８０ｐＭ～約２μＭ、約８０ｐＭ～約１μＭ、約８０ｐＭ～約５００ｎＭ、約８０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２００ｎＭ、約８０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約８０～約１１０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１００ｎＭ、約８０ｐＭ～約９５ｎＭ、約８０ｐＭ～約９０ｎＭ、約８０ｐＭ～約８５ｎＭ、約８０ｐＭ～約８０ｎＭ、約８０ｐＭ～約７５ｎＭ、約８０ｐＭ～約７０ｎＭ、約８０ｐＭ～約６５ｎＭ、約８０ｐＭ～約６０ｎＭ、約８０ｐＭ～約５５ｎＭ、約８０ｐＭ～約５０ｎＭ、約８０ｐＭ～約４５ｎＭ、約８０ｐＭ～約４０ｎＭ、約８０ｐＭ～約３５ｎＭ、約８０ｐＭ～約３０ｎＭ、約８０ｐＭ～約２５ｎＭ、約８０ｐＭ～約２０ｎＭ、約８０ｐＭ～約１５ｎＭ、約８０ｐＭ～約１０ｎＭ、約８０ｐＭ～約５ｎＭ、約８０ｐＭ～約２ｎＭ、約８０ｐＭ～約１ｎＭ、約８０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約９００ｐＭ、約８０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約８００ｐＭ、約８０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約７００ｐＭ、約８０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約６００ｐＭ、約８０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約５００ｐＭ、約８０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約４００ｐＭ、約８０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約３００ｐＭ、約８０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約２００ｐＭ、約８０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約８０ｐＭ～約１００ｐＭ、約８０ｐＭ～約９０ｐＭ、約９０ｐＭ～約５μＭ、約９０ｐＭ～約２μＭ、約９０ｐＭ～約１μＭ、約９０ｐＭ～約５００ｎＭ、約９０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２００ｎＭ、約９０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１００ｎＭ、約９０ｐＭ～約９５ｎＭ、約９０ｐＭ～約９０ｎＭ、約９０ｐＭ～約８５ｎＭ、約９０ｐＭ～約８０ｎＭ、約９０ｐＭ～約７５ｎＭ、約９０ｐＭ～約７０ｎＭ、約９０ｐＭ～約６５ｎＭ、約９０ｐＭ～約６０ｎＭ、約９０ｐＭ～約５５ｎＭ、約９０ｐＭ～約５０ｎＭ、約９０ｐＭ～約４５ｎＭ、約９０ｐＭ～約４０ｎＭ、約９０ｐＭ～約３５ｎＭ、約９０ｐＭ～約３０ｎＭ、約９０ｐＭ～約２５ｎ

Ｍ、約９０ｐＭ～約３０ｎＭ、約９０ｐＭ～約１５ｎＭ、約９０ｐＭ～約１０ｎＭ、約９０ｐＭ～約５ｎＭ、約９０ｐＭ～約２ｎＭ、約９０ｐＭ～約１ｎＭ、約９０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約９００ｐＭ、約９０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約８００ｐ

Ｍ、約９０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約７００ｐＭ、約９０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約６００ｐＭ、約９０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約５００ｐＭ、約９０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約４００ｐＭ、約９０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約３００ｐＭ、約９０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約２００ｐＭ、約９０ｐＭ～約１５０ｐＭ、約９０ｐＭ～約１００ｐＭ、約１００ｐＭ～約３０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２５ｎＭ、約１００ｐＭ～約５μＭ、約１００ｐＭ～約２μＭ、約１００ｐＭ～約１μＭ、約１００ｐＭ～約５００ｎＭ、約１００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約１００ｐＭ～約２００ｎＭ、約１００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１００ｎＭ、約１００ｐＭ～約９５ｎＭ、約１００ｐＭ～約９０ｎＭ、約１００ｐＭ～約８５ｎＭ、約１００ｐＭ～約８０ｎＭ、約１００ｐＭ～約７５ｎＭ、約１００ｐＭ～約７０ｎＭ、約１００ｐＭ～約６５ｎＭ、約１００ｐＭ～約６０ｎＭ、約１００ｐＭ～約５５ｎＭ、約１００ｐＭ～約５０ｎＭ、約１００ｐＭ～約４５ｎＭ、約１００ｐＭ～約４０ｎＭ、約１００ｐＭ～約３５ｎＭ、約１００ｐＭ～約３０ｎＭ、約１００ｐＭ～約１５ｎＭ、約１００ｐＭ～約１０ｎＭ、約１００ｐＭ～約５ｎＭ、約１００ｐＭ～約２ｎＭ、約１００ｐＭ～約１ｎＭ、約１００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約９００ｐＭ、約１００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約８００ｐＭ、約１００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約７００ｐＭ、約１００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約６００ｐＭ、約１００ｐＭ～約５５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約５００ｐＭ、約１００ｐＭ～約４５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約４００ｐＭ、約１００ｐＭ～約３５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約３００ｐＭ、約１００ｐＭ～約２５０ｐＭ、約１００ｐＭ～約２００ｐＭ、約１００ｐＭ～約１５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約５μＭ、約１５０ｐＭ～約２μＭ、約１５０ｐＭ～約１μＭ、約１５０ｐＭ～約５００ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２５０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２４０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２３０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２２０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２１０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２００ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１９０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１８０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１７０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１６０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１５０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１４０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１３０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１２０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１１０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１００ｎＭ、約１５０ｐＭ～約９５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約９０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約８５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約８０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約７５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約７０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約６５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約６０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約５５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約５０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約４５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約４０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約３５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約３０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約３０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１０ｎＭ、約１５０ｐＭ～約５ｎＭ、約１５０ｐＭ～約２ｎＭ、約１５０ｐＭ～約１ｎＭ、約１５０ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約９００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約８５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約８００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約７５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約７００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約６５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約６００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約５５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約５００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約４５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約４００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約３５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約３００ｐＭ、約１５０ｐＭ～約２５０ｐＭ、約１５０ｐＭ～約２００ｐＭ、約２００ｐＭ～約５μＭ、約２００ｐＭ～約２μＭ、約２００ｐＭ～約１μＭ、約２００ｐＭ～約５００ｎＭ、約２００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約２

００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約２００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約２００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約２００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約２００ｐＭ～約２００ｎＭ、約２００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１００ｎＭ、約２００ｐＭ～約９５ｎＭ、約２００ｐＭ～約９０ｎＭ、約２００ｐＭ～約８５ｎＭ、約２００ｐＭ～約８０ｎＭ、約２００ｐＭ～約７５ｎＭ、約２００ｐＭ～約７０ｎＭ、約２００ｐＭ～約６５ｎＭ、約２００ｐＭ～約６０ｎＭ、約２００ｐＭ～約５５ｎＭ、約２００ｐＭ～約５０ｎＭ、約２００ｐＭ～約４５ｎＭ、約２００ｐＭ～約４０ｎＭ、約２００ｐＭ～約３５ｎＭ、約２００ｐＭ～約３０ｎＭ、約２００ｐＭ～約２５ｎＭ、約２００ｐＭ～約２０ｎＭ、約２００ｐＭ～約１５ｎＭ、約２００ｐＭ～約１０ｎＭ、約２００ｐＭ～約５ｎＭ、約２００ｐＭ～約２ｎＭ、約２００ｐＭ～約１ｎＭ、約２００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約９００ｐＭ、約２００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約８００ｐＭ、約２００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約７００ｐＭ、約２００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約６００ｐＭ、約２００ｐＭ～約５５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約５００ｐＭ、約２００ｐＭ～約４５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約４００ｐＭ、約２００ｐＭ～約３５０ｐＭ、約２００ｐＭ～約３００ｐＭ、約２００ｐＭ～約２５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約３０　ｎＭ、約３００ｐＭ～約２５ｎＭ、約３００ｐＭ～約５μＭ、約３００ｐＭ～約２μＭ、約３００ｐＭ～約１μＭ、約３００ｐＭ～約５００ｎＭ、約３００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約３００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約３００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約３００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約３００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約３００ｐＭ～約２００ｎＭ、約３００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１００ｎＭ、約３００ｐＭ～約９５ｎＭ、約３００ｐＭ～約９０ｎＭ、約３００ｐＭ～約８５ｎＭ、約３００ｐＭ～約８０ｎＭ、約３００ｐＭ～約７５ｎＭ、約３００ｐＭ～約７０ｎＭ、約３００ｐＭ～約６５ｎＭ、約３００ｐＭ～約６０ｎＭ、約３００ｐＭ～約５５ｎＭ、約３００ｐＭ～約５０ｎＭ、約３００ｐＭ～約４５ｎＭ、約３００ｐＭ～約４０ｎＭ、約３００ｐＭ～約３５ｎＭ、約３００ｐＭ～約３０ｎＭ、約３００ｐＭ～約１５ｎＭ、約３００ｐＭ～約１０ｎＭ、約３００ｐＭ～約５ｎＭ、約３００ｐＭ～約２ｎＭ、約３００ｐＭ～約１ｎＭ、約３００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約９００ｐＭ、約３００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約８００ｐＭ、約３００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約７００ｐＭ、約３００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約６００ｐＭ、約３００ｐＭ～約５５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約５００ｐＭ、約３００ｐＭ～約４５０ｐＭ、約３００ｐＭ～約４００ｐＭ、約３００ｐＭ～約３５０ｐＭ、約４００ｐＭ～約５μＭ、約４００ｐＭ～約２μＭ、約４００ｐＭ～約１μＭ、約４００ｐＭ～約５００ｎＭ、約４００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２００ｎＭ、約４００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１００ｎＭ、約４００ｐＭ～約９５ｎＭ、約４００ｐＭ～約９０ｎＭ、約４００ｐＭ～約８５ｎＭ、約４００ｐＭ～約８０ｎＭ、約４００ｐＭ～約７５ｎＭ、約４００ｐＭ～約７０ｎＭ、約４００ｐＭ～約６５ｎＭ、約４００ｐＭ～約６０ｎＭ、約４００ｐＭ～約５５ｎＭ、約４００ｐＭ～約５０ｎＭ、約４００ｐＭ～約４５ｎＭ、約４００ｐＭ～約４０ｎＭ、約４００ｐＭ～約３５ｎＭ、約４００ｐＭ～約３０ｎＭ、約４００ｐＭ～約２５ｎＭ、約４００ｐＭ～約２０ｎＭ、約４００ｐＭ～約１５ｎＭ、約４００ｐＭ～約１０ｎＭ、約４００ｐＭ～約５ｎＭ、約４００ｐＭ～約２ｎＭ、約４００ｐＭ～約１ｎＭ、約４００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約４００ｐＭ～約９００ｐＭ、約４００ｐＭ～約８５０ｐＭ

、約４００ｐＭ～約８００ｐＭ、約４００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約４００ｐＭ～約７００ｐＭ、約４００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約４００ｐＭ～約６００ｐＭ、約４００ｐＭ～約５５０ｐＭ、約４００ｐＭ～約５００ｐＭ、約５００ｐＭ～約５μＭ、約５００ｐＭ～約２μＭ、約５００ｐＭ～約１μＭ、約５００ｐＭ～約５００ｎＭ、約５００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２００ｎＭ、約５００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１００ｎＭ、約５００ｐＭ～約９５ｎＭ、約５００ｐＭ～約９０ｎＭ、約５００ｐＭ～約８５ｎＭ、約５００ｐＭ～約８０ｎＭ、約５００ｐＭ～約７５ｎＭ、約５００ｐＭ～約７０ｎＭ、約５００ｐＭ～約６５ｎＭ、約５００ｐＭ～約６０ｎＭ、約５００ｐＭ～約５５ｎＭ、約５００ｐＭ～約５０ｎＭ、約５００ｐＭ～約４５ｎＭ、約５００ｐＭ～約４０ｎＭ、約５００ｐＭ～約３５ｎＭ、約５００ｐＭ～約３０ｎＭ、約５００ｐＭ～約２５ｎＭ、約５００ｐＭ～約２０ｎＭ、約５００ｐＭ～約１５ｎＭ、約５００ｐＭ～約１０ｎＭ、約５００ｐＭ～約５ｎＭ、約５００ｐＭ～約２ｎＭ、約５００ｐＭ～約１ｎＭ、約５００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約５００ｐＭ～約９００ｐＭ、約５００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約５００ｐＭ～約８００ｐＭ、約５００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約５００ｐＭ～約７００ｐＭ、約５００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約５００ｐＭ～約６００ｐＭ、約５００ｐＭ～約５５０ｐＭ、約６００ｐＭ～約５μＭ、約６００ｐＭ～約２μＭ、約６００ｐＭ～約１μＭ、約６００ｐＭ～約５００ｎＭ、約６００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２００ｎＭ、約６００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１００ｎＭ、約６００ｐＭ～約９５ｎＭ、約６００ｐＭ～約９０ｎＭ、約６００ｐＭ～約８５ｎＭ、約６００ｐＭ～約８０ｎＭ、約６００ｐＭ～約７５ｎＭ、約６００ｐＭ～約７０ｎＭ、約６００ｐＭ～約６５ｎＭ、約６００ｐＭ～約６０ｎＭ、約６００ｐＭ～約５５ｎＭ、約６００ｐＭ～約５０ｎＭ、約６００ｐＭ～約４５ｎＭ、約６００ｐＭ～約４０ｎＭ、約６００ｐＭ～約３５ｎＭ、約６００ｐＭ～約３０ｎＭ、約６００ｐＭ～約２５ｎＭ、約６００ｐＭ～約２０ｎＭ、約６００ｐＭ～約１５ｎＭ、約６００ｐＭ～約１０ｎＭ、約６００ｐＭ～約５ｎＭ、約６００ｐＭ～約２ｎＭ、約６００ｐＭ～約１ｎＭ、約６００ｐＭ～約

９５０ｐＭ、約６００ｐＭ～約９００ｐＭ、約６００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約６００ｐＭ～約８００ｐＭ、約６００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約６００ｐＭ～約７００ｐＭ、約６００ｐＭ～約６５０ｐＭ、約７００ｐＭ～約５μＭ、約７００ｐＭ～約２μＭ、約７００ｐＭ～約１μＭ、約７００ｐＭ～約５００ｎＭ、約７００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２００ｎＭ、約７００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１００ｎＭ、約７００ｐＭ～約９５ｎＭ、約７００ｐＭ～約９０ｎＭ、約７００ｐＭ～約８５ｎＭ、約７００ｐＭ～約８０ｎＭ、約７００ｐＭ～約７５ｎＭ、約７００ｐＭ～約７０ｎＭ、約７００ｐＭ～約６５ｎＭ、約７００ｐＭ～約６０ｎＭ、約７００ｐＭ～約５５ｎＭ、約７００ｐＭ～約５０ｎＭ、約７００ｐＭ～約４５ｎＭ、約７００ｐＭ～約４０ｎＭ、約７００ｐＭ～約３５ｎＭ、約７００ｐＭ～約３０ｎＭ、約７００ｐＭ～約２５ｎＭ、約７００ｐＭ～約２０ｎＭ、約７００ｐＭ～約１５ｎＭ、約７００ｐＭ～約１０ｎＭ、約７

００ｐＭ～約５ｎＭ、約７００ｐＭ～約２ｎＭ、約７００ｐＭ～約１ｎＭ、約７００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約７００ｐＭ～約９００ｐＭ、約７００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約７００ｐＭ～約８００ｐＭ、約７００ｐＭ～約７５０ｐＭ、約８００ｐＭ～約５μＭ、約８００ｐＭ～約２μＭ、約８００ｐＭ～約１μＭ、約８００ｐＭ～約５００ｎＭ、約８００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２００ｎＭ、約８００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１００ｎＭ、約８００ｐＭ～約９５ｎＭ、約８００ｐＭ～約９０ｎＭ、約８００ｐＭ～約８５ｎＭ、約８００ｐＭ～約８０ｎＭ、約８００ｐＭ～約７５ｎＭ、約８００ｐＭ～約７０ｎＭ、約８００ｐＭ～約６５ｎＭ、約８００ｐＭ～約６０ｎＭ、約８００ｐＭ～約５５ｎＭ、約８００ｐＭ～約５０ｎＭ、約８００ｐＭ～約４５ｎＭ、約８００ｐＭ～約４０ｎＭ、約８００ｐＭ～約３５ｎＭ、約８００ｐＭ～約３０ｎＭ、約８００ｐＭ～約２５ｎＭ、約８００ｐＭ～約２０ｎＭ、約８００ｐＭ～約１５ｎＭ、約８００ｐＭ～約１０ｎＭ、約８００ｐＭ～約５ｎＭ、約８００ｐＭ～約２ｎＭ、約８００ｐＭ～約１ｎＭ、約８００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約８００ｐＭ～約９００ｐＭ、約８００ｐＭ～約８５０ｐＭ、約９００ｐＭ～約５μＭ、約９００ｐＭ～約２μＭ、約９００ｐＭ～約１μＭ、約９００ｐＭ～約５００ｎＭ、約９００ｐＭ～約２５０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２４０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２３０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２２０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２１０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２００ｎＭ、約９００ｐＭ～約１９０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１８０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１７０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１６０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１５０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１４０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１３０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１２０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１１０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１００ｎＭ、約９００ｐＭ～約９５ｎＭ、約９００ｐＭ～約９０ｎＭ、約９００ｐＭ～約８５ｎＭ、約９００ｐＭ～約８０ｎＭ、約９００ｐＭ～約７５ｎＭ、約９００ｐＭ～約７０ｎＭ、約９００ｐＭ～約６５ｎＭ、約９００ｐＭ～約６０ｎＭ、約９００ｐＭ～約５５ｎＭ、約９００ｐＭ～約５０ｎＭ、約９００ｐＭ～約４５ｎＭ、約９００ｐＭ～約４０ｎＭ、約９００ｐＭ～約３５ｎＭ、約９００ｐＭ～約３０ｎＭ、約９００ｐＭ～約２５ｎＭ、約９００ｐＭ～約２０ｎＭ、約９００ｐＭ～約１５ｎＭ、約９００ｐＭ～約１０ｎＭ、約９００ｐＭ～約５ｎＭ、約９００ｐＭ～約２ｎＭ、約９００ｐＭ～約１ｎＭ、約９００ｐＭ～約９５０ｐＭ、約１ｎＭ～約５μＭ、約１ｎＭ～約２μＭ、約１ｎＭ～約１μＭ、約１ｎＭ～約５００ｎＭ、約１ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１ｎＭ～約２００ｎＭ、約１ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１ｎＭ～約１１０ｎＭ、約１ｎＭ～約１００ｎＭ、約１ｎＭ～約９５ｎＭ、約１ｎＭ～約９０ｎＭ、約１ｎＭ～約８５ｎＭ、約１ｎＭ～約８０ｎＭ、約１ｎＭ～約７５ｎＭ、約１ｎＭ～約７０ｎＭ、約１ｎＭ～約６５ｎＭ、約１ｎＭ～約６０ｎＭ、約１ｎＭ～約５５ｎＭ、約１ｎＭ～約５０ｎＭ、約１ｎＭ～約４５ｎＭ、約１ｎＭ～約４０ｎＭ、約１ｎＭ～約３５ｎＭ、約１ｎＭ～約３０ｎＭ、約１ｎＭ～約２５ｎＭ、約１ｎＭ～約２０ｎＭ、約１ｎＭ～約１５ｎＭ、約１ｎＭ～約１０ｎＭ、約１ｎＭ～約５ｎＭ、約２ｎＭ～約５μＭ、約２ｎＭ～約２μＭ、約２ｎＭ～約１μＭ、約２ｎＭ～約５００ｎＭ、約２ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２ｎＭ～約２２０ｎＭ、約２ｎＭ～約２１０ｎＭ、約２ｎＭ～約２００ｎＭ、約２ｎＭ～約１９０ｎＭ、約２ｎＭ～約１８０ｎＭ、約２ｎＭ～約１７０ｎＭ、約２ｎＭ～約１６０ｎＭ、約２ｎＭ～約１５０ｎＭ、約２ｎＭ～約１４０ｎＭ、約２ｎＭ～約１３０ｎＭ、約２ｎＭ～約１２０ｎＭ、約２ｎＭ～約１１０ｎＭ、約２ｎＭ～約１００ｎＭ、約２ｎＭ～約９５ｎＭ、約２ｎＭ～約９０ｎＭ、約２ｎＭ～約８５ｎＭ、約２ｎＭ～約８０ｎＭ、約２ｎＭ～約７５ｎＭ、約２ｎＭ～約７０ｎＭ、約２ｎＭ～約６５ｎＭ

、約２ｎＭ～約６０ｎＭ、約２ｎＭ～約５５ｎＭ、約２ｎＭ～約５０ｎＭ、約２ｎＭ～約４５ｎＭ、約２ｎＭ～約４０ｎＭ、約２ｎＭ～約３５ｎＭ、約２ｎＭ～約３０ｎＭ、約２ｎＭ～約２５ｎＭ、約２ｎＭ～約２０ｎＭ、約２ｎＭ～約１５ｎＭ、約２ｎＭ～約１０ｎＭ、約２ｎＭ～約５ｎＭ、約４ｎＭ～約５μＭ、約４ｎＭ～約２μＭ、約４ｎＭ～約１μＭ、約４ｎＭ～約５００ｎＭ、約４ｎＭ～約２５０ｎＭ、約４ｎＭ～約２４０ｎＭ、約４ｎＭ～約２３０ｎＭ、約４ｎＭ～約２２０ｎＭ、約４ｎＭ～約２１０ｎＭ、約４ｎＭ～約２００ｎＭ、約４ｎＭ～約１９０ｎＭ、約４ｎＭ～約１８０ｎＭ、約４ｎＭ～約１７０ｎＭ、約４ｎＭ～約１６０ｎＭ、約４ｎＭ～約１５０ｎＭ、約４ｎＭ～約１４０ｎＭ、約４ｎＭ～約１３０ｎＭ、約４ｎＭ～約１２０ｎＭ、約４ｎＭ～約１１０ｎＭ、約４ｎＭ～約１００ｎＭ、約４ｎＭ～約９５ｎＭ、約４ｎＭ～約９０ｎＭ、約４ｎＭ～約８５ｎＭ、約４ｎＭ～約８０ｎＭ、約４ｎＭ～約７５ｎＭ、約４ｎＭ～約７０ｎＭ、約４ｎＭ～約６５ｎＭ、約４ｎＭ～約６０ｎＭ、約４ｎＭ～約５５ｎＭ、約４ｎＭ～約５０ｎＭ、約４ｎＭ～約４５ｎＭ、約４ｎＭ～約４０ｎＭ、約４ｎＭ～約３５ｎＭ、約４ｎＭ～約３０ｎＭ、約４ｎＭ～約２５ｎＭ、約４ｎＭ～約２０ｎＭ、約４ｎＭ～約１５ｎＭ、約４ｎＭ～約１０ｎＭ、約４ｎＭ～約５ｎＭ、約５ｎＭ～約５μＭ、約５ｎＭ～約２μＭ、約５ｎＭ～約１μＭ、約５ｎＭ～約５００ｎＭ、約５ｎＭ～約２５０ｎＭ、約５ｎＭ～約２４０ｎＭ、約５ｎＭ～約２３０ｎＭ、約５ｎＭ～約２２０ｎＭ、約５ｎＭ～約２１０ｎＭ、約５ｎＭ～約２００ｎＭ、約５ｎＭ～約１９０ｎＭ、約５ｎＭ～約１８０ｎＭ、約５ｎＭ～約１７０ｎＭ、約５ｎＭ～約１６０ｎＭ、約５ｎＭ～約１５０ｎＭ、約５ｎＭ～約１４０ｎＭ、約５ｎＭ～約１３０ｎＭ、約５ｎＭ～約１２０ｎＭ、約５ｎＭ～約１１０ｎＭ、約５ｎＭ～約１００ｎＭ、約５ｎＭ～約９５ｎＭ、約５ｎＭ～約９０ｎＭ、約５ｎＭ～約８５ｎＭ、約５ｎＭ～約８０ｎＭ、約５ｎＭ～約７５ｎＭ、約５ｎＭ～約７０ｎＭ、約５ｎＭ～約６５ｎＭ、約５ｎＭ～約６０ｎＭ、約５ｎＭ～約５５ｎＭ、約５ｎＭ～約５０ｎＭ、約５ｎＭ～約４５ｎＭ、約５ｎＭ～約４０ｎＭ、約５ｎＭ～約３５ｎＭ、約５ｎＭ～約３０ｎＭ、約５ｎＭ～約２５ｎＭ、約５ｎＭ～約２０ｎＭ、約５ｎＭ～約１５ｎＭ、約５ｎＭ～約１０ｎＭ、約１０ｎＭ～約５μＭ、約１０ｎＭ～約２μＭ、約１０ｎＭ～約１μＭ、約１０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１００ｎＭ、約１０ｎＭ～約９５ｎＭ、約１０ｎＭ～約９０ｎＭ、約１０ｎＭ～約８５ｎＭ、約１０ｎＭ～約８０ｎＭ、約１０ｎＭ～約７５ｎＭ、約１０ｎＭ～約７０ｎＭ、約１０ｎＭ～約６５ｎＭ、約１０ｎＭ～約６０ｎＭ、約１０ｎＭ～約５５ｎＭ、約１０ｎＭ～約５０ｎＭ、約１０ｎＭ～約４５ｎＭ、約１０ｎＭ～約４０ｎＭ、約１０ｎＭ～約３５ｎＭ、約１０ｎＭ～約３０ｎＭ、約１０ｎＭ～約２５ｎＭ、約１０ｎＭ～約２０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１５ｎＭ、約１５ｎＭ～約５μＭ、約１５ｎＭ～約２μＭ、約１５ｎＭ～約１μＭ、約１５ｎＭ～約５００ｎＭ、約１５ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２００ｎＭ、約１５ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１１０ｎＭ、約１５ｎＭ～約１００ｎＭ、約１５ｎＭ～約９５ｎＭ、約１５ｎＭ～約９０ｎＭ、約１５ｎＭ～約８５ｎＭ、約１５ｎＭ～約８０ｎＭ、約１５ｎＭ～約７５ｎＭ、約１５ｎＭ～約７０ｎＭ、約１５ｎＭ～約６５ｎＭ、約１５ｎＭ～約６０ｎＭ、約１５ｎＭ～約５５ｎＭ、約１５ｎＭ～約５０ｎＭ、約１５ｎＭ～約４５ｎＭ、約１５ｎＭ～約４０ｎＭ、約１５ｎＭ～約３５ｎＭ、約１５ｎＭ～約３０ｎＭ、約１５ｎＭ～約２５ｎＭ、約１５ｎＭ～約２０ｎＭ、約２０ｎＭ～約５μＭ、約２０ｎＭ～約２μＭ、約２０ｎＭ～約１μＭ、約２０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２０ｎＭ

～約２２０ｎＭ、約２０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約２０ｎＭ～約２００ｎＭ、約２０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１００ｎＭ、約２０ｎＭ～約９５ｎＭ、約２０ｎＭ～約９０ｎＭ、約２０ｎＭ～約８５ｎＭ、約２０ｎＭ～約８０ｎＭ、約２０ｎＭ～約７５ｎＭ、約２０ｎＭ～約７０ｎＭ、約２０ｎＭ～約６５ｎＭ、約２０ｎＭ～約６０ｎＭ、約２０ｎＭ～約５５ｎＭ、約２０ｎＭ～約５０ｎＭ、約２０ｎＭ～約４５ｎＭ、約２０ｎＭ～約４０ｎＭ、約２０ｎＭ～約３５ｎＭ、約２０ｎＭ～約３０ｎＭ、約２０ｎＭ～約２５ｎＭ、約２５ｎＭ～約５μＭ、約２５ｎＭ～約２μＭ、約２５ｎＭ～約１μＭ、約２５ｎＭ～約５００ｎＭ、約２５ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２５ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２５ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２５ｎＭ～約２２０ｎＭ、約２５ｎＭ～約２１０ｎＭ、約２５ｎＭ～約２００ｎＭ、約２５ｎＭ～約１９０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１８０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１７０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１６０ｎＭ、約

２５ｎＭ～約１５０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１４０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１３０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１２０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１１０ｎＭ、約２５ｎＭ～約１００ｎＭ、約２５ｎＭ～約９５ｎＭ、約２５ｎＭ～約９０ｎＭ、約２５ｎＭ～約８５ｎＭ、約２５ｎＭ～約８０ｎＭ、約２５ｎＭ～約７５ｎＭ、約２５ｎＭ～約７０ｎＭ、約２５ｎＭ～約６５ｎＭ、約２５ｎＭ～約６０ｎＭ、約２５ｎＭ～約５５ｎＭ、約２５ｎＭ～約５０ｎＭ、約２５ｎＭ～約４５ｎＭ、約２５ｎＭ～約４０ｎＭ、約２５ｎＭ～約３５ｎＭ、約２５ｎＭ～約３０ｎＭ、約３０ｎＭ～約５μＭ、約３０ｎＭ～約２μＭ、約３０ｎＭ～約１μＭ、約３０ｎＭ～約５００ｎＭ、約３０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約３０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約３０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約３０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約３０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約３０ｎＭ～約２００ｎＭ、約３０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約３０ｎＭ～約１００ｎＭ、約３０ｎＭ～約９５ｎＭ、約３０ｎＭ～約９０ｎＭ、約３０ｎＭ～約８５ｎＭ、約３０ｎＭ～約８０ｎＭ、約３０ｎＭ～約７５ｎＭ、約３０ｎＭ～約７０ｎＭ、約３０ｎＭ～約６５ｎＭ、約３０ｎＭ～約６０ｎＭ、約３０ｎＭ～約５５ｎＭ、約３０ｎＭ～約５０ｎＭ、約３０ｎＭ～約４５ｎＭ、約３０ｎＭ～約４０ｎＭ、約３０ｎＭ～約３５ｎＭ、約４０ｎＭ～約５μＭ、約４０ｎＭ～約２μＭ、約４０ｎＭ～約１μＭ、約４０ｎＭ～約５００ｎＭ、約４０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約４０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約４０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約４０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約４０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約４０ｎＭ～約２００ｎＭ、約４０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約４０ｎＭ～約１００ｎＭ、約４０ｎＭ～約９５ｎＭ、約４０ｎＭ～約９０ｎＭ、約４０ｎＭ～約８５ｎＭ、約４０ｎＭ～約８０ｎＭ、約４０ｎＭ～約７５ｎＭ、約４０ｎＭ～約７０ｎＭ、約４０ｎＭ～約６５ｎＭ、約４０ｎＭ～約６０ｎＭ、約４０ｎＭ～約５５ｎＭ、約４０ｎＭ～約５０ｎＭ、約４０ｎＭ～約４５ｎＭ、約５０ｎＭ～約５μＭ、約５０ｎＭ～約２μＭ、約５０ｎＭ～約１μＭ、約５０ｎＭ～約５００ｎＭ、約５０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約５０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約５０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約５０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約５０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約５０ｎＭ～約２００ｎＭ、約５０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約５０ｎＭ～約１００ｎＭ、約５０ｎＭ～約９５ｎＭ、約５０ｎＭ～約９０ｎＭ、約５０ｎＭ～約８５ｎＭ、約５０ｎＭ～約８０ｎＭ、約５０ｎＭ～約７５ｎＭ、約５０ｎＭ～約７０ｎＭ、約５０ｎＭ～約６５ｎＭ、約５０ｎＭ～約６０ｎＭ、約５０ｎＭ～約５５

ｎＭ、約６０ｎＭ～約５μＭ、約６０ｎＭ～約２μＭ、約６０ｎＭ～約１μＭ、約６０ｎＭ～約５００ｎＭ、約６０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約６０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約６０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約６０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約６０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約６０ｎＭ～約２００ｎＭ、約６０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約６０ｎＭ～約１００ｎＭ、約６０ｎＭ～約９５ｎＭ、約６０ｎＭ～約９０ｎＭ、約６０ｎＭ～約８５ｎＭ、約６０ｎＭ～約８０ｎＭ、約６０ｎＭ～約７５ｎＭ、約６０ｎＭ～約７０ｎＭ、約６０ｎＭ～約６５ｎＭ、約７０ｎＭ～約５μＭ、約７０ｎＭ～約２μＭ、約７０ｎＭ～約１μＭ、約７０ｎＭ～約５００ｎＭ、約７０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約７０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約７０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約７０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約７０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約７０ｎＭ～約２００ｎＭ、約７０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約７０ｎＭ～約１００ｎＭ、約７０ｎＭ～約９５ｎＭ、約７０ｎＭ～約９０ｎＭ、約７０ｎＭ～約８５ｎＭ、約７０ｎＭ～約８０ｎＭ、約７０ｎＭ～約７５ｎＭ、約８０ｎＭ～約５μＭ、約８０ｎＭ～約２μＭ、約８０ｎＭ～約１μＭ、約８０ｎＭ～約５００ｎＭ、約８０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約８０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約８０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約８０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約８０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約８０ｎＭ～約２００ｎＭ、約８０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約８０ｎＭ～約１００ｎＭ、約８０ｎＭ～約９５ｎＭ、約８０ｎＭ～約９０ｎＭ、約８０ｎＭ～約８５ｎＭ、約９０ｎＭ～約５μＭ、約９０ｎＭ～約２μＭ、約９０ｎＭ～約１μＭ、約９０ｎＭ～約５００ｎＭ、約９０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約９０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約９０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約９０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約９０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約９０ｎＭ～約２００ｎＭ、約９０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１２０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１１０ｎＭ、約９０ｎＭ～約１００ｎＭ、約９０ｎＭ～約９５ｎＭ、約１００ｎＭ～約５μＭ、約１００ｎＭ～約２μＭ、約１００ｎＭ～約１μＭ、約１００ｎＭ～約５００ｎＭ、約１００ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１００ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１００ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１００ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１００ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１００ｎＭ～約２００ｎＭ、約１００ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１１０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約５μＭ、約１１０ｎＭ～約２μＭ、約１１０ｎＭ～約１μＭ、約１１０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１１０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約５μＭ、約１２０ｎＭ～約２μＭ、約１２０ｎＭ～約１μＭ、約１２０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１２０ｎＭ～約１３０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約５μＭ、約１３０ｎＭ～約２μＭ、約１３０ｎＭ～約１μＭ、約１３０ｎＭ～約５００ｎＭ、約

１３０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１３０ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約５μＭ、約１４０ｎＭ～約２μＭ、約１４０ｎＭ～約１μＭ、約１４０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１４０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１４０ｎＭ～約１５０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約５μＭ、約１５０ｎＭ～約２μＭ、約１５０ｎＭ～約１μＭ、約１５０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１５０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１５０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約５μＭ、約１６０ｎＭ～約２μＭ、約１６０ｎＭ～約１μＭ、約１６０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１６０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約１８０ｎＭ、約１６０ｎＭ～約１７０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約５μＭ、約１７０ｎＭ～約２μＭ、約１７０ｎＭ～約１μＭ、約１７０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１８０ｎＭ～約５μＭ、約１８０ｎＭ～約２μＭ、約１８０ｎＭ～約１μＭ、約１８０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１８０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１８０ｎＭ～約１９０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約５μＭ、約１９０ｎＭ～約２μＭ、約１９０ｎＭ～約１μＭ、約１９０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２１０ｎＭ、約１９０ｎＭ～約２００ｎＭ、約２００ｎＭ～約５μＭ、約２００ｎＭ～約２μＭ、約２００ｎＭ～約１μＭ、約２００ｎＭ～約５００ｎＭ、約２００ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２００ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２００ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２００ｎＭ～約２２０ｎＭ、約２００ｎＭ～約２１０ｎＭ、約２１０ｎＭ～約５μＭ、約２１０ｎＭ～約２μＭ、約２１０ｎＭ～約１μＭ、約２１０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２２０ｎＭ、約２２０ｎＭ～約５μＭ、約２２０ｎＭ～約２μＭ、約２２０ｎＭ～約１μＭ、約２２０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２２０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２２０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２２０ｎＭ～約２３０ｎＭ、約２３０ｎＭ～約５μＭ、約２３０ｎＭ～約２μＭ、約２３０ｎＭ～約１μＭ、約２３０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２３０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２３０ｎＭ～約２４０ｎＭ、約２４０ｎＭ～約５μＭ、約２４０ｎＭ～約２μＭ、約２４０ｎＭ～約１μＭ、約２４０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２４０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２５０ｎＭ～約５μＭ、約２５０ｎＭ～約２μＭ、約２５０ｎＭ～約１μＭ、約２５０ｎＭ～約５００ｎＭ、約５００ｎＭ～約５μＭ、約５００ｎＭ～約２μＭ、約５００ｎＭ～約１μＭ、約１μＭ～約５

μＭ、約１μＭ～約２μＭまたは約２μＭ～約５μＭ）。

【０３８１】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施形態では、第一の抗原結合ドメイン（および存在する場合には、任意に第二の抗原結合ドメイン）の、ｐＨ約４．０～約６．５（例えば、本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）でのK_Dが、１

ｎＭより大きい（例えば、約１ｎＭ～約１ｎＭ、約１ｎＭ～約９００μＭ、約１ｎＭ～約８００μＭ、約１ｎＭ～約７００μＭ、約１ｎＭ～約６００μＭ、約１ｎＭ～約５００μＭ、約１ｎＭ～約４００μＭ、約１ｎＭ～約３００μＭ、約１ｎＭ～約２００μＭ、約１ｎＭ～約１００μＭ、約１ｎＭ～約９０μＭ、約１ｎＭ～約８０μＭ、約１ｎＭ～約７０μＭ、約１ｎＭ～約６０μＭ、約１ｎＭ～約５０μＭ、約１ｎＭ～約４０μＭ、約１ｎＭ～約３０μＭ、約１ｎＭ～約２０μＭ、約１ｎＭ～約１０μＭ、約１ｎＭ～約５μＭ、約１ｎＭ～約４μＭ、約１ｎＭ～約２μＭ、約１ｎＭ～約１μＭ、約１ｎＭ～約９００ｎＭ、約１ｎＭ～約８００ｎＭ、約１ｎＭ～約７００ｎＭ、約１ｎＭ～約６００ｎＭ、約１ｎＭ～約５００ｎＭ、約１ｐＭ～約４００ｎＭ、約１ｎＭ～約３００ｎＭ、約１ｎＭ～約２００ｎＭ、約１ｎＭ～約１００ｎＭ、約１ｎＭ～約９０ｎＭ、約１ｎＭ～約８０ｎＭ、約１ｎＭ～約７０ｎＭ、約１ｎＭ～約６０ｎＭ、約１ｎＭ～約５０ｎＭ、約１ｎＭ～約４０ｎＭ、約１ｎＭ～約３０ｎＭ、約２ｎＭ～約１ｍＭ、約２ｎＭ～約９００μＭ、約２ｎＭ～約８００μＭ、約２ｎＭ～約７００μＭ、約２ｎＭ～約６００μＭ、約２ｎＭ～約５００μＭ、約２ｎＭ～約４００μＭ、約２ｎＭ～約３００μＭ、約２ｎＭ～約２００μＭ、約２ｎＭ～約１００μＭ、約２ｎＭ～約９０μＭ、約２ｎＭ～約８０μＭ、約２ｎＭ～約７０μＭ、約２ｎＭ～約６０μＭ、約２ｎＭ～約５０μＭ、約２ｎＭ～約４０μＭ、約２ｎＭ～約３０μＭ、約２ｎＭ～約２０μＭ、約２ｎＭ～約１０μＭ、約２ｎＭ～約５μＭ、約２ｎＭ～約４μＭ、約２ｎＭ～約２μＭ、約２ｎＭ～約１μＭ、約２ｎＭ～約９００ｎＭ、約２ｎＭ～約８００ｎＭ、約２ｎＭ～約７００ｎＭ、約２ｎＭ～約６００ｎＭ、約２ｎＭ～約５００ｎＭ、約２ｎＭ～約４００ｎＭ、約２ｎＭ～約３００ｎＭ、約２ｎＭ～約２００ｎＭ、約２ｎＭ～約１００ｎＭ、約２ｎＭ～約９０ｎＭ、約２ｎＭ～約８０ｎＭ、約２ｎＭ～約７０ｎＭ、約２ｎＭ～約６０ｎＭ、約２ｎＭ～約５０ｎＭ、約２ｎＭ～約４０ｎＭ、約２ｎＭ～約３０ｎＭ、約５ｎＭ～約１ＭＭ、約５ｎＭ～約９００μＭ、約５ｎＭ～約８００μＭ、約５ｎＭ～約７００μＭ、約５ｎＭ～約６００μＭ、約５ｎＭ～約５００μＭ、約５ｎＭ～約４００μＭ、約５ｎＭ～約３００μＭ、約５ｎＭ～約２００μＭ、約５ｎＭ～約１００μＭ、約５ｎＭ～約９０μＭ、約５ｎＭ～約８０μＭ、約５ｎＭ～約７０μＭ、約５ｎＭ～約６０μＭ、約５ｎＭ～約５０μＭ、約５ｎＭ～約４０μＭ、約５ｎＭ～約３０μＭ、約５ｎＭ～約２０μＭ、約５ｎＭ～約１０μＭ、約５ｎＭ～約５μＭ、約５ｎＭ～約４μＭ、約５ｎＭ～約２μＭ、約５ｎＭ～約１μＭ、約５ｎＭ～約９００ｎＭ、約５ｎＭ～約８００ｎＭ、約５ｎＭ～約７００ｎＭ、約５ｎＭ～約６００ｎＭ、約５ｎＭ～約５００ｎＭ、約５ｎＭ～約４００ｎＭ、約５ｎＭ～約３００ｎＭ、約５ｎＭ～約２００ｎＭ、約５ｎＭ～約１００ｎＭ、約５ｎＭ～約９０ｎＭ、約５ｎＭ～約８０ｎＭ、約５ｎＭ～約７０ｎＭ、約５ｎＭ～約６０ｎＭ、約５ｎＭ～約５０ｎＭ、約５ｎＭ～約４０ｎＭ、約５ｎＭ～約３０ｎＭ、約１０ｎＭ～約１ＭＭ、約１０ｎＭ～約９００μＭ、約１０ｎＭ～約８００μＭ、約１０ｎＭ～約７００μＭ、約１０ｎＭ～約６００μＭ、約１０ｎＭ～約５００μＭ、約１０ｎＭ～約４００μＭ、約１０ｎＭ～約３００μＭ、約１０ｎＭ～約２００μＭ、約１０ｎＭ～約１００μＭ、約１０ｎＭ～約９０μＭ、約１０ｎＭ～約８０μＭ、約１０ｎＭ～約７０μＭ、約１０ｎＭ～約６０μＭ、約１０ｎＭ～約５０μＭ、約１０ｎＭ～約４０μＭ、約１０ｎＭ～約３０μＭ、約１０ｎＭ～約２０μＭ、約１０ｎＭ～約１０μＭ、約１０ｎＭ～約５μＭ、約１０ｎＭ～約４μＭ、約１０ｎＭ～約２μＭ、約１０ｎＭ～約１μＭ、約１０ｎＭ～約９００ｎＭ、約１０ｎＭ～約８００ｎＭ、約１０ｎＭ～約７００ｎＭ、約１０ｎＭ～約６００ｎＭ、約１０ｎＭ～約５００ｎＭ、約１０ｎＭ～約４００ｎＭ、約１０ｎＭ～約３００ｎＭ、約１０ｎＭ～約２００ｎＭ、約１０ｎＭ～約１００ｎＭ、約１０ｎＭ～９０ｎＭ、約１０ｎＭ～約８０ｎＭ、約１０ｎＭ～約７０ｎＭ、約１０ｎＭ～約６０ｎＭ、約１０ｎＭ～約５０ｎＭ、約１０ｎＭ～約４０ｎＭ、約１０ｎＭ～約３０ｎＭ、約２０ｎＭ～約１ｍＭ、約２０ｎＭ～約９００μＭ、約２０ｎＭ～約８００μＭ、約２０ｎＭ～約７００μＭ、約２０ｎＭ～約６００μＭ、約２０ｎＭ～約５００μＭ、約２０ｎＭ～約４００μＭ、約２０ｎＭ～約３００μＭ、約２０ｎＭ～約２００μＭ、約２０ｎＭ～約１００μＭ、約２０ｎＭ～約９０μＭ、約２０ｎＭ～約８０μＭ、約２０ｎＭ～約７０μＭ、約２０ｎＭ～約６０μＭ、約２０ｎＭ～

約５０μＭ、約２０ｎＭ～約４０μＭ、約２０ｎＭ～約３０μＭ、約２０ｎＭ～約２０μＭ、約２０ｎＭ～約１０μＭ、約２０ｎＭ～約５μＭ、約２０ｎＭ～約４μＭ、約２０ｎＭ～約２μＭ、約２０ｎＭ～約１μＭ、約２０ｎＭ～約９００ｎＭ、約２０ｎＭ～約８００ｎＭ、約２０ｎＭ～約７００ｎＭ、約２０ｎＭ～約６００ｎＭ、約２０ｎＭ～約５００ｎＭ、約２０ｎＭ～約４００ｎＭ、約２０ｎＭ～約３００ｎＭ、約２０ｎＭ～約２００ｎＭ、約２０ｎＭ～約１００ｎＭ、約２０ｎＭ～約９０ｎＭ、約２０ｎＭ～約８０ｎＭ、約２０ｎＭ～約７０ｎＭ、約２０ｎＭ～約６０ｎＭ、約２０ｎＭ～約５０ｎＭ、約２０ｎＭ～約４０ｎＭ、約２０ｎＭ～約３０ｎＭ；約１μＭ～約１ｍＭ、約１μＭ～約９００μＭ、約１μＭ～約８００μＭ、約１μＭ～約７００μＭ、約１μＭ～約６００μＭ、約１μＭ～約５００μＭ、約１μＭ～約４００μＭ、約１μＭ～約３００μＭ、約１μＭ～約２００μＭ、約１μＭ～約１００μＭ、約１μＭ～約９０μＭ、約１μＭ～約８０μＭ、約１μＭ～約７０μＭ、約１μＭ～約６０μＭ、約１μＭ～約５０μＭ、約１μＭ～約４０μＭ、約１μＭ～約３０μＭ、約１μＭ～約２０μＭ、約１μＭ～約１０μＭ、約１μＭ～約５μＭ、約１μＭ～約４μＭ、約１μＭ～約３μＭ、約１μＭ～約２μＭ、約２μＭ～約１ＭＭ、約２μＭ～約９００μＭ、約２μＭ～約８００μＭ、約２μＭ～約７００μＭ、約２μＭ～約６００μＭ、約２μＭ～約５００μＭ、約２μＭ～約４００μＭ、約２μＭ～約３００μＭ、約２μＭ～約２００μＭ、約２μＭ～約１００μＭ、約２μＭ～約９０μＭ、約２μＭ～約８０μＭ、約２μＭ～約７０μＭ、約２μＭ～約６０μＭ、約２μＭ～約５０μＭ、約２μＭ～約４０μＭ、約２μＭ～約３０μＭ、約２μＭ～約２０μＭ、約２μＭ～約１０μＭ、約２μＭ～約５μＭ、約２μＭ～約４μＭ、約２μＭ～約３μＭ、約５μＭ～約１ｍＭ、約５μＭ～約９００μＭ、約５μＭ～約８００μＭ、約５μＭ～約７００μＭ、約５μＭ～約６００μＭ、約５μＭ～約５００μＭ、約５μＭ～約４００μＭ、約５μＭ～約３００μＭ、約５μＭ～約２００μＭ、約５μＭ～約１００μＭ、約５μＭ～約９０μＭ、約５μＭ～約８０μＭ、約５μＭ～約７０μＭ、約５μＭ～約６０μＭ、約５μＭ～約５０μＭ、約５μＭ～約４０μＭ、約５μＭ～約３０μＭ、約５μＭ～約２０μＭ、約５μＭ～約１０μＭ、約１０μＭ～約１ｍＭ、約１０μＭ～約９００μＭ、約１０μＭ～約８００μＭ、約１０μＭ～約７００μＭ、約１０μＭ～約６００μＭ、約１０μＭ～約５００μＭ、約１０μＭ～約４００μＭ、約１０μＭ～約３００μＭ、約１０μＭ～約２００μＭ、約１０μＭ～約１００μＭ、約１０μＭ～約９０μＭ、約１０μＭ～約８０μＭ、約１０μＭ～約７０μＭ、約１０μＭ～約６０μＭ、約１０μＭ～約５０μＭ、約１０μＭ～約４０μＭ、約１０μＭ～約３０μＭ、約１０μＭ～約２０μＭ、約２０μＭ～約１ｍＭ、約２０μＭ～約９００μＭ、約２０μＭ～約８００μＭ、約２０μＭ～約７００μＭ、約２０μＭ～約６００μＭ、約２０μＭ～約５００μＭ、約２０μＭ～約４００μＭ、約２０μＭ～約３００μＭ、約２０μＭ～約２００μＭ、約２０μＭ～約１００μＭ、約２０μＭ～約９０μＭ、約２０μＭ～約８０μＭ、約２０μＭ～約７０μＭ、約２０μＭ～約６０μＭ、約２０μＭ～約５０μＭ、約２０μＭ～約４０μＭ、約２０μＭ～約３０μＭ、約３０μＭ～約１ｍＭ、約３０μＭ～約９００μＭ、約３０μＭ～約８００μＭ、約３０μＭ～約７００μＭ、約３０μＭ～約６００μＭ、約３０μＭ～約５００μＭ、約３０μＭ～約４００μＭ、約３０μＭ～約３００μＭ、約３０μＭ～約２００μＭ、約３０μＭ～約１００μＭ、約３０μＭ～約９０μＭ、約３０μＭ～約８０μＭ、約３０μＭ～約７０μＭ、約３０μＭ～約６０μＭ、約３０μＭ～約５０μＭ、約３０μＭ～約４０μＭ、約４０μＭ～約１ｍＭ、約４０μＭ～約９００μＭ、約４０μＭ～約８００μＭ、約４０μＭ～約７００μＭ、約４０μＭ～約６００μＭ、約４０μＭ～約５００μＭ、約４０μＭ～約４００μＭ、約４０μＭ～約３００μＭ、約４０μＭ～約２００μＭ、約４０μＭ～約１００μＭ、

約４０μＭ～約９０μＭ、約４０μＭ～約８０μＭ、約４０μＭ～約７０μＭ、約４０μＭ～約６０μＭ、約４０μＭ～約５０μＭ、約５０μＭ～約１ｍＭ、約５０μＭ～約９００μＭ、約５０μＭ～約８００μＭ、約５０μＭ～約７００μＭ、約５０μＭ～約６００μＭ、約５０μＭ～約５００μＭ、約５０μＭ～約４００μＭ、約５０μＭ～約３００μＭ、約５０μＭ～約２００μＭ、約５０μＭ～約１００μＭ、約５０μＭ～約９０μＭ、

約５０μＭ～約８０μＭ、約５０μＭ～約７０μＭ、約５０μＭ～約６０μＭ、約６０μＭ～約１ｍＭ、約６０μＭ～約９００μＭ、約６０μＭ～約８００μＭ、約６０μＭ～約７００μＭ、約６０μＭ～約６００μＭ、約６０μＭ～約５００μＭ、約６０μＭ～約４００μＭ、約６０μＭ～約３００μＭ、約６０μＭ～約２００μＭ、約６０μＭ～約１００μＭ、約６０μＭ～約９０μＭ、約６０μＭ～約８０μＭ、約６０μＭ～約７０μＭ、約７０μＭ～約１ｍＭ、約７０μＭ～約９００μＭ、約７０μＭ～約８００μＭ、約７０μＭ～約７００μＭ、約７０μＭ～約６００μＭ、約７０μＭ～約５００μＭ、約７０μＭ～約４００μＭ、約７０μＭ～約３００μＭ、約７０μＭ～約２００μＭ、約７０μＭ～約１００μＭ、約７０μＭ～約９０μＭ、約７０μＭ～約８０μＭ、約８０μＭ～約１ｍＭ、約８０μＭ～約９００μＭ、約８０μＭ～約８００μＭ、約８０μＭ～約７００μＭ、約８０μＭ～約６００μＭ、約８０μＭ～約５００μＭ、約８０μＭ～約４００μＭ、約８０μＭ～約３００μＭ、約８０μＭ～約２００μＭ、約８０μＭ～約１００μＭ、約８０μＭ～約９０μＭ、約９０μＭ～約１ｍＭ、約９０μＭ～約９００μＭ、約９０μＭ～約８００μＭ、約９０μＭ～約７００μＭ、約９０μＭ～約６００μＭ、約９０μＭ～約５００μＭ、約９０μＭ～約４００μＭ、約９０μＭ～約３００μＭ、約９０μＭ～約２００μＭ、約９０μＭ～約１００μＭ、約１００μＭ～約１ｍＭ、約１００μＭ～約９００μＭ、約１００μＭ～約８００μＭ、約１００μＭ～約７００μＭ、約１００μＭ～約６００μＭ、約１００μＭ～約５００μＭ、約１００μＭ～約４００μＭ、約１００μＭ～約３００μＭ、約１００μＭ～約２００μＭ、約２００μＭ～約１ＭＭ、約２００μＭ～約９００μＭ、約２００μＭ～約８００μＭ、約２００μＭ～約７００μＭ、約２００μＭ～約６００μＭ、約２００μＭ～約５００μＭ、約２００μＭ～約４００μＭ、約２００μＭ～約３００μＭ、約３００μＭ～約１ｍＭ、約３００μＭ～約９００μＭ、約３００μＭ～約８００μＭ、約３００μＭ～約７００μＭ、約３００μＭ～約６００μＭ、約３００μＭ～約５００μＭ、約３００μＭ～～約４００μＭ、約４００μＭ～約１ｍＭ、約４００μＭ～約９００μＭ、約４００μＭ～約８００μＭ、約４００μＭ～約７００μＭ、約４００μＭ～約６００μＭ、約４００μＭ～約５００μＭ、約５００μＭ～約１ｍＭ、約５００μＭ～約９００μＭ、約５００μＭ～約８００μＭ、約５００μＭ～約７００μＭ、約５００μＭ～約６００μＭ、約６００μＭ～約１ｍＭ、約６００μＭ～約９００μＭ、約６００μＭ～約８００μＭ、約６００μＭ～約７００μＭ、約７００μＭ～約１ｍＭ、約７００μＭ～約９００μＭ、約７００μＭ～約８００μＭ、約８００μＭ～約１ｍＭ、約８００μＭ～約９００μＭ、約９００μＭ～約１ｍＭ）。

【０３８２】

当技術分野で公知の様々な異なる方法が、本明細書に記載のいずれかの抗原結合タンパク質構築物のK_D値を決定するために使用され得る（例えば、電気泳動移動度測定法、フィルター結合アッセイ、表面プラズモン共鳴、生体分子結合動態アッセイ、抗原発現細胞のインビトロ結合アッセイなど）。

【０３８３】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体のいずれかの半減期、インビボでの抗体の半減期は、対照抗体（例えば、同じ抗体であるが、重鎖のＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３内にアミノ酸の置換または挿入、またはＣＬドメイン内に何らかのアミノ酸置換を含まない）と比較して、増加する（例えば、検出可能な増加）。一部の実施形態では、一つまたは複数のアミノ酸置換は、本明細書に記載の抗体のいずれかの半減期を増加させることができる。インビボでの抗体の半減期を増加させることができるアミノ酸置換の非限定的な例としては、配列番号３５１または配列番号３５２のアミノ酸３１１位でのメチオニンからロイシンへの置換およびアミノ酸３１７位でのアスパラギンからセリンへの置換、ならびに／または配列番号３５１または配列番号３５２のアミノ酸１３５位でのメチオニンからチロシンへの置換、アミノ酸１３７位でのセリンからトレオニンへの置換、およびアミノ酸１３９位でのトレオニンからグルタミン酸への置換を含む。一部の実施形態では、インビボ抗体の半減期は、対照抗体（例えば、同じ抗体であるが、重鎖のＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３におけるアミノ酸の置換または挿入、またはＣＬドメインにおけるアミノ酸置換を含まない

）の半減期と比べて、増加する（例えば、検出可能な増加）（例えば、少なくとも１％の増加、少なくとも５％の増加、少なくとも１０％の増加、少なくとも１５％の増加、少なくとも２０％の増加、少なくとも２５％の増加、少なくとも３０％の増加、少なくとも３５％の増加、少なくとも４０％の増加、少なくとも４５％の増加、少なくとも５０％の増加、少なくとも５５％の増加、少なくとも６０％の増加、少なくとも６５％の増加、少なくとも７０％の増加、少なくとも７５％の増加、少なくとも８０％の増加、少なくとも８５％の増加、少なくとも９０％の増加、少なくとも９５％の増加、少なくとも９９％の増加、約１％の増加～約９９％の増加、約１％の増加～約９５％の増加、約１％の増加～約９０％の増加、約１％の増加～約８５％の増加、約１％の増加～約８０％の増加、約１％の増加～約７５％の増加、約１％の増加～約７０％の増加、約１％の増加～約６５％の増加、約１％の増加～約６０％の増加、約１％の増加～約５５％の増加、約１％の増加～約５０％の増加、約１％の増加～約４５％の増加、約１％の増加～約４０％の増加、約１％の増加～約３５％の増加、約１％の増加～約３０％の増加、約１％の増加～約２５％の増加、約１％の増加～約２０％の増加、約１％の増加～約１５％の増加、約１％の増加～約１０％の増加、約５％の増加～約９９％の増加、約５％の増加～約９５％の増加、約５％の増加～約９０％の増加、約５％の増加～約８５％の増加、約５％の増加～約８０％の増加、約５％の増加～約７５％の増加、約５％の増加～約７０％の増加、約５％の増加～約６５％の増加、約５％の増加～約６０％の増加、約５％の増加～約５５％の増加、約５％の増加～約５０％の増加、約５％の増加～約４５％の増加、約５％の増加～約４０％の増加、約５％の増加～約３５％の増加、約５％の増加～約３０％の増加、約５％の増加～約２５％の増加、約５％の増加～約２０％の増加、約５％の増加～約１５％の増加、約１０％の増加～約９９％の増加、約１０％の増加～約９５％の増加、約１０％の増加～約９０％の増加、約１０％の増加～約８５％の増加、約１０％の増加～約８０％の増加、約１０％の増加～約７５％の増加、約１０％の増加～約７０％の増加、約１０％の増加～約６５％の増加、約１０％の増加～約６０％の増加、約１０％の増加～約５５％の増加、約１０％の増加～約５０％の増加、約１０％の増加～約４５％の増加、約１０％の増加～約４０％の増加、約１０％の増加～約３５％の増加、約１０％の増加～約３０％の増加、約１０％の増加～約２５％の増加、約１０％の増加～約２０％の増加、約１０％の増加～約１５％の増加、約１５％の増加～約９９％の増加、約１５％の増加～約９５％の増加、約１５％の増加～約９０％の増加、約１５％の増加～約８５％の増加、約１５％の増加～約８０％の増加、約１５％の増加～約７５％の増加、約１５％の増加～約７０％の増加、約１５％の増加～約６５％の増加、約１５％の増加～約６０％の増加、約１５％の増加～約５５％の増加、約１５％の増加～約５０％の増加、約１５％の増加～約４５％の増加、約１５％の増加～約４０％の増加、約１５％の増加～約３５％の増加、約１５％の増加～約３０％の増加、約１５％の増加～約２５％の増加、約１５％の増加～約２０％の増加、約２０％の増加～約９９％の増加、２０％の増加～約９５％の増加、約２０％の増加～約９０％の増加、約２０％の増加～約８５％の増加、約２０％の増加～約８０％の増加、約２０％の増加～約７５％の増加、約２０％の増加～約７０％の増加、約２０％の増加～約６５％の増加、約２０％の増加～約６０％の増加、約２０％の増加～約５５％の増加、約２０％の増加～約５０％の増加、約２０％の増加～約４５％の増加、約２０％の増加～約４０％の増加、約２０％の増加～約３５％の増加、約２０％の増加～約３０％の増加、約２０％の増加～約２５％の増加、約２５％の増加～約９９％の増加、約２５％の増加～約９５％の増加、約２５％の増加～約９０％の増加、約２５％の増加～約８５％の増加、約２５％の増加～約８０％の増加、約２５％の増加～約７５％の増加、約２５％の増加～約７０％の増加、約２５％の増加～約６５％の増加、約２５％の増加～約６０％の増加、約２５％の増加～約５５％の増加、約２５％の増加～約５０％の増加、約２５％の増加～約４５％の増加、約２５％の増加～約４０％の増加、約２５％の増加～約３５％の増加、約２５％の増加～約３０％の増加、約３０％の増加～約９９％の増加、約３０％の増加～約９５％の増加、約３０％の増加～約９０％の増加、約３０％の増加～約８５％の増加、約３０％の増加～約８０％の増加

、約３０％の増加～約７５％の増加、約３０％の増加～約７０％の増加、約３０％の増加～約６５％の増加、約３０％の増加～約６０％の増加、約３０％の増加～約５５％の増加、約３０％の増加～約５０％の増加、約３０％の増加～約４５％の増加、約３０％の増加～約４０％の増加、約３０％の増加～約３５％の増加、約３５％の増加～約９９％の増加、約３５％の増加～約９５％の増加、約３５％の増加～約９０％の増加、約３５％の増加～約８５％の増加、約３５％の増加～約８０％の増加、約３５％の増加～約７５％の増加、約３５％の増加～約７０％の増加、約３５％の増加～約６５％の増加、約３５％の増加～約６０％の増加、約３５％の増加～約５５％の増加、約３５％の増加～約５０％の増加、約３５％の増加～約４５％の増加、約３５％の増加～約４０％の増加、約４０％の増加～約９９％の増加、約４０％の増加～約９５％の増加、約４０％の増加～約９０％の増加、約４０％の増加～約８５％の増加、約４０％の増加～約８０％の増加、約４０％の増加～約７５％の増加、約４０％の増加～約７０％の増加、約４０％の増加～約６５％の増加、約４０％の増加～約６０％の増加、約４０％の増加～約５５％の増加、約４０％の増加～約５０％の増加、約４０％の増加～約４５％の増加、約４５％の増加～約９９％の増加、約４５％の増加～約９５％の増加、約４５％の増加～約９０％の増加、約４５％の増加～約８５％の増加、約４５％の増加～約８０％の増加、約４５％の増加～約７５％の増加、約４５％の増加～約７０％の増加、約４５％の増加～約６５％の増加、約４５％の増加～約６０％の増加、約４５％の増加～約５５％の増加、約４５％の増加～約５０％の増加、約５０％の増加～約９９％の増加、約５０％の増加～約９５％の増加、約５０％の増加～約９０％の増加、約５０％の増加～約８５％の増加、約５０％の増加～約８０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約５０％の増加～約７０％の増加、約５０％の増加～約６５％の増加、約５０％の増加～約６０％の増加、約５０％の増加～約５５％の増加、約５５％の増加～約９９％の増加、約５５％の増加～約９５％の増加、約５５％の増加～約９０％の増加、約５５％の増加～約８５％の増加、約５５％の増加～約８０％の増加、約５５％の増加～約７５％の増加、約５５％の増加～約７０％の増加、約５５％の増加～約６５％の増加、約５５％の増加～約６０％の増加、約６０％の増加～約９９％の増加、約６０％の増加～約９５％の増加、約６０％の増加～約９０％の増加、約６０％の増加～約８５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、約６０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約７０％の増加、約６０％の増加～約６５％の増加、約６５％の増加～約９９％の増加、約６５％の増加～約９５％の増加、約６５％の増加～約９０％の増加、約６５％の増加～約８５％の増加、約６５％の増加～約８０％の増加、約６５％の増加～約７５％の増加、約６５％の増加～約７０％の増加、約７０％の増加～約９９％の増加、約７０％の増加～約９５％の増加、約７０％の増加～約９０％の増加、約７０％の増加～約８５％の増加、約７０％の増加～約８０％の増加、約７０％の増加～約７５％の増加、約７５％の増加～約９９％の増加、約７５％の増加～約９５％の増加、約７５％の増加～約９０％の増加、約７５％の増加～約８５％の増加、約７５％の増加～約８０％の増加、約８０％の増加～約９９％の増加、約８０％の増加～約９５％の増加、約８０％の増加～約９０％の増加、約８０％の増加～約８５％の増加、約８５％の増加～約９９％の増加、約８５％の増加～約９５％の増加、約８５％の増加～約９０％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９０％の増加～約９５％の増加、または約９５％の増加～約９９％増加）。

【０３８４】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの一部の実施例では、インビボでのＡＢＰＣの半減期が、対照ＡＢＰＣ（例えば、本明細書に記載のいずれかの例示的対照ＡＢＰＣ）の半減期と比較して、減少する（例えば、検出可能な減少）（例えば、少なくとも１％の減少、少なくとも５％の減少、少なくとも１０％の減少、少なくとも１５％の減少、少なくとも２０％の減少、少なくとも２５％の減少、少なくとも３０％の減少、少なくとも３５％の減少、少なくとも４０％の減少、少なくとも４５％の減少、少なくとも５０％の減少、少なくとも５５％の減少、少なくとも６０％の減少、少なくとも６５％の減少、少なくとも７０％の減少、少なくとも７５％の減少、少なくとも８０％の減少、少なくと

も８５％の減少、少なくとも９０％の減少、少なくとも９５％の減少、少なくとも９９％の減少、または約１％の減少～約９９％の減少、約１％の減少～約９５％の減少、約１％の減少～約９０％の減少、約１％の減少～約８５％の減少、約１％の減少～約８０％の減少、約１％の減少～約７５％の減少、約１％の減少～約７０％の減少、約１％の減少～約６５％の減少、約１％の減少～約６０％の減少、約１％の減少～約５５％の減少、約１％の減少～約５０％の減少、約１％の減少～約４５％の減少、約１％の減少～約４０％の減少、約１％の減少～約３５％の減少、約１％の減少～約３０％の減少、約１％の減少～約２５％の減少、約１％の減少～約２０％の減少、約１％の減少～約１５％の減少、約１％の減少～約１０％の減少、約１％の減少～約５％の減少、約５％の減少～約９９％の減少、約５％の減少～約９５％の減少、約５％の減少～約９０％の減少、約５％の減少～約８５％の減少、約５％の減少～約８０％の減少、約５％の減少～約７５％の減少、約５％の減少～約７０％の減少、約５％の減少～約６５％の減少、約５％の減少～約６０％の減少、約５％の減少～約５５％の減少、約５％の減少～約５０％の減少、約５％の減少～約４５％の減少、約５％の減少～約４０％の減少、約５％の減少～約３５％の減少、約５％の減少～約３０％の減少、約５％の減少～約２５％の減少、約５％の減少～約２０％の減少、約５％の減少～約１５％の減少、約５％の減少～約１０％の減少、約１０％の減少～約９９％の減少、約１０％の減少～約９５％の減少、約１０％の減少～約９０％の減少、約１０％の減少～約８５％の減少、約１０％の減少～約８０％の減少、約１０％の減少～約７５％の減少、約１０％の減少～約７０％の減少、約１０％の減少～約６５％の減少、約１０％の減少～約６０％の減少、約１０％の減少～約５５％の減少、約１０％の減少～約５０％の減少、約１０％の減少～約４５％の減少、約１０％の減少～約４０％の減少、約１０％の減少～約３５％の減少、約１０％の減少～約３０％の減少、約１０％の減少～約２５％の減少、約１０％の減少～約２０％の減少、約１０％の減少～約１５％の減少、約１５％の減少～約９９％の減少、約１５％の減少～約９５％の減少、約１５％の減少～約９０％の減少、約１５％の減少～約８５％の減少、約１５％の減少～約８０％の減少、約１５％の減少～約７５％の減少、約１５％の減少～約７０％の減少、約１５％の減少～約６５％の減少、約１５％の減少～約６０％の減少、約１５％の減少～約５５％の減少、約１５％の減少～約５０％の減少、約１５％の減少～約４５％の減少、約１５％の減少～約４０％の減少、約１５％の減少～約３５％の減少、約１５％の減少～約３０％の減少、約１５％の減少～約２５％の減少、約１５％の減少～約２０％の減少、約２０％の減少～約９９％の減少、約２０％の減少～約９５％の減少、約２０％の減少～約９０％の減少、約２０％の減少～約８５％の減少、約２０％の減少～約８０％の減少、約２０％の減少～約７５％の減少、約２０％の減少～約７０％の減少、約２０％の減少～約６５％の減少、約２０％の減少～約６０％の減少、約２０％の減少～約５５％の減少、約２０％の減少～約５０％の減少、約２０％の減少～約４５％の減少、約２０％の減少～約４０％の減少、約２０％の減少～約３５％の減少、約２０％の減少～約３０％の減少、約２０％の減少～約２５％の減少、約２５％の減少～約９９％の減少、約２５％の減少～約９５％の減少、約２５％の減少～約９０％の減少、約２５％の減少～約８５％の減少、約２５％の減少～約８０％の減少、約２５％の減少～約７５％の減少、約２５％の減少～約７０％の減少、約２５％の減少～約６５％の減少、約２５％の減少～約６０％の減少、約２５％の減少～約５５％の減少、約２５％の減少～約５０％の減少、約２５％の減少～約４５％の減少、約２５％の減少～約４０％の減少、約２５％の減少～約３５％の減少、約２５％の減少～約３０％の減少、約３０％の減少～約９９％の減少、約３０％の減少～約９５％の減少、約３０％の減少～約９０％の減少、約３０％の減少～約８５％の減少、約３０％の減少～約８０％の減少、約３０％の減少～約７５％の減少、約３０％の減少～約７０％の減少、約３０％の減少～約６５％の減少、約３０％の減少～約６０％の減少、約３０％の減少～約５５％の減少、約３０％の減少～約５０％の減少、約３０％の減少～約４５％の減少、約３０％の減少～約４０％の減少、約３０％の減少～約３５％の減少、約３５％の減少～約９９％の減少、約３５％の減少～約９５％の減少、約３５％の減少～約９０％の減少、約３５％の減少～約８５％の減少、約３５％の減少～約８０％の減少、約３５％の減少～約

７５％の減少、約３５％の減少～約７０％の減少、約３５％の減少～約６５％の減少、約３５％の減少～約６０％の減少、約３５％の減少～約５５％の減少、約３５％の減少～約５０％の減少、約３５％の減少～約４５％の減少、約３５％の減少～約４０％の減少、約４０％の減少～約９９％の減少、約４０％の減少～約９５％の減少、約４０％の減少～約９０％の減少、約４０％の減少～約８５％の減少、約４０％の減少～約８０％の減少、約４０％の減少～約７５％の減少、約４０％の減少～約７０％の減少、約４０％の減少～約６５％の減少、約４０％の減少～約６０％の減少、約４０％の減少～約５５％の減少、約４０％の減少～約５０％の減少、約４０％の減少～約４５％の減少、約４５％の減少～約９９％の減少、約４５％の減少～約９５％の減少、約４５％の減少～約９０％の減少、約４５％の減少～約８５％の減少、約４５％の減少～約８０％の減少、約４５％の減少～約７５％の減少、約４５％の減少～約７０％の減少、約４５％の減少～約６５％の減少、約４５％の減少～約６０％の減少、約４５％の減少～約５５％の減少、約４５％の減少～約５０％の減少、約５０％の減少～約９９％の減少、約５０％の減少～約９５％の減少、約５０％の減少～約９０％の減少、約５０％の減少～約８５％の減少、約５０％の減少～約８０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約５０％の減少～約７０％の減少、約５０％の減少～約６５％の減少、約５０％の減少～約６０％の減少、約５０％の減少～約５５％の減少、約５５％の減少～約９９％の減少、約５５％の減少～約９５％の減少、約５５％の減少～約９０％の減少、約５５％の減少～約８５％の減少、約５５％の減少～約８０％の減少、約５５％の減少～約７５％の減少、約５５％の減少～約７０％の減少、約５５％の減少～約６５％の減少、約５５％の減少～約６０％の減少、約６０％の減少～約９９％の減少、約６０％の減少～約９５％の減少、約６０％の減少～約９０％の減少、約６０％の減少～約８５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、約６０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約７０％の減少、約６０％の減少～約６５％の減少、約６５％の減少～約９９％の減少、約６５％の減少～約９５％の減少、約６５％の減少～約９０％の減少、約６５％の減少～約８５％の減少、約６５％の減少～約８０％の減少、約６５％の減少～約７５％の減少、約６５％の減少～約７０％の減少、約７０％の減少～約９９％の減少、約７０％の減少～約９５％の減少、約７０％の減少～約９０％の減少、約７０％の減少～約８５％の減少、約７０％の減少～約８０％の減少、約７０％の減少～約７５％の減少、約７５％の減少～約９９％の減少、約７５％の減少～約９５％の減少、約７５％の減少～約９０％の減少、約７５％の減少～約８５％の減少、約７５％の減少～約８０％の減少、約８０％の減少～約９９％の減少、約８０％の減少～約９５％の減少、約８０％の減少～約９０％の減少、約８０％の減少～約８５％の減少、約８５％の減少～約９９％の減少、約８５％の減少～約９５％の減少、約８５％の減少～約９０％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９０％の減少～約９５％の減少、または約９５％の減少～約９９％の減少）。

【０３８５】

コンジュゲート（複合体化）

一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＢＰＣまたは抗体は、薬剤（例えば、化学療法薬、小分子）、毒素、または放射性同位体にコンジュゲートされ得る。薬剤、毒素、および放射性同位体（例えば、がんの治療に有用であることが知られる）の非限定的な例は、当技術分野で公知である。

【０３８６】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかのうちの少なくとも一つのポリペプチドは、切断可能なリンカーを介して毒素、放射性同位体、または薬剤にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、プロテアーゼ切断部位を含む。一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、標的哺乳動物細胞によってリソソームまたは後期エンドソームに輸送されると、ＡＢＰＣまたは抗体上で切断される。一部の実施形態では、リンカーの切断は、薬剤または毒素を機能的に活性化する。

【０３８７】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかのうちの少なくと

も一つのポリペプチドは、非切断可能なリンカーを介して毒素、放射性同位体、または薬剤にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、コンジュゲートされた毒素、放射性同位体、または薬剤は、ＡＢＰＣまたは抗体のリソソームおよび／または後期エンドソームの分解中に放出される。

【０３８８】

切断可能なリンカーの非限定的な例は、ヒドラゾンリンカー、ペプチドリンカー、ジスルフィドリンカー、およびチオエーテルリンカーを含む。例えば、（非特許文献２１）、（非特許文献２２）、（非特許文献２３）、（非特許文献２４）、および（非特許文献２５）を参照する。

【０３８９】

非切断可能なリンカーの非限定的な例は、マレイミドアルカンリンカーおよびメレイミドシクロヘキサンリンカー（ＭＭＣ）を含む（例えば、（非特許文献２６）に記載されるものを参照のこと）。

【０３９０】

一部の実施形態では、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかは、標的哺乳動物細胞に対し細胞傷害性または細胞増殖抑制性である。

【０３９１】

一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、コンジュゲート部位（例えば、薬剤、毒素、放射性同位体にコンジュゲートされる）をもたらす一つまたは複数のアミノ酸置換を含み得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体が、一つのコンジュゲート部位を有し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、二つのコンジュゲート部位を有し得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、三つ以上のコンジュゲート部位を有し得る。コンジュゲート部位（例えば、「トリプルヒンジ」コンジュゲート部位）を生じるアミノ酸置換の非限定的な例が、（特許文献８）に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。例えば、配列番号３５１または配列番号３５２のアミノ酸１０５位でのリジンからシステインへの置換ならびにアミノ酸１０６位および１０８位でのトレオニンの欠失は、本明細書に記載の抗体のいずれかにおける「トリプルヒンジ」コンジュゲート部位を提供し得る。一部の実施形態では、配列番号３５１または配列番号３５２のアミノ酸１位でのアラニンからシステインへの置換は、本明細書に記載の抗体のいずれかに対するコンジュゲート部位を提供し得る。一部の実施形態では、配列番号３５３のアミノ酸９８位でのバリンからシステインへの置換は、本明細書に記載の抗体のいずれかに対するコンジュゲート部位を提供し得る。

【０３９２】

天然由来のシステインアミノ酸もまた、複合体化（例えば、薬剤、毒素、放射性同位体にコンジュゲートされる）を提供し得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、一つまたは複数（例えば、１、２、３、または４つ）の天然由来のコンジュゲート部位においてコンジュゲートされた薬剤、毒素、または放射性同位体を有し得る。一部の実施形態では、配列番号３５１または３５２のアミノ酸１０３位のシステインが、天然由来のコンジュゲート部位である。一部の実施形態では、配列番号３５１または３５２のアミノ酸１０９位のシステインが、天然由来のコンジュゲート部位である。一部の実施形態では、配列番号５または配列番号６のアミノ酸１１２位のシステインが、天然由来のコンジュゲート部位である。一部の実施形態では、配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステインが、天然由来のコンジュゲート部位である。

【０３９３】

一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、一つまたは複数の（例えば、２、３、または４つ）の天然由来のコンジュゲート部位、例えば、配列番号３５１もしくは配列番号３５２のアミノ酸１０３位のシステイン、アミノ酸１０９位のシステイン、および／もしくはアミノ酸１１２位のシステイン、ならびに／または配列番号３５３のアミノ酸１０７位のシステインにおいてコンジュゲートされた薬剤、毒素、または放射性同位体を有し得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、一つまたは複数（例えば、

２、３、または４つ）の天然由来のコンジュゲート部位および一つまたは複数（例えば、２または３つ）の操作されたコンジュゲート部位（例えば、アミノ酸の置換、欠失、付加などにより操作された）においてコンジュゲートされた薬剤、毒素、または放射性同位体を有し得る。

【０３９４】

操作されたシステインを介した複合体化は、当該技術分野で公知の方法によって達成される。簡潔に述べると、操作されたシステイン含有抗体は、還元剤、例えば，トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ)、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、または２－メルカプトエタノール（ＢＭＥ）を用いた処理によって複合体化のために調製される。この還元反応において、還元剤は、抗体中のジスルフィド結合で、鎖間ジスルフィドを破壊し、操作されたシステインからジスルフィドキャップを除去する。溶液を空気またはデヒドロアスコルビン酸などの酸化剤に曝露することによって達成される任意の再酸化工程により、鎖間ジスルフィド結合の再構築が可能になり、これがチオレート反応性基をもつ操作されたシステインを残す。リンカー－ペイロードであるマレイミド－ｖｃ－ＭＭＡＥ上のマレイミド官能基との複合体化は、エタノール、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）またはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などの共溶媒を含有する緩衝溶液中のペイロードとの反応によって達成される。未精製の複合体化した抗体の溶液を、サイズ排除クロマトグラフィー、または接線流ろ過などの選択的ろ過法により精製する。このステップでは、反応混合物から残留する未反応のペイロード、還元剤および酸化剤を除去し、コンジュゲートしたＡＤＣ産物を所望の製剤緩衝液に移してもよい。

【０３９５】

ヒンジシステインによる複合体化は、追加的な操作されたシステインコンジュゲート部位を有する、または有さない抗体を使用して、同様の方法によって達成される。簡潔に述べると、この抗体は、還元剤、例えばトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、またはジチオスレイトール（ＤＴＴ）を用いた処理によって複合体化のために調製される。還元剤の還元強度および還元濃度は、鎖間ジスルフィド結合の一部またはすべてが還元されて、複合体化のための遊離システインを残すように選択される。過剰な還元剤の存在下で、溶液が直接複合体化され得る。リンカー－ペイロードであるマレイミド－ｖｃ－ＭＭＡＥ上のマレイミド官能基との複合体化は、エタノール、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）またはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ)などの共溶媒を含有する緩衝溶液中のペイロードとの反応によって達成される。未反応のリンカー－ペイロードは、アセチル－システインなどの犠牲的なチオレート分子の添加によって非反応性にさせることができる。未精製の複合体化した抗体の溶液は、疎水性相互作用クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、またはセラミックヒドロキシアパタイトクロマトグラフィーなどの混合モードクロマトグラフィーを含む、当技術分野で公知の方法によってさらに精製され得る。クロマトグラフィー画分の単離により、ペイロードに対する所望の抗体の比の選択、ならびに未反応抗体、タンパク質凝集体と断片、およびペイロード関連反応の副生成物の除去が可能となる。精製した抗体薬物複合体はさらに精製してもよく、それはサイズ排除クロマトグラフィー、または接線流ろ過などの選択的ろ過法による。このステップでは、複合体化したＡＤＣ産物はまた、所望の製剤緩衝液に移され得る。

【０３９６】

一部の実施例では、抗体複合体は、バリン－シトルリン（ｖｃ）リンカー（以下、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）を介して、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）に連結された抗体を含むようにさせることができる。抗体のｖｃＭＭＡＥとの複合体化は、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧの部分的な還元、続いてマレイミドカプロイル－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣ－ＭＭＡＥ（ｖｃＭＭＡＥ）との反応から始まる。ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ（１０ｍｇ／ｍＬ）は、ＴＣＥＰの添加（ＴＣＥＰ：ｍＡｂのモル当量は２：１である）と、それに続いて４℃で一晩インキュベーションすることによって部分的に還元される。次いで、還元反応を２５℃に加温する。すべてのチオールをコンジュゲートするために、ｖｃＭＭＡＥを、最終的なｖｃＭＭＡＥ：還元されたＣｙｓのモル比が１：１０となるように添加する。

複合体化反応は、１０％ｖ／ｖのジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）の存在下で行われ、２５℃で６０分間進行させた。

【０３９７】

一部の実施例では、抗体複合体（ＡＤＣ）は、バリン－シトルリン（ｖｃ）リンカー（以下、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）を介して、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）に本明細書に記載のＬＲＲＣ１５結合ＩｇＧ（以下、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ）を結合させることにより作製される。抗体のｖｃＭＭＡＥとの複合体化は、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧの部分的な還元、続いてマレイミドカプロイル－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣ－ＭＭＡＥ（ｖｃＭＭＡＥ）との反応から始まる。　ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ（１０ｍｇ／ｍＬ）が、ＤＴＴの添加（ＤＴＴ：ｍＡｂのモル当量は１００：１である）と、それに続く２５℃での一晩のインキュベーションによって還元される。次いで、還元されたＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ（１０ｍｇ／ｍＬ）が、ＤＨＡＡ（ＤＨＡＡ：ｍＡｂのモル当量は１０：１）への曝露と、それに次ぐ２５℃での２時間のインキュベーションによって再酸化される。すべてのチオールを複合体化するために、ｖｃＭＭＡＥを、最終的なｖｃＭＭＡＥ：ｍＡｂのモル比が４：１となるように添加する。この複合体化反応は、１０％ｖ／ｖのＤＭＡの存在下で行われ、２５℃で３時間進行させる。

【０３９８】

細胞における抗原結合タンパク質構築物または抗体の発現

本明細書においては、ＡＢＰＣまたは抗体をコードする核酸を細胞中に導入して組換え細胞を作製すること；およびＡＢＰＣまたは抗体の発現に十分な条件下で組換え細胞を培養することを含む、ＡＢＰＣまたは抗体（例えば、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれか）を発現する組換え細胞を生成する方法もまた提供される。一部の実施形態では、導入する工程は、ＡＢＰＣまたは抗体をコードする核酸を含む発現ベクターを細胞中に導入して組換え細胞を作製することを含む。

【０３９９】

本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかは、例えば、真核細胞または原核細胞などの任意の細胞によって作製され得る。本明細書で使用される場合、用語「真核細胞」は、別個の膜結合型核を有する細胞を指す。かかる細胞としては、例えば、哺乳動物（例えば、げっ歯類、非ヒト霊長類、またはヒト）、昆虫、真菌、または植物の細胞が挙げられ得る。一部の実施形態では、真核細胞は、サッカロミセス・セレビシエなどの酵母細胞である。一部の実施形態では、真核細胞は、哺乳動物、鳥類、植物、または昆虫の細胞などの高等真核生物である。本明細書で使用される場合、用語「原核細胞」は、別個の膜結合型核を有しない細胞を指す。一部の実施形態では、原核細胞は細菌細胞である。

【０４００】

細胞を培養する方法は、当技術分野で公知である。細胞は、増殖、分化、および成長に有利な条件下でインビトロで維持され得る。簡潔に述べると、細胞（例えば、任意の細胞）を、細胞生存率および成長を支持するために必要な成長因子および補助物を含む細胞培養培地と接触させることによって、細胞は培養され得る。

【０４０１】

核酸および発現ベクターを細胞（例えば、真核細胞）中に導入する方法は、当技術分野で公知である。細胞中に核酸を導入するために使用され得る方法の非限定的な実施例は、リポフェクション、形質移入、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リン酸カルシウム形質移入、デンドリマーを用いた形質移入、カチオンポリマー形質移入、セルスクイーズ、ソノポレーション、光学形質移入、インペーレクション（ｉｍｐａｌｅｃｔｉｏｎ）、ハイドロダイナミックデリバリー、磁気移入、ウイルス形質移入（例えば、アデノウイルスおよびレンチウイルス形質移入）、およびナノ粒子形質移入を含む。

【０４０２】

本明細書では、当技術分野で公知の技術（例えば、硫酸アンモニウム沈殿、ポリエチレングリコール沈殿、イオン交換クロマトグラフィー（アニオンまたはカチオン）、疎水性相互作用に基づくクロマトグラフィー、金属親和性クロマトグラフィー、リガンド親和性ク

ロマトグラフィー、およびサイズ排除クロマトグラフィー）を使用して、細胞（例えば、真核細胞）からＡＢＰＣを単離することをさらに含む方法が提供される。

【０４０３】

アビディティ

抗体およびその抗原結合断片は、多価であり、したがって複数の結合部位を含む。概して、抗体の結合部位における抗体の総結合強度の尺度は、アビディティと呼ばれる。概して、用語「倍数アビディティ」および「選択性」は、抗体の親和性と抗体のアビディティとの間の倍差を指し得、これは例えば、低標的発現である細胞株上の抗体の総結合強度（親和性、例えばＧ－２９２細胞などの非がん細胞）と比較して、高標的発現である細胞株上の抗体の総結合強度（アビディティ、例えばＳＡＯＳ－２細胞などのがん細胞）を測定する際に見られるとおりである。概して、アビディティは、結合親和性（例えば、個々の結合部位における結合の強度）、価数（例えば、結合部位の総数）、構造的な配置（例えば、抗原および抗体の構造）、および抗原密度（例えば、細胞当たりの抗原の数）の四つの因子によって決定される。

【０４０４】

本明細書では、がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、該がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、治療有効量の本明細書に記載の抗体のいずれかまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを、がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む、当該方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、非がん細胞と比較して、少なくとも新たに、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも１００％、少なくとも１０５％、少なくとも１１０％、少なくとも１１５％、少なくとも１２０％、少なくとも１２５％、少なくとも１３０％、少なくとも１３５％、少なくとも１４０％、少なくとも１４５％、少なくとも１５０％、少なくとも１５５％、少なくとも１６０％、少なくとも１６５％、少なくとも１７０％、少なくとも１７５％、少なくとも１８０％、少なくとも１８５％、少なくとも１９０％、少なくとも１９５％、または少なくとも２００％、少なくとも２０５％、少なくとも２１０％、少なくとも２１５％、少なくとも２２０％、少なくとも２２５％、少なくとも２３０％、少なくとも２３５％、少なくとも２４０％であり、少なくとも２４５％、少なくとも２５０％であり、少なくとも２５５％であり、少なくとも２６０％、少なくとも２６５％、少なくとも２７０％、少なくとも２７５％であり、少なくとも２８０％、少なくとも２８５％、少なくとも２９０％であり、少なくとも２９５％、少なくとも３００％、少なくとも３０５％、少なくとも３１０％、少なくとも３１５％、少なくとも３２０％、少なくとも３２５％、少なくとも３３０％、少なくとも３３５％、少なくとも３４０％、少なくとも３４５％、少なくとも３５０％、少なくとも３５５％、少なくとも３６０％、少なくとも３６５％、少なくとも３７０％、少なくとも３７５％、少なくとも３８０％、少なくとも３８５％、少なくとも３９０％、少なくとも３９５％、または少なくとも４００％の、がん細胞の選択性の増加があり得る。

【０４０５】

治療方法

本明細書では、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物のいずれかまたは本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む方法が提供される。

【０４０６】

本明細書ではまた、対象の腫瘍の体積を減少させる方法であって、該腫瘍は、ＬＲＲＣ１

５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられるものであり、治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物のいずれかまたは本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを、上記がん細胞の集団を有することによって特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することが含まれる方法も提供される。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、少なくとも一つ（例えば、１、２、３、４、または５つ）の腫瘍（例えば固形腫瘍）の体積または腫瘍位置（例えば、転移部位）が、ＡＢＰＣまたは抗体の投与前の少なくとも一つの腫瘍（例えば、固形腫瘍）のサイズと比較して、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも８％、少なくとも１０％、少なくとも１２％、少なくとも１４％、少なくとも１６％、少なくとも１８％、少なくとも２０％、少なくとも２２％、少なくとも２４％、少なくとも２６％、少なくとも２８％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％）、減少（例えば、検出可能な減少）する。

【０４０７】

また、本明細書において、対象においてがん細胞の細胞死を誘導する方法であって、該がん細胞がＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈し、治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物のいずれかまたは本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを、がん細胞の集団を有すると特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、誘導される細胞死はネクローシスである。一部の実施形態では、誘導される細胞死はアポトーシスである。

【０４０８】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんは原発腫瘍である。

【０４０９】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんは転移である。

【０４１０】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんは非Ｔ細胞浸潤性腫瘍である。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんはＴ細胞浸潤性腫瘍である。

【０４１１】

本明細書では、がんを有する対象において転移の発生のリスクを低減またはさらなる転移の発生のリスクを低減させる方法であって、該がんが、ＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープをその表面上に呈するがん細胞の集団を有することによって特徴付けられ、治療有効量の本明細書に記載の医薬組成物のいずれかまたは本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかを、がん細胞の集団を有すると特徴付けられるがんを有すると特定された対象に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、対象における転移の発生のリスク、またはさらなる転移の発生のリスクが、同様のがんを有するが、治療を受けない対象または本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの投与を含まない治療を受けた対象のリスクと比較して、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも８％、少なくとも１０％、少なくとも１２％、少なくとも１４％、少なくとも１６％、少なくとも１８％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％、低減（例えば、検出可能な低減）する。

【０４１２】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんは非Ｔ細胞浸潤性腫瘍であ

る。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんはＴ細胞浸潤性腫瘍である。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、細胞区画は、エンドソーム／リソソーム経路の一部である。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、細胞区画は、エンドソームである。

【０４１３】

用語「対象」は、任意の哺乳動物を指す。一部の実施形態では、対象または「治療に好適な対象」は、イヌ科（例えば、イヌ）、ネコ科（例えば、ネコ）、ウマ科（例えば、ウマ）、ヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ、例えば真猿類（ｓｉｍｉａｎ）（例えば、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）もしくは類人猿（ａｐｅ）（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オラウータン、またはテナガザル）もしくはヒトなどの霊長類；またはげっ歯類（例えば、マウス、モルモット、ハムスター、またはラット）であり得る。一部の実施形態では、対象または「治療に好適な対象」は、非ヒト哺乳動物であり得、特に、ヒトにおける治療有効性を実証するためのモデルとして従来的に使用されている哺乳動物（例えば、ネズミ、ラピーヌ（ｌａｐｉｎｅ）、ブタ、イヌ、または霊長類の動物）が用いられ得る。

【０４１４】

本明細書で使用される場合、治療することは、がん（例えば、本明細書に記載の任意のがん）を有する患者において、がんの一つまたは複数（例えば、２つ、３つ、４つ、または５つ）の兆候または症状の数、頻度、または重症度を減少させることを含む。例えば、治療は、がんを有する対象において、がんの進行を減少、がんの重症度を減少、またはがんの再発のリスクを減少させることができる。

【０４１５】

本明細書において、治療有効量の本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む、対象（本明細書に記載のいずれかの対象）における固形腫瘍の成長を阻害（例えば、治療前の対象における固形腫瘍の成長、または異なる治療を受けた、もしくは治療を受けていない異なる対象における同様の固形腫瘍の成長と比較して）する方法が提供される。

【０４１６】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、固形腫瘍の成長は固形腫瘍の一次成長である。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、固形腫瘍の成長は固形腫瘍の再発性成長である。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、固形腫瘍の成長は固形腫瘍の転移性成長である。一部の実施形態では、治療により、対象における固形腫瘍の成長の（例えば、治療前の対象における固形腫瘍の成長、または異なる治療を受けた、もしくは治療を受けていない異なる対象における同様の固形腫瘍の成長と比較して）、約１％の減少～約９９％の減少（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）がもたらされる。対象における固形腫瘍の成長は、様々な異なる画像診断方法、例えば、陽電子放出型断層撮影法、Ｘ線コンピュータ断層撮影法、コンピュータ断層撮影法、および磁気共鳴画像法によって評価され得る。

【０４１７】

また本明細書では、がん（例えば、本明細書に記載のいずれかの例示的ながん）を有すると特定された対象において、ある期間にわたる転移の発生またはさらなる転移の発生のリスクを（例えば、同様のがんを有し、かつ異なる治療を受けるかまたは治療を受けていない対象と比較して）低減させる方法であって、治療有効量の本明細書に記載のタンパク質のいずれかまたは本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを対象に投与することを含む方法が提供される。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、転移またはさらなる転移は、骨、リンパ節、脳、肺、肝臓、皮膚、骨を含む胸壁、軟骨および軟組織、腹腔、対側乳房、軟組織、筋肉、骨髄、卵巣、副腎、ならびに膵臓に対する一つまたは複数である。

【０４１８】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、期間は、約１か月～約３年（例えば、約１か月～約２．５年、約１か月～約２年、約２か月～約１．５年、約１か月～約１

年、約１か月～約１０か月、約１か月～約８か月、約１か月～約６か月、約１か月～約５か月、約１か月～約４か月、約１か月～約３か月、約１か月～約２か月、約２か月～約３年、約２か月～約２．５年、約２か月～約２年、約２か月～約１．５年、約２か月～約１年、約２か月～約１０か月、約２か月～約８か月、約２か月～約６か月、約２か月～約５か月、約２か月～約４か月、約２か月～約３か月、約３か月～約３年、約３か月～約２．５年、約３か月～約２年、約３か月～約１．５年、約３か月～約１年、約３か月～約１０か月、約３か月～約８か月、約３か月～約６か月、約３か月～約５か月、約３か月～約４か月、約４か月～約３年、約４か月～約２．５年、約４か月～約２年、約４か月～約１．５年、約４か月～約１年、約４か月～約１０か月、約４か月～約８か月、約４か月～約６か月、約４か月～約５か月、約５か月～約３年、約５か月～約２．５年、約５か月～約２年、約５か月～約１．５年、約５か月～約１年、約５か月～約１０か月、約５か月～約８か月、約５か月～約６か月、約６か月～約３年、約６か月～約２．５年、約６か月～約２年、約６か月～約１．５年、約６か月～約１年、約６か月～約１０か月、約６か月～約８か月、約８か月～約３年、約８か月～約２．５年、約８か月～約２年、約８か月～約１．５年、約８か月～約１年、約８か月～約１０か月、約１０か月～約３年、約１０か月～約２．５年、約１０か月～約２年、約１０か月～約１．５年、約１０か月～約１年、約１年～約３年、約１年～約２．５年、約１年～約２年、約１年～約１．５年、約１．５年～約３年、約１．５年～約２．５年、約１．５年～約２年、約２年～約３年、約２年～約２．５年、または約２．５年～約３年）である。

【０４１９】

一部の実施形態では、がんを有すると特定された対象における、ある期間にわたる転移の発生またはさらなる転移の発生のリスクは、例えば、異なる治療を受けているか、または治療を受けていない同様のがんを有する対象におけるリスクと比較して、約１％～約９９％（例えば、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）減少する。

【０４２０】

がんの非限定的な例には、以下が含まれる：急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質がん、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、基底細胞がん、脳腫瘍、胆管がん、膀胱がん、骨がん、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明のがん、心臓腫瘍、子宮頚がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性新生物、大腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、腺管がん、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、感覚神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼がん、胚細胞腫瘍、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、神経膠腫、頭頸部がん、毛様細胞白血病、肝細胞がん、組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉がん、肺がん、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、原発不明転移性頸部扁平上皮がん、ＮＵＴ遺伝子が関与する正中線がん（ｍｉｄｌｉｎｅ　ｔｒａｃｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ　ＮＵＴ　ｇｅｎｅ）、口腔がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂尿管がん、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、脊髄腫瘍、胃がん、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣がん、咽頭がん、胸腺腫および胸腺がん、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、膣がん、外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍。がんのさらなる例は、当技術分野で公知である。

【０４２１】

一部の実施形態では、患者は、一つまたは複数の追加の治療薬（例えば、化学療法剤、組

換えサイトカインまたはインターロイキンタンパク質、キナーゼ阻害剤、およびチェックポイント阻害剤のうちの一つまたは複数）をさらに投与される。一部の実施形態では、一つまたは複数の追加の治療薬は、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかが患者に投与されるのとほぼ同時に患者に投与される。一部の実施形態では、一つまたは複数の追加の治療薬は、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかが患者に投与された後に患者に投与される。一部の実施形態では、一つまたは複数の追加の治療薬は、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかが患者に投与される前に患者に投与される。

【０４２２】

本明細書に記載のいずれかの方法の一部の実施形態では、がんは、固形がん（例えば、乳がん、前立腺がん、または非小細胞肺がん）である。

【０４２３】

組成物

本明細書においてまた、本明細書に記載のＡＢＰＣまたは抗体のいずれかの少なくとも一つを含む組成物（例えば、医薬組成物）が提供される。一部の実施形態では、組成物（例えば、医薬組成物）は、滅菌バイアルまたは充填済みシリンジ内に配置され得る。

【０４２４】

一部の実施形態では、組成物（例えば、医薬組成物）は、異なる投与経路（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、または腫瘍内）用に製剤化される。一部の実施形態では、組成物（例えば、医薬組成物）は、薬学的に許容可能な担体（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）を含み得る。本明細書に記載の医薬組成物のいずれかの単回または複数回の投与は、例えば、患者に必要とされる、および許容される用量および頻度に応じて、対象に与えられ得る。医薬組成物の用量は、状態、疾患または症状を効果的に治療または改善するのに十分な量のＡＢＰＣまたは抗体を提供せねばならない。

【０４２５】

また、治療有効量の本明細書に提供される組成物または医薬組成物のいずれかのうちの少なくとも一つを投与することを含む、がん（例えば、本明細書に記載のいずれかのがん）を有する対象を治療する方法も本明細書に提供される。

【０４２６】

キット

本明細書ではまた、本明細書に記載のＡＢＰＣもしくは抗体のいずれか、本明細書に記載の組成物のいずれか、または本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを含むキットも提供される。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載のいずれかの方法を実施するための説明書を含み得る。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載のいずれかの組成物（例えば、医薬組成物）の少なくとも一回の用量を含み得る。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載の医薬組成物のいずれかを投与するためのシリンジを提供し得る。

【０４２７】

タンパク質構築物

また、以下を含むタンパク質構築物（ＰＣ）もまた提供される：標的哺乳動物細胞の表面に存在するＬＲＲＣ１５またはＬＲＲＣ１５のエピトープに特異的に結合することができる第一の抗原結合ドメインであって、（ａ）ｐＨ約７．０～約８．０（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での第一の抗原結合ドメインの解離速度がｐＨ約４．０～約６．５（または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）での解離速度より速い；および／または（ｂ）ｐＨ約７．０～約８．０（またはこの範囲のサブ範囲のいずれか）での第一の抗原結合ドメインの解離定数（K_D）がｐＨ約４．０～約６．５でのK_Dより大きい、当該第一の抗原結合ドメイン。

【０４２８】

本明細書においてまた、本明細書に記載のいずれかのＰＣを含む医薬組成物が提供される。また、治療有効量の本明細書に記載のいずれかのＰＣを対象に投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法も本明細書に提供される。

【０４２９】
抗原結合タンパク質構築物のｐＨ依存性を改善する方法
本明細書ではまた、抗原結合タンパク質構築物のｐＨ依存性を改善する方法が提供され、当該方法は、抗原結合ドメインを含む出発抗原結合タンパク質構築物を提供すること、および出発抗原結合タンパク質構築物中の抗原結合ドメインの一つまたは複数のＣＤＲに一つまたは複数のヒスチジンアミノ酸置換基を導入することを含み、当該方法は、（ａ）出発抗原結合タンパク質構築物と比較して、ｐＨ約４．０～約６．５での抗原結合ドメインの解離速度の、ｐＨ約７．０～約８．０での解離速度に対する比が増加すること（例えば、少なくとも０.１倍の増加～約１００倍の増加、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）、および（ｂ）出発抗原結合タンパク質構築物と比較して、ｐＨ約４．０～約６．５での抗原結合ドメインの解離定数（K_D）の、ｐＨ約７．０～約８．０でのK_Dに対する比が増加すること（例えば、少なくとも０.１倍～約１００倍の増加、または本明細書に記載のこの範囲のサブ範囲のいずれか）、の一方または両方を有する抗原結合タンパク質構築物の生成をもたらす。
【０４３０】
本発明は、以下の実施例においてさらに記載されており、これら実施例は、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を限定するものではない。
【実施例】
【０４３１】
実施例１．　ＬＲＲＣ１５バインダーの生成、およびｐＨ結合依存性の操作
ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣは、二つの方法を使用して生成される。第一の方法では、公開されている、ＬＲＲＣ１５に対するモノクローナル抗体を、付加的変異導入用の出発鋳型として使用するものであり、当該変異は、ＬＲＲＣ１５へのｐＨ依存性結合を操作することを可能にし、そしてｉ）コンジュゲートされた毒素のエンドリソソーム蓄積を強化、ならびにｉｉ）細胞表面へのＬＲＲＣ１５のリサイクリングを強化させる。　第二の方法は、未感作ライブラリまたは既定のＣＤＲ組成を有するライブラリに由来する抗体ディスプレイ法、およびＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣの選択用に設計された条件下でのスクリーニングを介した、ＬＲＲＣ１５に特異的な新規ＡＢＰＣの発見を含む。　いずれの場合でもヒスチジン残基が、ｐＨ依存性結合タンパク質を操作する際に重要な役割を果たしている。
【０４３２】
ヒスチジン残基は、そのｐＫａが６.０であるため、ｐＨが６.５未満では、少なくとも部分的にプロトン化される。　したがって抗原結合ドメイン中のヒスチジン側鎖が、その抗原との静電結合相互作用に関与する場合、６.５以下のｐＨで正電荷をもつようになり始める。これにより、６.５を下回るｐＨでは、抗原エピトープの対応する電荷、および抗原エピトープとの相互作用に応じて、相互作用の結合親和性が弱まるか、または強化されるかのいずれかであり得る。　ゆえに抗体または他のバインダーのライブラリ（例えば、ｓｃＦｖライブラリ）中の抗体相補性決定領域（ＣＤＲ）へのヒスチジンの系統的な導入を使用して、より低いｐＨ値での抗原結合ドメインの抗原との相互作用に影響を及ぼすこととなる置換を特定することができる。　したがって第一の方法では、公開されているモノクローナル抗体の可変領域配列のヒスチジンスキャニングを行ってｐＨ依存性のバリアントを特定することを含む。
【０４３３】
複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる、Ｐｕｒｃｅｌｌ　ｅｔ．ａｌ．，ＬＲＲＣ１５　Ｉｓ　ａ　Ｎｏｖｅｌ　Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｓｔｒｏｍａｌ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．７８（１４）：４０５９－４０７２（２０１８）。　簡潔に述べると、抗体配列のサブセットについて、各鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍ

ｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ （ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）“Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを操作するために、重鎖および／または軽鎖のＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基が、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換される。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンである場合には、アラニンに変異される。重鎖／軽鎖のＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖または軽鎖の配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣ（例えば、出発ＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体）の軽鎖または重鎖それぞれを用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションによって生成する。しばらくタンパク質を発現させたあと、細胞培養上清を収集し、定量して、バリアントのｐＨ依存性を、バイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）または当技術分野で公知の他の方法を使用して評価する。簡潔に述べると、細胞培養上清は、５０μｇ／ｍＬの抗体発現レベルに正規化され、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉される。１Ｘキネティクス緩衝液（ｋｉｎｅｔｉｃｓ ｂｕｆｆｅｒ）（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）を使用してベースラインが確立され、センサーは、ｐＨ７.４で３００秒間、１ＸＰＢＳ中１００ｎＭのＬＲＲＣ１５と会合させ、会合曲線を作成する。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、ｐＨ５.５またはｐＨ７.４のいずれかで３００～５００秒間、１Ｘ ＰＢＳに曝露する。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.５およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣと比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因したｐＨ５.５での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、およびｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣでの場合の、ｐＨ５.５と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、ｐＨ５.５での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれかまたは両方を示すバリアントを選択する。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異は、ＬＲＲＣ１５結合を消失させる一方で、他の変異は許容されるものであり、ＬＲＲＣ１５結合動態を、ほとんど変化させない（例えば、ＫＤまたは解離速度の変化が１倍未満）または全く変化させないことにも留意される。　特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないヒスチジンバリアントおよびアラニンバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある位置として注目される。さらなる分析のために選択されるバリアントは、より大規模に発現され、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーを使用して精製される。精製された出発ＡＢＰＣおよびバリアント抗体の結合動態（ｋｏｎおよびｋｏｆｆ）を、Ｂｉａｃｏｒｅ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社）を用いてｐＨ５.５およびｐＨ７.４で測定する。抗体の解離速度の比（ｐＨ７.４のｋｏｆｆをｐＨ５.５のｋｏｆｆで除算）がまた、ｐＨ依存性結合の定量的評価として使用され、同様に、解離定数ＫＤは、ｐＨ５.５およびｐＨ７.４の両方で、ｋｏｆｆをｋｏｎで除算したものとして計算し、また抗体の解離定数の比（ｐＨ７.４のＫＤをｐＨ５.５のＫＤで除算）も、ｐＨ依存性結合の定量的評価として使用する。組み合わせ置換についてのさらなる評価のために、解離速度の比が出発ＡＢＰＣのものよりも低い抗体、および／または解離定数の比が出発ＡＢＰＣのものよりも低い抗体が選択される。好ましいヒスチジンおよび／またはアラニンのアミノ酸位置を組み合わせて、ｐＨ依存性を高めることもできる。これは、例えば所与の重鎖または軽鎖上で、個々にｐＨ依存性を向上させるヒスチジン置換および／もしくはアラニン置換を組み合わせ的にもしくは合理的に組み合わせることによって、例えば改変された重鎖および軽鎖を組み合わせ的にもしくは合理的に組み合わせて、ヒスチジン置換および／もしくはアラニン置換を両鎖上に存在させ

ることによって、またはそれらの組み合わせによって、行うことができる。そのような組み合わせバリアントを作製して、本明細書に記載の方法およびプロトコル、または当技術分野で公知の他の方法およびプロトコルを使用して、そのｐＨ依存性の差分について試験／分析する。さらなる分析のための候補として、最も低い解離速度の比および／または解離定数の比を有する抗体バリアントを選択する（以下、「ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ」と称する）。

【０４３４】

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣを選択するための第二の方法では、ライブラリをスクリーニングして、ＬＲＲＣ１５に特異的な新規ｐＨ依存性ＡＢＰＣを特定すること、または本明細書に記載のｐＨ依存性結合を操作するための鋳型としての役割を果たし得るＡＢＰＣを特定することのいずれかを含む。これらの選択には、二つのタイプのライブラリ、すなわち、未感作ファージ／酵母ディスプレイ抗体ライブラリ（例えば、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ、ＶＬ、または当技術分野で公知の他のライブラリ）、またはＣＤＲが、アミノ酸残基のサブセットを発現するように変異されているファージ／酵母ディスプレイライブラリ、を使用することができる。ライブラリは、ｐＨ５.０では弱く結合し（例えば、ビーズから溶出される）、かつｐＨ７.４では強く結合する（例えば、ビーズに結合される）バリアントに対する正の選択を用いた、当技術分野で公知の方法を使用して、可溶性組換えＬＲＲＣ１５細胞外ドメインに対してスクリーニングされる。三ラウンドの選択が実施される。最終ラウンドのバインダーを、ヒトＬＲＲＣ１５およびカニクイザルＬＲＲＣ１５およびマウスＬＲＲＣ１５への結合について、ＥＬＩＳＡを使用して、またはフローサイトメトリー分析における平均蛍光強度を介して、スクリーニングする。カニクイザルまたはマウスの交差反応性を伴うバインダーをより多く所望する場合、代わりに最終選択ラウンドは、カニクイザルＬＲＲＣ１５またはマウスＬＲＲＣ１５に対して実施することができる。選択された結合タンパク質は、哺乳動物発現ベクターにサブクローニングされ、Ｅｘｐｉ２９３細胞において完全ＩｇＧタンパク質またはＦｃ融合物のいずれかとして発現される。ＢＬＩ解析を、ｐＨ依存性バインダーバリアントの選択のために本明細書に記載のように実施し、Ｂｉａｃｏｒｅを使用して確認する。

【０４３５】

実施例２.　　ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較した、ＬＲＲＣ１５へのｐＨ依存性結合、ＬＲＲＣ１５のｐＨ依存性放出、ＬＲＲＣ１５＋細胞におけるエンドリソソーム送達の強化、およびＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣへの曝露後のＬＲＲＣ１５＋細胞におけるＬＲＲＣ１５抗原密度の増加、に関するインビトロ実証。

【０４３６】

本明細書で検討されるように、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣは、酸性ｐＨ（例えば、ｐＨ５.０、ｐＨ５.５）でのＬＲＲＣ１５結合の低下、より高いｐＨ（例えば、ｐＨ７.４）での結合の強化という望ましい特性を呈するが、これにより、生理的条件下でのエンドリソソームでのそれらの蓄積が強化される。

【０４３７】

細胞上のＬＲＲＣ１５へのｐＨ依存性結合

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、中性ｐＨで細胞表面のＬＲＲＣ１５に結合することを実証するために、細胞表面結合アッセイを行う。ＬＲＲＣ１５＋であるヒト細胞のパネルをアセンブルする（例えば、ＡＴＣＣ：Ｕ１１８－ＭＧ　Ｃａｔ＃ＨＴＢ－１５，ＡＴＣＣ：ＰＡＮＣ－１　Ｃａｔ＃ＣＲＬ－１４６９，ＡＴＣＣ：ＲＰＭＩ－７９５１　Ｃａｔ＃ＨＴＢ－６６）。所与の細胞株について遺伝子発現（例えば、ＬＲＲＣ１５）を同定および定量化する方法は当該技術分野で公知であり、例えば、　腫瘍細胞株中の所与の遺伝子の発現レベルおよび／または変異状態を確認するための癌細胞株百科事典（CCLE; https://portals.broadinstitute.org/ccle）の使用、ｒｔＰＣＲ、マイクロアレイ、ＲＮＡ－Ｓｅｑ分析、または当該技術分野で公知の抗体（例えば、組み換え抗ＬＲＲＣ１５抗体、ａｂｃａｍカタログ番号ａｂ１５０３７６クローンＥＰＲ８１８８（２)、Ｈｉ－Ａｆｆｉ（商標）組み換えウサギ抗ＬＲＲＣ１５モノクローナル抗体

、ＬＲＲＣ１５用のＣｒｅａｔｉｖｅ　Ｂｉｏｌａｂｓカタログ番号ＭＯＲ－２０９０Ｃｌｏｎｅ#ＤＳ２０９０ＡＢ）による細胞染色を含む。細胞を、ｐＨ７.４の１５０μＬの培地でウェル当たり約５～１０,０００個で播種し、３７°Ｃで５分間、以下の抗体のうちの１つを用いて、１ｐＭ～１μＭの数用量（例えば、２倍希釈シリーズ）でインキュベートした：ＬＲＲＣ１５に特異的な公知の対照ＡＢＰＣ（例えば、抗体、ｓａｍｒｏｔａｍａｂ、ｈｕ１３９.１０、ｈｕＡＤ２０８.４.１、ｈｕＡＤ２０８.１２.１、１－１３Ｃ３、または１－１９Ｇ１２)、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ、および適切な陰性アイソタイプ対照ｍＡｂ（例えば、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ精製ヒトＩｇＧ１アイソタイプ対照組み換え抗体、カタログ番号４０３５０１）。実験開始前に、すべての抗体の結合特性は、当該技術分野に公知の方法を使用して検証される。５分間のインキュベーション後、細胞を４％ホルムアルデヒド（室温で２０分）で固定し、適切なフルオロフォア標識二次抗体（例えば、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒマウス抗ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ二次抗体、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８、カタログ番号Ａ－１０６３１）で６０分間、インキュベートする。非結合試薬を一連のＰＢＳ洗浄液で洗浄し、共焦点顕微鏡を使用して細胞パネルを撮像する。画像の分析後、有意な蛍光が、既知のＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ、ならびにＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣで観察されたが、アイソタイプ陰性対照では表面結合はほとんど観察されなかった。表面結合に対するｐＨの影響を隔離するため、同じ実験を２回繰り返し、一次抗体のインキュベーションを、順次低いｐＨ（例えば、ｐＨ６.５および５.５および５.０）で実施した。結果として得られた共焦点顕微鏡画像の分析は、アイソタイプ陰性対照を除いて、試験したすべてのｍＡｂと結合した細胞の表面上に有意な蛍光を示すことができ、この蛍光は、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣでは、ｐＨが減少するにつれて減少する。あるいは、細胞を、当該技術分野で公知の方法を使用してフローサイトメトリーにより平均蛍光強度について分析する。分析した抗体の中性ｐＨでの細胞上の解離定数ＫＤは、当該技術分野で公知の非線形回帰法（例えば、スキャッチャードプロットを含む）によって決定される。まとめると、これら結果は、ｐＨ操作プロセスによって、その結合特性がｐＨ依存性であり、かつ、より酸性のｐＨと比較して中性ｐＨでより効果的に結合する、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣの作製がもたらされるということを示し得る。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣのｐＨ依存性を評価する他の方法は当技術分野で公知であり、例えば、フローサイトメトリーを使用してＡＢＰＣ表面結合を測定する。

【０４３８】

細胞上のＬＲＲＣ１５のｐＨ依存性放出

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、中性ｐＨでの結合後に低ｐＨでＬＲＲＣ１５を放出することができることを実証するために、上述の細胞表面結合アッセイの変化形を、当技術分野で公知の方法（例えば、Ｇｅｒａ　Ｎ.（２０１２）　ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　７（１１）：ｅ４８９２８に概略される）を使用して実施する。簡潔には、適切なＬＲＲＣ１５＋細胞株（継代数２５未満）を収穫し、ウェル当たり５０,０００個の細胞をＵ底９６ウェルマイクロプレートに播種する。以下の三つの条件を検証する：ｐＨ７.４での結合と二次染色、ｐＨ５.０での結合と二次染色、およびｐＨ７.４での結合と、その後のｐＨ５.０での３０分間の放出と、ｐＨ７.４での二次染色。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣの両方を検証する。細胞は、検証される条件に応じて、ｐＨ７.４または５.０のいずれかで、２００μＬのＦＡＣＳ緩衝液（３％ウシ胎児血清含有１×ＰＢＳ）で二回洗浄される。精製されたタンパク質サンプルを、適切なｐＨのＦＡＣＳ緩衝液に希釈し、細胞に添加して、氷上で一時間結合させる。一次抗体とインキュベーションした後、ｐＨ７.４条件とｐＨ５.０条件を前述のように二回洗浄し、次いで１：５０希釈された１００μＬの二次ラット抗ヒトＦｃＡＦ４８８（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ社　４１０７０６）もしくは他の適切な抗体、または１：５０希釈された抗Ｍｙｃ－ＴａｇマウスｍＡｂ－ＡＦ４８８（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社　２２７９Ｓ）を、適切なｐＨのＦＡＣＳ緩衝液中に加え、氷上で３０分間インキュベートする。ｐＨ５.０の放出条件は、ＦＡＣＳ緩衝

液ｐＨ７.４で二回洗浄され、次いで１００μＬのＦＡＣＳ緩衝液ｐＨ５.０中に再懸濁され、３０分間氷上でインキュベートされる。その後、他の条件について記載されるように、ＦＡＣＳ緩衝液ｐＨ７.４中で二次染色される。プレートを、前述のように２回洗浄し、適切なＦＡＣＳ緩衝液中の１％パラホルムアルデヒドに再懸濁して、フローサイトメトリー分析のために固定する。すべての条件は、フローサイトメーター（Ａｃｃｕｒｉ Ｃ６、ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）上で読み取られる。結合は、二次のみと比較した、ＦＬｌシグナル（平均蛍光強度として）のシフトとして観察される。データを分析すると、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣの両方がＬＲＲＣ１５＋細胞の表面に中性ｐＨで効果的に結合するが、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣがｐＨ５.０では結合が乏しいことが判断でき、同様に、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣがｐＨ７.４では効果的に結合するがその後ｐＨ５.０ではＬＲＲＣ１５を放出／結合解除することが判断できる。

【０４３９】

ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣのＬＲＲＣ１５＋細胞におけるエンドリソソーム送達の強化（ｐＨｒｏｄｏ）ＬＲＲＣ１５に特異的なＡＢＰＣが細胞取り込み後にエンドリソソームでの局在化を行うことを検証および実証するために、当技術分野で公知の方法（例えば、Ｍａｈｍｕｔｅｆｅｎｄｉｃ ｅｔ ａｌ.，Ｉｎｔ.Ｊ. Ｂｉｏｃｈｅｍ.Ｃｅｌｌ Ｂｉｏ.，２０１１）を使用して細胞内移行アッセイを行う。 簡潔に述べると、本明細書に記載のように、ＬＲＲＣ１５を高度に発現するヒト細胞のパネルを、当技術分野で公知の方法を使用して構築する。細胞を播種し、ＰＢＳで三回洗浄して、ＬＲＲＣ１５に特異的な公知の対照ＡＢＰＣ（例えば、本明細書に記載のもの）、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ、および適切な陰性アイソタイプ対照ｍＡｂ（例えば、本明細書に記載のもの）を２マイクログラム／ミリリットルの濃度で添加して、中性ｐＨで培地中で３７℃で６０分間インキュベートする。細胞のサブセットにおいて、抗体の細胞内取り込みおよびエンドソームでの局在化の検証は、当技術分野で公知の方法を使用して実施される。例えば細胞は、本明細書に記載のように４％ホルムアルデヒド中で固定され、ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０または当技術分野で公知の他の方法を使用して透過処理され（Ｊａｍｕｒ ＭＣ ｅｔ ａｌ （２０１０） Ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｌｌ ｍｅｍｂｒａｎｅｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ.５８８：６３－６）、さらにエンドソームマーカー、例えば蛍光ＲＡＢ１１抗体（ＲＡＢ１１抗体、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８、３Ｈ１８Ｌ５、ＡＢｆｉｎｉｔｙ（商標）ウサギモノクローナル抗体）、で染色され、適切な蛍光標識抗ヒト二次抗体（例えば、本明細書に記載の）で染色され、そして本明細書に記載のように、共焦点蛍光顕微鏡を使用して撮像される。共焦点画像の分析を使用して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ、ならびにＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣの両方が細胞内移行されて、エンドリソソームに蓄積されることを示すことができる。

【０４４０】

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較して増強されたエンドリソソーム蓄積を実現することを実証するために、ＬＲＲＣ１５に特異的な公知の対照ＡＢＰＣ（例えば、本明細書に記載のような）およびＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣの両方を使用して、ｐＨｒｏｄｏ系の細胞内移行アッセイを実施する。アッセイは、ｐＨｒｏｄｏ（商標）ｉＦＬ（Ｐ３６０１４、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）、これは色素であって、その蛍光が、ｐＨが減少するにつれて増加し、中性ｐＨでの細胞外の蛍光レベルがエンドリソソームの酸性ｐＨ環境内の蛍光レベルよりも低くなるものである色素を、使用する。簡潔に述べると、適切なＬＲＲＣ１５＋細胞株（継代数２５回未満）が、その推奨培地（例えば、セルバンクまたはセルバンクデータベースＡＴＣＣ社、ＤＳＭＺ社、またはＥｘＰＡＳｙ Ｃｅｌｌｏｓａｕｒｕｓによる）に懸濁され、１ウェル当たり１ｍＬ、２,０００,０００細胞／ＭＬの密度で２４ウェルプレートに播種される。細胞を氷上に維持しながら、（製造業者の指示に従って調製

された）１ｍＬの２×ｐＨｒｏｄｏ　ｉＦＬ標識抗体を各ウェルに添加し、ウェルを五回ピペッティング／混合し、プレートを氷上の遮光環境で４５分間インキュベートする。同一であるが別個のプレートも、氷上でインキュベートする。これは、非細胞内取り込みの陰性対照を意味する。このインキュベーションの後、実験プレートを３７℃のインキュベーターに移し、陰性対照プレートは氷上に保持して細胞内取り込みを遅延させるか、または妨害する。サンプルは、指定された時点で採取され、細胞内取り込みの経時変化をさせる。サンプルは、Ｕ底の９６ウェルプレートに播種され、氷冷ＦＡＣＳ緩衝液を２００μＬ／ウェルで添加することによって細胞内取り込みをクエンチする。プレートを２０００Ｘｇで２分間スピンダウンし、２００μＬの氷冷ＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させ、再びスピンダウンして、ＦＡＣＳ緩衝液中で二回目の再懸濁を行う。最後にサンプルは、ｐＨｒｏｄｏ　ｉＦＬ赤色色素の励起および発光の最大値と合致する励起波長および発光波長（それぞれ、５６６ｎｍおよび５９０ｎｍ）を使用して、細胞性のｐＨｒｏｄｏ蛍光の読み取り値を得るためにフローサイトメーターにロードされる。フローサイトメトリー実験およびデータ分析の完了の結果、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣで処理された細胞は、ＬＲＲＣ１５に特異的な公知の対照ＡＢＰＣと比較して、より高いｐＨｒｏｄｏ　ｉＦＬシグナルを有し、これはＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較して、エンドリソソーム蓄積が増強されたことを示すということが観察できる。

【０４４１】

あるいは、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較して、エンドリソソーム蓄積が増強されることを実証するために、上述の実験の変化形を実施する。ＬＲＲＣ１５＋細胞を播種し、ＰＢＳで三回洗浄して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣまたはＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣのいずれかを２μｇ／ｍＬの濃度で添加して、中性ｐＨで培地中で３７℃で６０分間インキュベートする。インキュベーションの後、細胞をＰＢＳで三回洗浄し、固定および透過処理して、後期エンドソームマーカーおよびリソソームに結合する適切に選択された抗体のパネル（例えば、ＲＡＢ７、およびＬＡＭＰ１；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社、Ｅｎｄｏｓｏｍａｌ　Ｍａｒｋｅｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｓａｍｐｌｅｒ　Ｋｉｔ　番号１２６６６；ＡｂＣａｍ社、抗ＬＡＭＰ２抗体[ＧＬ２Ａ７]、ａｂ１３５２４）を用いて染色する。一次抗体の染色後、蛍光標識された二次抗体（例えば、ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＆Ｌ）二次抗体（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７）、カタログ番号Ａ－２１４４５、およびＡｂＣａｍ社ヤギ抗ウサギＩｇＧ　Ｈ＆Ｌ（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８）、カタログ番号ａｂ１５００７７）の適切な混合物で細胞を染色し、共焦点蛍光顕微鏡を使用して撮像し、ＬＲＲＣ１５特異的抗体およびエンドソームマーカーに由来するシグナルの共局在領域を可視化して定量する。データを分析すると、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣで処理したウェルと比較し、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣで処理したウェルでは、エンドリソソームとＬＲＲＣ１５特異的抗体シグナルの共局在が増加していることが明らかになり得、したがって、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較してエンドリソソーム蓄積を増強することを実証できる。

【０４４２】

ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣへの曝露後のＬＲＲＣ１５＋細胞における、ＬＲＲＣ１５抗原密度の増加

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣによる細胞の処理が、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣに曝露された細胞の表面のＬＲＲＣ１５のレベルの検出可能な減少をもたらさないこと、または、上記処理が、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣに曝露された細胞の表面のＬＲＲＣ１５のレベルの減少を、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較してそれほど生じさせないことを実証するために、フローサイトメトリーを使用して抗原密度試験を行う。簡潔に述べると、１００μＬの培地中、１ウェル当たり、ＬＲＲＣ１５を発現する４.０×１０^５個の細胞を、９６ウェルプレー

トに播種する。細胞を１ｐＭ～１μＭのｉ）ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ、ｉｉ）ＬＲＲＣ１５に特異的な第一の対照ＡＢＰＣ、ｉｉｉ）適切なアイソタイプ対照、およびｉｖ）未処理対照の用量漸増で処理する。細胞を、３７℃で２時間インキュベートし、その時点で全ての細胞を、ＬＲＲＣ１５に特異的な第一の対照ＡＢＰＣまたはＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣのいずれとも異なるエピトープ（例えば細胞に対する競合的結合試験によって、判断されるような）を有する、ＬＲＲＣ１５に特異的であるフルオロフォア標識された第二の対照ＡＢＰＣ（例えば、本明細書に記載のような）の２００ｎＭとともに、３０分間、４℃でインキュベートする。この３０分間のインキュベーションの後、全ての細胞の平均蛍光強度（ＭＦＩ）を、当業者に公知の方法を使用し、例えばフローサイトメトリーを使用して、読み取る。並行して、ＭＦＩの関数として処理細胞の表面のＬＲＲＣ１５の存在を定量するために使用することができる定量的標準曲線を、市販の定量キット（例えば、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社ＰＥフィコエリスリン蛍光定量キット、カタログ番号３４０４９５）を使用して作成し、その際、定量的標準曲線は、製造業者の指示に従って作成する。細胞表面のＬＲＲＣ１５の絶対数を決定する他の方法は、当技術分野において公知であり、例えば、放射性同位体標識試薬の使用が挙げられる。データの分析により、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣで処理された細胞が、その表面のＬＲＲＣ１５レベルを低下させる一方で、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣで処理された細胞は、アイソタイプ対照および未処理対照の両方と比較して、有意に小さい低下、または全く低下しない、少なくとも一つの抗体濃度が明らかとなり得る。

【０４４３】

実施例３．細胞傷害性薬剤との、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよび対照ＡＢＰＣのコンジュゲート

抗原結合タンパク質構築物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、バリン－シトルリン（ｖｃ）リンカーを介して、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）に本明細書に記載のＬＲＲＣ１５結合ＩｇＧ（以下、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ）を結合させることにより作製する（以下、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）。抗原結合タンパク質構築物のｖｃＭＭＡＥとの複合体化は、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧの部分的な還元、続いてマレイミドカプロイル－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣ－ＭＭＡＥ（ｖｃＭＭＡＥ）との反応から始まる。ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ（２０ｍｇ／ｍＬ）は、ＴＣＥＰの添加（ＴＣＥＰ：ｍＡｂのモル当量は2:1である）と、それに続いて０℃で一晩インキュベーションすることによって部分的に還元される。次いで、還元反応を２０℃に加温する。すべてのチオールを複合体化するために、ｖｃＭＭＡＥを、最終的なｖｃＭＭＡＥ：還元されたＣｙｓのモル比が１：１５となるように添加する。複合体化反応は、１０％ｖ／ｖのＤＭＳＯの存在下で行われ、２０℃で６０分間進行させた。

【０４４４】

複合体化反応の後、過剰な遊離Ｎ（アセチル）－システイン（ｖｃＭＭＡＥ電荷に対して２当量）を添加して、未反応のｖｃＭＭＡＥをクエンチして、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＭＭＡＥ付加物を生成する。Ｃｙｓクエンチ反応を、２０℃で約３０分間進行させる。Ｃｙｓクエンチ反応混合物を、以下により精製する。上記の複合体化方法を使用して、マレイミドカプロイルモノメチルオーリスタチンＦ（ｍｃＭＭＡＦ）を抗原結合タンパク質構築物に複合体化させることもできる。

【０４４５】

ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣは、バッチ精製方法を使用して精製される。反応混合物を、適切な量の水で洗浄されたＢｕ－ＨＩＣ樹脂（ＴｏｙｏＰｅａｒｌ；Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）で処理する。すなわち、七重量の樹脂を混合物に添加する。樹脂／反応混合物を適切な時間、攪拌し、分析的疎水性相互作用クロマトグラフィーによりモニタリングして、薬剤コンジュゲート生成物を取り出し、粗ポリプロピレンフィルターを通して濾過し、緩衝液（０.２８Ｍ塩化ナトリウム、７ｍＭリン酸カリウム、ｐＨ７）の２ベッド体積で洗浄する。一つにまとめた濾液およびリンス液を一つにまとめて、ＨＩＣ

ＨＰＬＣにより生成物プロファイルの分析を行う。一つにまとめた濾液とリンス液を、限外濾過／透析濾過（ＵＦ／ＤＦ)により、１０透析体積の１５ｎＭヒスチジン緩衝液で、１５ｍＭヒスチジン、ｐＨ６に緩衝液交換する。

【０４４６】

類似のプロトコルを使用して、例えばＳＧ３２４９およびＳＧＤ－１９１０などのＤＮＡ毒素をＬＲＲＣ１５－ＩｇＧにコンジュゲートすることもできる（ＴｉｂｅｒｇｈｉｅｎＡＣ ｅｔ ａｌ（２０１６）Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｔｅｓｉｒｉｎｅ，ａ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ-Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｐｙｒｒｏｌｏｂｅｎｚｏｄｉａｚｅｐｉｎｅ Ｄｉｍｅｒ Ｐａｙｌｏａｄ，ＡＣＳ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ ７：９８３-９８７を参照）。簡潔に述べると、ＳＧ３２４９については、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ（１５ｍｇ、１００ナノモル）を、１０ｍＭホウ酸ナトリウム ｐＨ８.４、２.５ｍＭのＥＤＴＡを含有する還元緩衝液の１３.５ｍＬに希釈し、最終抗体濃度は１.１１ｍｇ／ｍＬである。ＴＣＥＰの１０ｍＭ溶液を添加し（１.５モル当量／抗体、１５０ナノモル、１５マイクロリットル）、還元混合物をインキュベーター中で１.５時間、+３７℃で加熱する。室温まで冷却した後、ＳＧ３２４９をＤＭＳＯ溶液として添加する（１.５ｍＬのＤＭＳＯ中、５モル当量／抗体、５００ナノモル）。溶液を室温で１.２５時間混合し、次に、Ｎ－アセチルシステイン（１マイクロモル、１０ｍＭで１００マイクロリットル）を添加することによって複合体化をクエンチし、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００ＰＧをパックしたＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社ＨｉＬｏａｄ（商標）２６／６００カラムを使用してＡＫＴＡ（商標）Ｐｕｒｅ ＦＰＬＣに注入し、２.６ｍＬ／分の滅菌濾過したリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶出させる。ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ単量体ピークに対応する画分をプールし、１５ｍＬのＡｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａｃｅｌｌ ５０ＫＤａ ＭＷＣＯスピンフィルターを使用して濃縮し、分析して、滅菌濾過する。２８０ｎｍおよび３３０ｎｍ（ＳＧ３２４９特有）にて、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣの還元サンプルに対し、水およびアセトニトリルのグラジエントで溶出させる、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ａｅｒｉｓ ３．６ｕ ＸＢ－Ｃ１８ １５０ｘ２．１ｍｍカラムを使用した島津Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅシステムでの ＵＨＰＬＣ分析の結果、ＳＧ３２４９のいくつかの分子に結合した軽鎖および重鎖の混合物を示すことができ、それは抗体当たり１～４個のＳＧ３２４９分子の薬剤抗体比（ＤＡＲ）と一致する。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｙａｒｒａ ３ｕ ＳＥＣ－３０００ ３００ｍｍ ｘ ４．６０ｍｍカラムを使用した島津Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅシステムでの ＵＨＰＬＣ分析は、ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣのサンプルに対して、２８０ｎｍで、２００ｍＭのリン酸カリウム ｐＨ６.９５、２５０ｍＭの塩化カリウムおよび１０％のイソプロパノール（ｖ／ｖ)を含有する滅菌濾過ＳＥＣ緩衝液を用いて溶出するものであるが、不純物が検出されることなく、９０％を超える単量体純度を示すことができる。ＵＨＰＬＣ ＳＥＣ分析により、３０％を超える最終ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣの収率が確認され得る。

【０４４７】

あるいは、リジン残基を介して抗体に毒素をコンジュゲートする方法が当技術分野で公知である（例えば、Ｃａｔｃｏｔｔ ＫＣ ｅｔ ａｌ（２０１６）Ｍｉｃｒｏｓｃａｌｅ ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ ａｓ ｍａｙｔａｎｓｉｎｏｉｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，ＭＡｂｓ ８：５１３－２３を参照)。さらに、上記と同様の方法を使用して、薬剤および毒素を、例えばＶｈ－Ｆｃなど、ジスルフィド結合を有する非ＩｇＧフォーマットにコンジュゲートすることもできる。

【０４４８】

実施例４． ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ ＡＤＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ ＡＤＣのＬＲＲＣ１５＋細胞における細胞傷害性の強化の実証

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣ（例えば、ｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）と、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ ＡＤＣ（例えば、対照ＡＢＰ

Ｃ　ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ)の両方の細胞傷害活性を、本明細書に記載の方法を使用して選択された、様々な密度の抗原を発現するＬＲＲＣ１５＋細胞株のパネル（例えば、本明細書に記載の）およびＬＲＲＣ１５－　細胞株（例えば、ＡＴＣＣ：ＨＣＴ１１６　Ｃａｔ＃ＣＬＬ－２４７ＥＭＴ）、ならびに任意で、当分野に公知の方法（例えば、Ｅｘｐｉ２９３（商標）　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｋｉｔ　ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社　カタログ番号:　Ａ１４６３５）を使用してＬＲＲＣ１５でトランスフェクトされたＨＥＫ２９３細胞などのトランスジェニックＬＲＲＣ１５を発現する細胞に対して別個に評価する。検証の目的のために、使用前に、すべての細胞株を、当技術分野に公知の方法、例えばｑＰＣＲ、フローサイトメトリー、ｍＲＮＡ　ＲＰＫＭ、および当技術分野で公知の抗ＬＲＲＣ１５抗体（例えば、本明細書に記載のような）を使用した抗体染色を使用して、ＬＲＲＣ１５の発現について試験し、続いて、蛍光顕微鏡法、免疫組織化学、フローサイトメトリー、ＥＬＩＳＡ、または当技術分野で公知の他の方法を使用して染色の可視化を行う。化合物の細胞傷害性を評価するために、細胞を、１５０マイクロリットルの培養培地中、１ウェル当たり約１０～４０,０００個で播種し、次いでアッセイ開始時に１ｐＭから１μＭの段階用量の化合物を用いて四つ組で処理する。細胞傷害性アッセイは、被験化合物の添加後９６時間にわたって実施される。５０マイクロリットルのレサズリン色素を、インキュベーションの最後の４～６時間の間に各ウェルに添加し、培養終了時に生細胞を評価する。色素の減少は、それぞれ５３５ｎｍおよび５９０ｎｍの励起波長および発光波長を使用した蛍光分光法によって判定される。分析については、処理細胞によるレサズリン減少の程度を、未処理の対照細胞と比較して、細胞傷害率を決定する。あるいは、ＷＳＴ－８キットを使用して、製造業者の指示に従って細胞傷害性を測定する（例えば、Ｄｏｊｉｎｄｏ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社　カタログ番号ＣＣＫ－８）。ＩＣ５０は、最大半数殺傷が観察される濃度であり、当技術分野で公知の曲線あてはめ法を使用して計算される。データを分析することで、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣは、一つまたは複数のＬＲＲＣ１５＋細胞株に対して実質的に細胞傷害性であるが、ＬＲＲＣ１５－細胞に対して毒性が低いことが判断できる。また、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣは、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣよりも、一つまたは複数のＬＲＲＣ１５＋細胞株に対し細胞傷害性が高いことも判断され得る。その根拠は、ａ）当該ＡＤＣが、一つまたは複数の濃度でり高い殺傷深度を示すこと、または、ｂ）当該ＡＤＣが、より低いＩＣ５０を示すこと、または、ｃ）当該ＡＤＣが、中性ｐＨ（本明細書に記載の）での細胞における当該ＡＤＣの解離定数ＫＤを同一細胞におけるそれらのＩＣ５０で除算した比がより大きいことを示すこと、である。

【０４４９】

さらに、ＬＲＲＣ１５に特異的なＡＢＰＣの細胞傷害活性を、二次ＡＤＣアッセイで測定することができる。二次ＡＤＣアッセイは、当技術分野で公知である（例えば、Ｍｏｒａｄｅｃ社カタログ番号αＨＦｃ－　ＮＣ－　ＭＭＡＦおよびカタログ番号αＨＦｃ－　ＣＬ－　ＭＭＡＥと、付随するメーカーの説明書）。簡潔には、ＬＲＲＣ１５に特異的なＡＢＰＣがＬＲＲＣ１５に特異的なＡＤＣに置き換わることを除き、前段落と同様にアッセイを実施し、化合物の細胞傷害性を評価するために、細胞を、１５０マイクロリットルの培地中に１ウェルあたり約１０～４０,０００個で播種し、次いで、アッセイの開始時に、四つ組で、ＬＲＲＣ１５に特異的な１ｐＭ～１μＭのＡＢＰＣを段階用量（培地中の最終濃度であり、これは培地中に混合物を添加する前に、Ｍｏｒａｄｅｃ社カタログ番号αＨＦｃ－　ＮＣ－　ＭＭＡＦの二次ＡＤＣ試薬の、培地中の最終濃度、１００ｎＭと予め混合した後、３７℃で３０分間予めインキュベートした）で処理する。

【０４５０】

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣのコンジュゲート、ならびに二次ＡＤＣアッセイにおけるＬＲＲＣ１５に特異的なＡＢＰＣの細胞傷害活性は、以下のプロトコルを用い、細胞増殖アッセイによって追加的に測定する（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐ．　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｂｕｌｌｅｔｉｎ

ＴＢ２８８；Ｍｅｎｄｏｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６２：５４８５－５４８８，２００２）：
１．培地中、約１０４個の細胞（例えば、本明細書に記載のＬＲＲＣ１５＋細胞）を含有する細胞培養物の１００マイクロリットルのアリコートを、９６ウェルの不透明壁プレートの各ウェルに沈着させる。
２．対照ウェルは、培地を含み、細胞を含まず調製される。
３．ＬＲＲＣ１５に特異的なＡＤＣを、１ｐＭ～１ｕＭの範囲の濃度で実験ウェルに加え、１～５日間インキュベートする。あるいは、二次ＡＤＣアッセイにおいて、１００ｎＭの二次ＡＤＣ試薬（培地中の最終濃度、Ｍｏｒａｄｅｃ社カタログ番号αＨＦｃ－ＮＣ－ＭＭＡＦ）および１ｐＭ～１ｕＭ（培地中の最終濃度）の範囲の濃度のＬＲＲＣ１５に特異的なＡＢＰＣを、３７℃で３０分間予め混合し、予めインキュベートした後、混合物を培地に添加し、１～５日間インキュベートする。
４．プレートは、約３０分間、室温に平衡化される。
５．各ウェルに存在する細胞培養培地の体積と等しい体積のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を添加する。
６．内容物を、オービタルシェーカー上で２分間混合して、細胞溶解を誘導する。
７．プレートを室温で１０分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させる。
８．発光は、ＲＬＵ＝相対発光単位として記録され、グラフで報告される。
【０４５１】
実施例５．　ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣのＬＲＲＣ１５＋細胞における毒素放出の強化の実証
ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣ（例えば、ｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）はまた、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣ（例えば、対照ＡＢＰＣ　ＬＲＲＣ１５－ＩｇＧ－ＤＣ）と比較して、ＬＲＲＣ１５＋細胞における毒素放出の増加も実証し得る。本明細書に記載のようなＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣを用いてＬＲＲＣ１５＋細胞を処理した後、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を使用して、処理されたＬＲＲＣ１５＋細胞における非コンジュゲート（すなわち遊離した）ＭＭＡＥを定量する（Ｓｉｎｇｈ，Ａ．Ｐ．ａｎｄ Ｓｈａｈ，Ｄ．Ｋ．Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ａｎｄ Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ ４５．１１（２０１７）：１１２０－１１３２）。電気スプレーインターフェースおよびトリプル四重極質量分析計を備えたＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用する。ＭＭＡＥの検出について、ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨアミドカラム（Ｗａｔｅｒｓ社、マサチューセッツ州ミルフォード）を、移動相Ａを水（５ｍＭのギ酸アンモニウムと０.１％のギ酸を含む）、および移動相Ｂを９５：５のアセトニトリル／水（０.１％のギ酸と１ｍＭのギ酸アンモニウムを含む）で使用し、４０℃で０.２５ｍＬ／分の流速でのグラジエントを使用する。クロマトグラフィー実行の合計持続時間は１２分であり、二つのＭＲＭスキャン（７１８.５／６８６.５および７１８.５／１５２.１ａｍｕ）がモニタリングされる。内部標準として、重水素化（ｄ８)ＭＭＡＥ（ＭＣＥ　ＭｅｄＣｈｅｍ　Ｅｘｐｒｅｓｓ社、ニュージャージー州モンマスジャンクション）を使用する。最初に、生体サンプル中の非コンジュゲートＭＭＡＥを定量するための方程式は、各薬剤標準のピーク面積を、内部標準で取得されたピーク面積で除算することによって導出される。次いで、得られたピーク面積の比を、標準濃度の関数としてプロットする。データ点は線形回帰を使用して曲線にあてはめる。作成された標準曲線の予測能力を評価するために、三つのＱＣサンプルが標準曲線の下方範囲、中範囲、および上方範囲に含まれる。次いで、得られた標準曲線を使用して、生体サンプルにおいて観察されたＭＭＡＥの濃度を推定する。ＭＭＡＥ濃度を測定するために、処理細胞サンプルを沈殿させ、新鮮な培地中で再構成させて、最終濃度を２５万細胞／１００μＬとする。サンプルにｄ８－ＭＭＡＥ（１ｎｇ／ｍＬ)を混ぜた後、２倍体積の氷冷メタノールの添加により細胞溶解を実施して、その後に、-２０℃で４５分間の凍結融解サイクルを行う。最終細胞溶解物は、４℃で１５分間、１３,０００ｒｐｍで

サンプルを遠心分離し、続いて上清を収集することによって取得される。標準およびＱＣサンプルの調製のために、新鮮な細胞懸濁液（２５万／１００μＬ）に、既知の濃度のＭＭＡＥおよび内部標準（ｄ８－ＭＭＡＥ）を混ぜ、その後上記の細胞溶解物と同様の手順を行う。次いで、得られた細胞溶解物を蒸発させ、移動相Ｂで再構成させた後にＬＣ－ＭＳ／ＭＳに注入する。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣで処理されたＬＲＲＣ１５＋細胞の溶解物中の非コンジュゲートＭＭＡＥの濃度は、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣで処理されたＬＲＲＣ１５＋細胞中のものの濃度よりも高いことが観察される。

【０４５２】

チューブリン阻害毒素については、細胞生存率および細胞周期のモニタリングによって毒素放出も評価される。約２.０Ｘ１０^５のＬＲＲＣ１５＋細胞を、９６ウェル平底プレートに播種し、本明細書に記載のＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣを用いて処理する。処理後、細胞を９６－丸底プレートに移し、プレートを４００ｒｃｆで２分間遠心分離して、上清をデカントする。上清をデカントした細胞を、Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ　ｅＦｌｕｏｒ　６６０で染色する。次いで細胞を遠心分離し、ＦＡＣＳ緩衝液（２％のＦＢＳを含むＰＢＳ）で洗浄し、その後、細胞周期分布をＢＤ　Ｃｙｃｌｅｔｅｓｔ（商標）Ｐｌｕｓ　ＤＮＡキット（カタログ番号３４０２４２）で分析する。簡潔に述べると、細胞を７６ｕｌの溶液Ａ中に再懸濁し、室温で１０分間インキュベートする。次いで、６１μＬの溶液Ｂを添加し、細胞を室温でさらに１０分間インキュベートする。最後に、６１μＬの冷たい溶液Ｃを加え、細胞を室温で再び１０分間インキュベートする。最後のインキュベーション工程の直後に、細胞を、１０μＬ／秒の流速でフローサイトメトリー（洗浄なし）により分析する。ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣと比較し、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣへの曝露で、Ｇ２／Ｍ期の停止の増加が観察できる。

【０４５３】

ＤＮＡ損傷性の毒素（例えば、ピロロベンゾジアゼピンまたは「ＰＢＤ」）については、ＤＮＡ損傷は、リン酸化ヒストンＨ２ＡＸ（γＨ２ＡＸ）を測定することによって評価される。Ｈ２ＡＸは通常、ＤＮＡ中の二本鎖切断に応答してリン酸化されるが、例えばＰＢＤまたはシスプラチンなどのＤＮＡ架橋毒素を用いた処理の結果として、γＨ２ＡＸのレベル上昇が観察される場合もある（Ｈｕａｎｇ，Ｘ．ｅｔ　ａｌ．２００４，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ　Ｐａｒｔ　Ａ　５８Ａ，９９-１１０）。ＬＲＲＣ１５＋細胞を、本明細書に記載のＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣで処理する。処理後、細胞をＰＢＳですすぎ、次いで１％のメタノールフリーのホルムアルデヒド（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ社、ペンシルバニア州ワーリントン）のＰＢＳ懸濁液中、０℃で１５分間固定する。細胞を７０％エタノール中で少なくとも２時間、－２０℃で再懸濁させる。次いで細胞をＰＢＳ中で二回洗浄し、ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ社）の１％（ｗ／ｖ)のＰＢＳ溶液中、０.２％Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００（Ｓｉｇｍａ社）に３０分間懸濁して、非特異的Ａｂ結合を抑制する。細胞を再び遠心分離し（２００ｇ、５分）、細胞沈殿物を、1:８００希釈された抗ヒストンγＨ２ＡＸポリクローナルＡｂ（Ｔｒｅｖｉｇｅｎ社、メリーランド州ゲイザースバーグ）を含有する１％　ＢＳＡの１００μＬ中に懸濁させる。次いで細胞を４℃で一晩インキュベートし、ＰＢＳで二回洗浄し、ブタ抗ウサギ免疫グロブリン（ＤＡＫＯ社、カリフォルニア州カーピンテリア）の1:３０希釈されたＦＩＴＣコンジュゲートＦ（ａｂ’）２断片の１００μＬに、暗所、室温で３０分間再懸濁する。次いで、細胞を室温で２０分間、１００μｇ／ＭＬのＤＮａｓｅ－フリーのＲＮａｓｅ　Ａ（Ｓｉｇｍａ社）を含有するＰＢＳに溶解させた５μｇ／ｍＬのＰＩ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ社、オレゴン州ユージーン）を用いて対比染色する。ＦＩＴＣ　γＨ２ＡＸシグナルの細胞蛍光およびＰＩ対比染色を、当技術分野で公知の方法を使用してフローサイトメトリーを使用して測定する。（総ＤＮＡ含量に基づき）同ステージの細胞周期内にある細胞を比較する場合、未処理ＬＲＲＣ１５＋細胞（ベースラインとして使用）と比較し、処理されたＬＲＲＣ１５＋細胞は、ＦＩＴＣ

γＨ２ＡＸシグナルが増加していることが観察され得る。さらに、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣで処理したＬＲＲＣ１５＋細胞は、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣで処理した細胞と比較して、ベースラインよりも高いレベルのγγＨ２ＡＸの増加を有することが観察できる。γＨ２ＡＸアッセイに加えて、Ｃｏｍｅｔアッセイ（Ｃｈａｎｄｎａ，Ｓ．（２００４）Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ　６１Ａ，１２７-１３３）を用いてＤＮＡ架橋をもっと直接的に評価することもできる。

【０４５４】

さらに本明細書に開示されるように、ｐＨ操作されたＡＢＰＣおよび対照ＡＢＰＣは、一次コンジュゲートＡＤＣを使用する代わりに二次ＡＤＣアッセイを実行することによって、直接的なコンジュゲーションを伴わずに本実施例の方法を使用して分析することもできる。

【０４５５】

実施例６．担がん動物における、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣの半減期の減少の実証

本発明によって記載されるＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣの驚くべき態様の一つは、エンドソームまたはリソソーム内のＬＲＲＣ１５からのＡＢＰＣの解離の増加を促進し、担がん動物における、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣまたはＬＲＲＣ１５に特異的ではないＡＢＰＣと比較した場合の、血清半減期の減少をもたらす能力であると言える。これらの特性を実証するために、マウスおよび／またはサルにおける一連の動物試験を、当技術分野で公知の方法（例えば、Ｇｕｐｔａ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１６），ｍＡｂｓ，８：５，９９１－９９７）を使用して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣを使用して実施する。簡潔に述べると、マウス研究を実施するために、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ、またはＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣのいずれかの単回静脈内ボーラス（例えば、５ｍｇ／ｋｇ）を、ＬＲＲＣ１５＋細胞株（例えば、本明細書に記載の）を異種移植されたＮＯＤ　ＳＣＩＤマウス（例えば、ジャクソンラボラトリー（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｓ）　ＮＯＤ．ＣＢ１７－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ／Ｊ　ストック番号：００１３０３）の二つの群に尾静脈を介して投与する。異種移植マウスは、インビトロで１～５００万個のＬＲＲＣ１５＋細胞を増殖させ、マウスの右脇腹に皮下接種することにより作製される。腫瘍は、３００ｍｍ３で大きさを一致させる。腫瘍の長さ（Ｌ）および幅（Ｗ）の測定値は、電子キャリパーを介して取得され、体積は、以下の方程式に従って計算される:Ｖ＝Ｌ×Ｗ＾２／２。血液サンプルは、以下の各時点で、各群から眼窩後方出血を介して収集される：１５分、３０分、１時間、８時間、２４時間、および３日、７日、１０日、１４日、１７日、２１日、および２８日。サンプルを処理して血清を集め、抗体濃度は、ＥＬＩＳＡまたは当技術分野で公知の他の方法（例えば、ＰＡＣアッセイまたはＭＡＣアッセイ；Ｆｉｓｃｈｅｒ，Ｓ．Ｋ．ｅｔ　ａｌ．（２０１２），ｍＡｂｓ，４：５，６２３－６３１、例えば抗ヒトＦｃ抗体　Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｓ社、カタログ番号１０９-００６-００６を利用する）を使用して定量する。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣの抗体濃度を時間の関数としてプロットする。　データの分析により、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣと比較して有意に短い血清半減期を有することが観察され得る。その結果、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣがもつｐＨ依存性が、同じ抗原に結合するがそれらのｐＨ依存性は異なる他の類似したバインダー（例えば、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ）と比較してエンドソームまたはリソソーム内での解離の強化を促進することができることが実証される。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよび対照ＡＢＰＣが、ＬＲＲＣ１５のマウスホモログと交差反応性である場合には、異種移植されていないマウスで同様の実験を繰り返してもよい。

【０４５６】

さらに、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ

ＡＤＣの半減期は、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣ　ＡＤＣおよび対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣを、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣおよび対照ＡＢＰＣに置き換えた上記の方法を使用して、評価することもできる（すなわち、本明細書に記載のように、薬剤または毒素へのコンジュゲーション後のＡＢＰＣを試験すること）。

【０４５７】

実施例７．マウス異種移植モデルにおける、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの効力の増加

ＬＲＲＣ１５＋腫瘍に対するＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの増強された抗腫瘍活性は、ＬＲＲＣ１５＋細胞の皮下異種移植モデルにおいて実証することができる。実験について、マウス１匹当たり、１～５００万個のＬＲＲＣ１５＋細胞をインビトロで増殖させ、メスの免疫不全（例えば、ＳＳＣＩＤ－ＢｅｉｇｅまたはＮＯＤ　ｓｃｉｄ）マウスの右脇腹に皮下接種する。腫瘍は、１００～２００ｍｍ３で大きさを一致させ、腹腔内投与する（ＩＰ）（約４～７日ごとに１回の投与、合計で約２～６回の投与）。腫瘍の長さ（Ｌ）および幅（Ｗ）の測定値は、電子キャリパーを介して取得され、体積は、以下の方程式に従って計算される：Ｖ＝Ｌ×Ｗ＾２／２。ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣ、またはＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣのいずれかのボーラス（例えば、５ｍｇ／ｋｇ）を、尾静脈を介して投与する。腫瘍増殖の阻害（ＴＧＩ）および腫瘍増殖の遅延（ＴＧＤ）および生存は、同じレジメンで、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣの投与と比較して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの投与により有意に改善される。

【０４５８】

任意で、様々な組織への腫瘍細胞の播種が、犠牲になる動物において判定される。転移は、Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ，Ｔ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｍｅｔａｓ．１９（２００２）５７１－５８２に従い測定される。簡潔に述べると、組織を収穫し、ヒトＡｌｕ配列をリアルタイムＰＣＲにより定量化する。リアルタイムＰＣＲにより定量されたヒトＤＮＡレベルが高いほど、より高い転移レベルであることに相当する。ヒトＡｌｕ配列のレベル（続発組織への腫瘍細胞の浸潤と相関する）は、同じレジメンで、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＢＰＣ　ＡＤＣで処理されたマウスと比較して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣで処理された動物において有意に低く、転移が少ないことに相当する。あるいは、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの増強された抗腫瘍活性は、ＬＲＲＣ１５＋患者由来異種移植片モデル（例えば、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから入手可能）においても示すことができる。

【０４５９】

実施例８．ｐＨ操作された二重特異性ＬＲＲＣ１５の二重特異性ＡＢＰＣの作製と、対照二重特異性ＡＢＰＣと比較した例示的特性の実証

改変された毒性および細胞内取り込み特性を有するＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣを作製するために、ＬＲＲＣ１５上の二つの異なるエピトープに結合する二重特異性抗体を構築する。二重パラトープ抗体は、高い抗原依存性細胞内取り込みを示すことができ、したがって、抗体薬物複合体などの用途に有用であることが当技術分野で知られている（例えば、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ（２０１６）Ａ　Ｂｉｐａｒａｔｏｐｉｃ　ＨＥＲ２－Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｉｎｄｕｃｅｓ　Ｔｕｍｏｒ　Ｒｅｇｒｅｓｓｉｏｎ　ｉｎ　Ｐｒｉｍａｒｙ　Ｍｏｄｅｌｓ　Ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ　ｔｏ　ｏｒ　Ｉｎｅｌｉｇｉｂｌｅ　ｆｏｒ　ＨＥＲ２－Ｔａｒｇｅｔｅｄ　Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　２９：１１７－２９を参照されたい）。簡潔には、ＬＲＲＣ１５に特異的な、ｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５二重特異性の二重パラトープＡＢＰＣは、二つの異なるＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣからの軽鎖／重鎖対であって、これらのそれぞれが、他方のエピトープと重複しないＬＲＲＣ１５上の異なるエピトープに結合するものである、当該軽鎖／重鎖対を使用して構築する。重複しないエピトープに結合する、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＢＰＣのセットが、例えば、本明細書に記載の方法、または当業者に公知のそ

の他の方法を使用することにより見出される。簡潔に述べると、二つのバインダーは、例えば、Ａｂｄｉｃｈｅ ＹＮ ｅｔ ａｌ（２００９）Ｅｘｐｌｏｒｉｎｇ ｂｌｏｃｋｉｎｇ ａｓｓａｙｓ ｕｓｉｎｇ Ｏｃｔｅｔ，ＰｒｏｔｅＯｎ，ａｎｄ Ｂｉａｃｏｒｅ ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ，Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ ３８６：１７２－８０に記載される結合競合アッセイなどにより判定される、ＬＲＲＣ１５上の実質的に異なるエピトープに結合することに基づき選択される。あるいは簡潔に述べると、本明細書に記載のように、ＬＲＲＣ１５に特異的な第一のＡＢＰＣでトランスフェクトされた細胞の細胞培養上清は、５０μｇ／ｍＬの抗体発現レベルに対して正規化され、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉される。ベースラインは、１Ｘキネティクス緩衝液（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）を使用して確立され、センサーは、１Ｘ ＰＢＳ（これは、両方とも５０ｕｇ／ｍＬに正規化される、ＬＲＲＣ１５に特異的な第二のＡＢＰＣのトランスフェクション上清またはＬＲＲＣ１５に特異的な第一のＡＢＰＣのトランスフェクション上清とともに、混合されて、３７℃で３０分間、予めインキュベートされたものである）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５と、ｐＨ７.４で３００秒間会合させ、会合曲線を作成する。ＬＲＲＣ１５に特異的な第二のＡＢＰＣの存在下での結合速度が、ＬＲＲＣ１５に特異的な第一のＡＢＰＣの存在下での結合速度よりも著しく速い場合（装置のソフトウェアによって計算されるか、または経時的な結合レベルの上昇によって確認される）、ＬＲＲＣ１５に特異的な第二のＡＢＰＣは、ＬＲＲＣ１５の重複しないエピトープに結合すると見なされる。任意で、各抗体は、ＬＲＲＣ１５を発現する細胞上のエピトープに結合したときの細胞内取り込み特性についてスクリーニングされ、良好に細胞内取り込みする抗体が選択される。細胞の表面に存在する分子の細胞内取り込み速度を決定するためのアッセイは、当技術分野で公知である。例えば、Ｗｉｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２６６：１１０８３－１１０９４；およびＳｏｒｋｉｎ ａｎｄ Ｄｕｅｘ（２０１０）Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔｏｃ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．Ｃｈａｐｔｅｒ，Ｕｎｉｔ－１５．１４；Ｖａｉｎｓｈｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１５） Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ．３２：２８６－２９９。選択されたら、重鎖および軽鎖の対の形成のために操作された変異を有する重鎖と軽鎖の構築物（Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，“Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｆｏｒｍａｔｓ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，”２０１５）が、両方のアームに対して合成される。ＬＲＲＣ１５に特異的な二重特異性ＡＢＰＣは、例えばＥｘｐｉ２９３細胞において、対応する重鎖および軽鎖のプラスミドの共発現によって産生される。細胞培養上清を収穫し、プロテインＡ精製を行う。ＬＲＲＣ１５に特異的なヘテロ二量体ＡＢＰＣを、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、および混合モードクロマトグラフィー等の追加の精製ステップを介して、ホモ二量体種から分離する。ＬＲＲＣ１５に特異的な、精製されたｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５二重特異性の二重パラトープＡＢＰＣは、質量分析を介して特徴解析されて純度、およびホモ二量体種の不在が確認され、さらにサイズ排除クロマトグラフィーを介して特徴解析されて単量体の抗原結合タンパク質構築物種の存在が確認される。産生抗体について、ＬＲＲＣ１５への結合は、Ｂｉａｃｏｒｅ分析を介して確認される。二重特異性抗体産生の他の方法は当技術分野で公知であり、それを用いて、二重特異性抗体、例えば本明細書に記載のＬＲＲＣ１５に特異的なＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５二重特異性の二重パラトープＡＢＰＣも作製され得ることが当業者には明白であろう（例えば、Ｌａｂｒｉｊｎ ｅｔ ａｌ（２０１４）“Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｆａｂ－ａｒｍ ｅｘｃｈａｎｇｅ ｆｏｒ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｔａｂｌｅ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ＩｇＧ１”Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｃｏｌｓ ９：２４５０-２４６３。http://www.nature.com/nprot/journal/v9/n10/abs/nprot.2014.169.htmlでアクセスされる）。あるいは、ＬＲＲＣ１５に特異的なＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５ ＡＢＰＣの代わりに、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×バインダーＡＢＰＣを、当業者に明らかな同様の方法を使用して構築することができるものであり、当該バインダーは、当技術分野で公開されているか、または本明細書と同様の方法もしくは当技術

分野で知られている方法（例えば、ディスプレイベースまたは免疫ベースの方法）を使用して見出される、任意の抗体である。

【０４６０】

次に、本明細書に記載の方法を使用して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの例示的特性を実証することができ、ここでは適切な対照は、ＬＲＲＣ１５に特異的な、対照ＡＢＰＣの単一特異性または二重特異性ＡＢＰＣである。簡潔に述べると、対照と比較して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣは、ａ）細胞にｐＨ依存的に結合し、例えば中性ｐＨで結合するが、酸性ｐＨでは結合しない、およびｂ）細胞からｐＨ依存的に放出され、例えば中性ｐＨでは結合するが、酸性ｐＨでは放出される、およびｃ）ＬＲＲＣ１５＋細胞において、エンドリソソーム蓄積の強化を示す、およびｄ）ＬＲＲＣ１５＋細胞への曝露後にＬＲＲＣ１５抗原密度の上昇を示す、およびｅ）毒素とコンジュゲートすると、ＬＲＲＣ１５＋細胞に対する細胞傷害性の増加を示す、およびｆ）毒素とコンジュゲートすると、ＬＲＲＣ１５＋細胞とインキュベートしたときに毒素放出の増加を示す、およびｇ）関連動物モデル中でＬＲＲＣ１５抗原に曝露されると、半減期の減少を示す、およびｈ）毒素とコンジュゲートすると、ＬＲＲＣ１５＋細胞のマウス異種移植モデルにおいて有効性の増加を示す、ことが示され得る。同様に、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＬＲＲＣ１５×バインダーＡＢＰＣの例示的特性は、本明細書に記載の方法を使用して実証することができるものであり、ここでは適切な対照は、ＬＲＲＣ１５に特異的な、対照ＡＢＰＣ　ＬＲＲＣ１５×バインダーの二重特異性ＡＢＰＣである。

【０４６１】

実施例９．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｐｕｒｃｅｌｌ　ｅｔ．ａｌ．，ＬＲＲＣ１５　Ｉｓ　ａ　Ｎｏｖｅｌ　Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｓｔｒｏｍａｌ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，７８（１４）：４０５９－４０７２（２０１８））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｓａｍｒｏｔａｍａｂ（重鎖は配列番号１、軽鎖は配列番号２）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ０９６４～ＭＹＴ１００３）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図１）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　３８４装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清の５μＬを、１９５μＬの１ｘ　ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に希釈した。これにより、高濃度１６.４μｇ／ｍＬ、低濃度３.１μｇ／ｍＬ、平均濃度９.６μｇ／ｍＬを得た。次いで、得られた希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（

登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、１８０秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図２に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ０９７１、ＭＹＴ０９７２、ＭＹＴ０９７４、ＭＹＴ０９７６、ＭＹＴ０９８１、ＭＹＴ０９８３、ＭＹＴ０９９４、ＭＹＴ０９９６、ＭＹＴ０９９７、ＭＹＴ１００１、ＭＹＴ１００２、ＭＹＴ１００３）。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異がＬＲＲＣ１５結合（例えば、ＭＹＴ０９７３、ＭＹＴ０９９１、ＭＹＴ０９９３、ＭＹＴ０９９５、ＭＹＴ０９９８、ＭＹＴ０９９９、ＭＹＴ１０００）を消失させる一方、他のものはＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ０９６４、ＭＹＴ０９６５、ＭＹＴ０９６６、ＭＹＴ０９６７、ＭＹＴ０９６８、ＭＹＴ０９６９、ＭＹＴ０９７０、ＭＹＴ０９７５、ＭＹＴ０９７７、ＭＹＴ０９７８、ＭＹＴ０９７９、ＭＹＴ０９８０、ＭＹＴ０９８２、ＭＹＴ０９８４、ＭＹＴ０９８５、ＭＹＴ０９８６、ＭＹＴ０９８７、ＭＹＴ０９８８、ＭＹＴ０９８９、ＭＹＴ０９９０）。

【０４６２】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある重鎖の位置として注目された。

【０４６３】

先に言及した絶対抗体抗原は、当該技術分野に公知の方法を使用した細胞のトランスフェクションによって生成された。タンパク質を十分に発現させた後、細胞培養上清を回収し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥクロマトグラフィー（図４３）による解析で定量し、連続的タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーで順次精製した。絶対抗体抗原は、ノブインホールマウスＦｃ領域を含有する一鎖を有するＬＲＲＣ１５の二重特異性Ｆｃ－融合タンパク質であり、一方で第二の鎖は、ＬＲＲＣ１５に融合された相補的なノブインホールマウスＦｃ領域であり、マウスＦｃに融合された一価ＬＲＲＣ１５と全体として抗原を生成した。

【０４６４】

実施例１０．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｐｕｒｃｅｌｌ　ｅｔ．ａｌ．，ＬＲＲＣ１５　Ｉｓ　ａ　Ｎｏｖｅｌ　Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｓｔｒｏｍａｌ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，７８（１４）：４０５９－４０７２（２０１８））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｓａｍｒｏｔａｍａｂ（重鎖は配列番号１、軽鎖は配列番号２）を選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）

Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ２７２６～ＭＹＴ２７５２）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。軽鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ ＰＡＧＥ分析により定量して（図４）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ ９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ ＮａＣｌ＋０.０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０）ｐＨ７.４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ-１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図５に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ２７３４、ＭＹＴ２７３６、ＭＹＴ２７３７、ＭＹＴ２７３８、ＭＹＴ２７４４、ＭＹＴ２７４５、ＭＹＴ２７４７、ＭＹＴ２７４８、ＭＹＴ２７４９、およびＭＹＴ２７５１）。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異がＬＲＲＣ１５結合（例えば、ＭＹＴ２７４６）を消失させる一方、他のものはＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ２７２６、ＭＹＴ２７２７、ＭＹＴ２７２８、ＭＹＴ２７２９、ＭＹＴ２７３０、ＭＹＴ２７３１、ＭＹＴ２７３２、ＭＹＴ２７３３、ＭＹＴ２７３５、ＭＹＴ２７３９、ＭＹＴ２７４０、ＭＹＴ２７４１、ＭＹＴ２７４２、ＭＹＴ２７４３、ＭＹＴ２７５０、およびＭＹＴ２７５２）。

【０４６５】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある軽鎖の位置とし

て注目された。

【０４６６】

実施例１１．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｐｕｒｃｅｌｌ　ｅｔ．ａｌ．，ＬＲＲＣ１５　Ｉｓ　ａ　Ｎｏｖｅｌ　Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｓｔｒｏｍａｌ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，７８（１４）：４０５９－４０７２（２０１８））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｓａｍｒｏｔａｍａｂ（重鎖は配列番号１、軽鎖は配列番号２）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、実施例９においてさらなる分析のために先立って選択された、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸変異を、一度に二つ以上、系統的に組み合わせた（ＭＹＴ２７２２～ＭＹＴ２７２５）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中に二つ以上のヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖の組み合わせ配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図７）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭＮａＣｌ　＋０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図８に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖の組み合わせバリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ２７２２、ＭＹＴ２７２３、ＭＹＴ２７２４、およびＭＹ

Ｔ２７２５）。

【０４６７】

実施例１２．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕ１３９.１０（重鎖は配列番号８４、軽鎖は配列番号８５）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ３２５３～ＭＹＴ３２９２）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。　タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図１０）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　ｅ９６装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図１１に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ３２５４、ＭＹＴ３２５６、ＭＹＴ３２５９、ＭＹＴ３２６２、ＭＹＴ３２６３、ＭＹＴ３２６７、ＭＹＴ３２７１、ＭＹＴ３２８１、ＭＹＴ３２８２、ＭＹＴ３２８３、ＭＹＴ３２８５、ＭＹＴ３２８７、およびＭＹＴ３２８８）。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異がＬＲＲＣ１５結合（例えば

、ＭＹＴ３２８４）を消失させる一方、他のものはＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ３２５３、ＭＹＴ３２５５、ＭＹＴ３２５７、ＭＹＴ３２５８、ＭＹＴ３２６４、ＭＹＴ３２６８、ＭＹＴ３２７０、ＭＹＴ３２７２、ＭＹＴ３２７３、ＭＹＴ３２７４、ＭＹＴ３２７５、ＭＹＴ３２７６、ＭＹＴ３２７７、ＭＹＴ３２７８、およびＭＹＴ３２９２）。

【０４６８】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある重鎖の位置として注目された。

【０４６９】

実施例１３．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕ１３９.１０（重鎖は配列番号８４、軽鎖は配列番号８５）を選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ３２９３～ＭＹＴ３３２４）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。軽鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図１３）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（

置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図１４に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ３２９８，ＭＹＴ３３００、ＭＹＴ３３０１、ＭＹＴ３３０３、ＭＹＴ３３０５、ＭＹＴ３３０６、ＭＹＴ３３０７、ＭＹＴ３３０９、ＭＹＴ３３１０、ＭＹＴ３３１４、ＭＹＴ３３１５、ＭＹＴ３３１７、ＭＹＴ３３１８、ＭＹＴ３３１９、およびＭＹＴ３３２２）。また、一部のヒスチジン変異およびアラニン変異は、ＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ３２９３、ＭＹＴ３２９４、ＭＹＴ３２９５、ＭＹＴ３２９６、ＭＹＴ３２９７、ＭＹＴ３２９９、ＭＹＴ３３０２、ＭＹＴ３３０４、ＭＹＴ３３０８、ＭＹＴ３３１１、ＭＹＴ３３１２、ＭＹＴ３３１３、ＭＹＴ３３１６、ＭＹＴ３３２０、ＭＹＴ３３２１、およびＭＹＴ３３２４）。

【０４７０】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある軽鎖の位置として注目された。

【０４７１】

実施例１４．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕ１３９.１０（重鎖は配列番号８４、軽鎖は配列番号８５）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、実施例１２においてさらなる分析のために先立って選択された、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸変異を、一度に二つ以上、系統的に組み合わせた（ＭＹＴ４１６１～ＭＹＴ４１６４）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中に二つ以上のヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖の組み合わせ配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図１６）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈

して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ ＮａＣｌ ＋ ０.０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標） ２０） ｐＨ ７.４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図１７に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖の組み合わせバリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ４１６３）。

【０４７２】

実施例１５．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５ ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅｉｒ Ｕｓｅ」 米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕ１３９.１０（重鎖は配列番号８４、軽鎖は配列番号８５）を選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、実施例１３においてさらなる分析のために先立って選択された、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸変異を、一度に二つ以上、系統的に組み合わせた（ＭＹＴ４１６５～ＭＹＴ４１７４）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。軽鎖ＣＤＲ中に二つ以上のヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖の組み合わせ配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ ＰＡＧＥ分析により定量して（図１９）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ ９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４

に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ＋０.０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０）、ｐＨ７.４）を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ、ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（例えば、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（例えば、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図２０に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖の組み合わせバリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ４１６６、ＭＹＴ４１６７、ＭＹＴ４１６８、ＭＹＴ４１６９、ＭＹＴ４１７０、ＭＹＴ４１７１、ＭＹＴ４１７２、ＭＹＴ４１７３、およびＭＹＴ４１７４）。

【０４７３】

実施例１６．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕＡＤ２０８.４.１（重鎖は配列番号１７８、軽鎖は配列番号１７９）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ３３２６～ＭＹＴ３３６７）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図２２）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。１×ＰＢＳＴ（５

０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図２３に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ３３３６、ＭＹＴ３３４１、ＭＹＴ３３４５、ＭＹＴ３３４６、およびＭＹＴ３３６５）。また、一部のヒスチジン変異およびアラニン変異は、ＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ３３２６、ＭＹＴ３３２７、ＭＹＴ３３２８、ＭＹＴ３３２９、ＭＹＴ３３３０、ＭＹＴ３３３１、ＭＹＴ３３３２、ＭＹＴ３３３３、ＭＹＴ３３３４、ＭＹＴ３３３５、ＭＹＴ３３３７、ＭＹＴ３３３８、ＭＹＴ３３３９、ＭＹＴ３３４０、ＭＹＴ３３４２、ＭＹＴ３３４３、ＭＹＴ３３４４、ＭＹＴ３３４７、ＭＹＴ３３４８、ＭＹＴ３３４９、ＭＹＴ３３５０、ＭＹＴ３３５１、ＭＹＴ３３５２、ＭＹＴ３３５３、ＭＹＴ３３５４、ＭＹＴ３３５５、ＭＹＴ３３５６、ＭＹＴ３３５７、ＭＹＴ３３５８、ＭＹＴ３３５９、ＭＹＴ３３６０、ＭＹＴ３３６１、ＭＹＴ３３６２、およびＭＹＴ３３６４を参照されたい。

【０４７４】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある重鎖の位置として注目された。

【０４７５】

実施例１７．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕＡＤ２０８.４.１（重鎖は配列番号１７８、軽鎖は配列番号１７９）を選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ３３６９～ＭＹＴ３３９８）

。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。　軽鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図２５）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ　ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図２６に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ３３７０、ＭＹＴ３３７１、ＭＹＴ３３７３、ＭＹＴ３３７４、ＭＹＴ３３７６、ＭＹＴ３３８１、ＭＹＴ３３８２、ＭＹＴ３３８７、ＭＹＴ３３８９、ＭＹＴ３３９２、ＭＹＴ３３９３、ＭＹＴ３３９４、およびＭＹＴ３３９８）。また、一部のヒスチジン変異およびアラニン変異は、ＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ３３６９、ＭＹＴ３３７２、ＭＹＴ３３７５、ＭＹＴ３３７７、ＭＹＴ３３７８、ＭＹＴ３３７９、ＭＹＴ３３８０、ＭＹＴ３３８３、ＭＹＴ３３８４、ＭＹＴ３３８５、ＭＹＴ３３８６、ＭＹＴ３３８８、ＭＹＴ３３９０、ＭＹＴ３３９１、ＭＹＴ３３９５、ＭＹＴ３３９６、およびＭＹＴ３３９７）。

【０４７６】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある軽鎖の位置として注目された。

【０４７７】

実施例１８．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナ

ル抗体としてｈｕＡＤ２０８.４.１（重鎖は配列番号１７８、軽鎖は配列番号１７９）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ.（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、実施例１６においてさらなる分析のために先立って選択された、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸変異を、一度に二つ以上、系統的に組み合わせた（ＭＹＴ４３８５～ＭＹＴ４３８８）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中に二つ以上のヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖の組み合わせ配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ ＰＡＧＥ分析により定量して（図２８）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ ９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ ＮａＣｌ ＋ ０.０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標） ２０）ｐＨ ７.４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図２９に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖の組み合わせバリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ４３８５、ＭＹＴ４３８６、ＭＹＴ４３８７、ＭＹＴ４３８８）。

【０４７８】

実施例１９．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５ ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅｉｒ Ｕｓｅ」 米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕＡＤ２０８.４.１（重鎖は配列番号１７８、軽鎖は配列番号１７９）を

選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、実施例１７においてさらなる分析のために先立って選択された、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸変異を、一度に二つ以上、系統的に組み合わせた（ＭＹＴ４３９０～ＭＹＴ４３９９）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。軽鎖ＣＤＲ中に二つ以上のヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖の組み合わせ配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、ＥＸｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ ＰＡＧＥ分析により定量して（図３１）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ ９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ ＮａＣｌ＋０.０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０）、ｐＨ７.４）を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に曝露した。ベースライン、結合、および解離は、別個の条件下で全体を通じて１×ＰＢＳＴ、ｐＨ５.４を使用して繰り返された。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（例えば、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（例えば、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図３２に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖の組み合わせバリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ４３９１、ＭＹＴ４３９２、ＭＹＴ４３９６、ＭＹＴ４３９７、ＭＹＴ４３９８、およびＭＹＴ４３９９）

【０４７９】

実施例２０．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５ ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅｉｒ Ｕｓｅ」 米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕＡＤ２０８.１２.１（重鎖は配列番号２７２、軽鎖は配列番号２７３）を選択した。簡潔に述べると、重鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａ

ｌ．（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、重鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ４０９０～ＭＹＴ４１３３）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。重鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの重鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの軽鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ ＰＡＧＥ分析により定量して（図３４）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ ９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ ＮａＣｌ ＋ ０．０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標） ２０） ｐＨ ７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４またはｐＨ５.４に曝露した。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図３５に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した重鎖バリアントを選択した（例えば、ＭＹＴ４０９１、ＭＹＴ４０９４、ＭＹＴ４０９６、ＭＹＴ４１１５、ＭＹＴ４１１６、ＭＹＴ４１２１、およびＭＹＴ４１３１）。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異がＬＲＲＣ１５結合（例えば、ＭＹＴ４１０２、ＭＹＴ４１０３、ＭＹＴ４１２０、ＭＹＴ４１２２、ＭＹＴ４１２３、ＭＹＴ４１２５、ＭＹＴ４１２６、ＭＹＴ４１２７、ＭＹＴ４１２８、ＭＹＴ４１２９、ＭＹＴ４１３０、およびＭＹＴ４１３２）を消失させる一方、他のものはＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ４０９０、ＭＹＴ４０９２、ＭＹＴ４０９３、ＭＹＴ４０９５、ＭＹＴ４０９７、ＭＹＴ４０９８、ＭＹＴ４０９９、ＭＹＴ４１００、ＭＹＴ４１０１、ＭＹＴ４１０４、ＭＹＴ４１０５、ＭＹＴ４１０６、ＭＹＴ４１０７、ＭＹＴ４１０８、ＭＹＴ４１０９、ＭＹＴ４１１０、ＭＹＴ４１１１、ＭＹＴ４１１２、ＭＹＴ４１１３、ＭＹＴ４１１４、ＭＹＴ４１２４、およびＭＹＴ４１３３）。

【０４８０】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗

体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある重鎖の位置として注目された。

【０４８１】

実施例２１．ｐＨ操作ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの構築およびスクリーニング

複数のＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体が文献に記載されており、ｐＨ依存性結合操作の鋳型として使用することができる（Ｇｉｓｈ　Ｋらによる、「Ａｎｔｉ－ｈｕＬＲＲＣ１５　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅｉｒ　Ｕｓｅ」　米国特許１０,１９５,２０９Ｂ２（２０１９））。本発明者らは、ヒスチジンスキャニングを介してｐＨ操作するＬＲＲＣ１５結合モノクローナル抗体としてｈｕＡＤ２０８.１２.１（重鎖は配列番号２７２、軽鎖は配列番号２７３）を選択した。簡潔に述べると、軽鎖中のＣＤＲを、Ｋａｂａｔら（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＤＩＡＮＥ　ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ）により記載された方法、およびＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ　ＭＰ（１９９９）”Ｔｈｅ　ＩＭＧＴ　ｕｎｉｑｕｅ　ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ａｎｄ　Ｉｇ－ｌｉｋｅ　ｄｏｍａｉｎｓ”Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７，１３２－１３６）を用いて特定し、そして各ＣＤＲについて、ＫａｂａｔおよびＩＭＧＴのＣＤＲ定義のいずれかまたは両方に該当する残基をＣＤＲ残基と呼んだ。ｐＨ依存性配列バリアントを生成するために、軽鎖ＣＤＲ内の個々のアミノ酸残基を、一度に一つ、ヒスチジンで系統的に置換した（ＭＹＴ４１３４～ＭＹＴ４１６０）。出発ＣＤＲ残基がヒスチジンであった場合には、アラニンに変異された。軽鎖ＣＤＲ中にただ一つのヒスチジンまたはアラニン変異を有する抗体バリアントは、当技術分野で公知の方法を使用して、ａ）一つの軽鎖配列バリアント、およびｂ）対応する出発ＡＢＰＣの重鎖を用いて、Ｅｘｐｉ２９３細胞の同時トランスフェクションにより生成した。タンパク質を四日間発現させたあと、細胞培養上清を収集し、ＳＤＳ　ＰＡＧＥ分析により定量して（図３７）、バリアントのｐＨ依存性を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６ｅ装置上のバイオレイヤーインターフェロメトリ（ＢＬＩ）を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞培養上清を、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルの視覚的検査によって判定されたバリアントの定性的発現レベルに基づいて希釈し、高発現には５μＬの細胞培養上清を１９５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、中発現には２５μＬの細胞培養上清を１７５μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、低発現には１００μＬの細胞培養上清を１００μＬの１×ＰＢＳＴ、ｐＨ７.４に希釈して、センサーチップにロードした。次いで、希釈上清を、抗ヒトＦｃセンサー（Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ社）上で捕捉した。１×ＰＢＳＴ（５０ｍＭリン酸カリウム緩衝液+１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　＋　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）　ｐＨ　７．４を使用してベースラインを確立し、センサーを、１×ＰＢＳＴ（ｐＨ７.４）中の５０ｎＭのＬＲＲＣ１５（組換えＬＲＲＣ－１５ヘテロ二量体マウスＦｃ融合、Ａｂｓｏｌｕｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒ００３７４、ロット番号Ｔ１９３１Ｂ０３）と１２０秒間会合させ、会合曲線を作成した。解離相では、センサー上の抗体－抗原複合体を、３００～６００秒間、１×ＰＢＳＴ　ｐＨ７.４またはｐＨ５.４に曝露した。結合相および解離相の曲線は、ｐＨ５.４およびｐＨ７.４で、出発ＡＢＰＣ抗体（置換なし）およびそれぞれの対応する抗体バリアントについて検証され、以下の二つの基準についての情報を得る：ａ）出発ＡＢＰＣ（置換なし）と比較した、ヒスチジン置換またはアラニン置換に起因した、ｐＨ５.４での解離の強化（すなわち、ｋｏｆｆ値がより高い）、ならびにｂ）抗体バリアント自体、および出発ＡＢＰＣ（置換なし）での場合の、ｐＨ５.４と比較した、ｐＨ７.４での解離の低下（すなわち、ｋｏｆｆ値がより低い）。さらなる分析のために、図３８に示されるように、（出発ＡＢＰＣと比較して）ｐＨ５.４での解離の強化またはｐＨ７.４での解離の低下のいずれか、または両方を示した軽鎖バリアントを、選抜した（例えば、ＭＹＴ４１３７、ＭＹＴ４１３８、ＭＹＴ４１３９、ＭＹＴ４１４１、ＭＹＴ４１４２、ＭＹＴ４１５２、ＭＹＴ４１５５、およびＭＹＴ４１５６）。また、一部のヒスチジンおよびアラニンの変異がＬＲＲＣ１５結合（例えば、

ＭＹＴ４１４３、ＭＹＴ４１４５、ＭＹＴ４１５４、ＭＹＴ４１５７、ＭＹＴ４１５８、ＭＹＴ４１５９、およびＭＹＴ４１６０）を消失させる一方、他のものはＬＲＲＣ１５結合動態においてほとんど許容されなかった（例えば、解離定数ＫＤまたは解離速度の１倍未満の変化）、またはその変化がなかった（例えば、ＭＹＴ４１３４、ＭＹＴ４１３５、ＭＹＴ４１３６、ＭＹＴ４１４０、ＭＹＴ４１４４、ＭＹＴ４１４６、ＭＹＴ４１４７、ＭＹＴ４１４８、ＭＹＴ４１４９、ＭＹＴ４１５０、ＭＹＴ４１５１、およびＭＹＴ４１５３）。

【０４８２】

特にヒスチジンは、正電荷をもつ大きいアミノ酸であるため、これら変化を伴わないバリアントは、広範囲の変異を許容し得、また異なる配列であるが類似の結合特性を有する抗体、さもなければ明白ではない指定を有する抗体をもたらす可能性がある軽鎖の位置として注目された。

【０４８３】

実施例２２．抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂに対する結合親和性の特徴解析

実施例９からの選択されたＬＲＲＣ１５　ｐＨ操作抗体バリアントの結合親和性を、Ｕ－８７　ＭＧ（ＬＲＲＣ１５＋）細胞上で測定した。９６ウェルディープウェルプレートにＵ－８７　ＭＧ細胞（ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－１４）を一ウェルあたり１００,０００個播種した。ｓａｍｒｏｔａｍａｂおよびｐＨ操作抗体バリアントを、氷冷ＦＣ緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７.４＋２ｍＭエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）＋２％（ｖ／ｖ）ＨＩ　ＦＢＳ）中、１：３希釈で連続希釈した。プレートを２,０００ＲＰＭで２分間回転させて上清を除去し、１００μＬの希釈抗体を、最終濃度が約６０ｎＭ～１ｐＭの範囲で各ウェルに添加し、４℃で２時間インキュベートした。インキュベート後、細胞を２０００ｒｐｍで２分間回転させ、上清を廃棄した。細胞を５００μＬの氷冷Ｆｃ緩衝液で二回洗浄し、１００μＬのＦＣ緩衝液で再懸濁した。次いで細胞を、ディープウェルプレートから９６ウェル丸底プレートに移し、２０００ｒｐｍで２分間回転させ、１０μｇ／ｍＬのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８コンジュゲートヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社、Ａ１１０１３）の１００μＬとともに３０分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をＦＣ緩衝液で洗浄し、１００μＬのＦｃ緩衝液中に再懸濁して、ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６フローサイトメーター上で読み取った。１サンプル当たりの各濃度での平均蛍光強度をバックグラウンド減算し、図４０に示されるようにプロットした。結合親和性は、ミカエリス・メンテン結合動態を前提とするＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍにより解離定数ＫＤとして測定された。ＭＹＴ０９７１は、ｐＭの範囲において、Ｕ－８７　ＭＧ細胞上の細胞表面のＬＲＲＣ１５に対し、高いアフィニティ結合を示した。このことから、ｐＨ操作を介して生成されたバリアントが、対応する出発ＡＢＰＣ（例えば、ｓａｍｒｏｔａｍａｂ）と比較して機能的に適切な親和性を保持し得ることが確認される。解離定数ＫＤが１００ｎＭ未満のバリアントを、さらなる分析に選択した。

【０４８４】

実施例２３．ｐＨ操作された抗ＬＲＲＣ１５　ＡＢＰＣの細胞内取り込みおよびエンドリソソーム送達の特徴解析

実施例９、１０、１３、１６、１７、２０および２１から選択した抗ＬＲＲＣ１５　ｐＨ操作抗体バリアントを、Ｕ－８７　ＭＧ細胞（ＬＲＲＣ１５＋）における細胞内取り込みおよびエンドリソソーム送達について分析した。Ｕ－８７　ＭＧ細胞（ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－１４）を回収し、ＥＭＥＭ培地（ＡＴＣＣ　３０－２００３）＋１０％　ＧｅｎＣｌｏｎｅ熱不活性化ウシ胎仔血清（ＨＩ　ＦＢＳ）（Ｇｅｎｅｓｅｅ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；２５－５１４Ｈ）中に再懸濁した。細胞数は、トリパンブルー染色およびＣｏｕｎｔｅｓｓ　ＩＩ　ＦＬ　Ａｕｔｏｍａｔｅｄ　Ｃｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｅｒ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社；ＡＭＱＡＦ１０００）を使用して決定した。次いで細胞を２,０００,０００細胞／ｍＬに希釈し、５０μＬ／ウェルを９６ウェルの平底細胞培養プレート（Ｇｅｎｅｓｅｅ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社；２５－１０９）に播種した。抗ＬＲＲＣ１５　ｐＨ操

作抗体バリアント、出発ＡＢＰＣ抗体、対照ＩｇＧ１アイソタイプ対照（ＢＰＯ２９７、Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）、およびビヒクル対照を、ネイティブ培養培地中で希釈し、次いで３×モル比のＺｅｎｏｎ　ｐＨｒｏｄｏ　ｉＦＬヒトＩｇＧ標識試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社；Ｚ２５６１１）と１:１で混合した。混合物を室温で２０分間インキュベートし、続いて最終用量１００μＬに細胞を１:１で添加した。細胞、抗ＬＲＲＣ１５抗体バリアント、およびＺｅｎｏｎ　ｐＨｒｏｄｏ　ｉＦＬヒトＩｇＧ標識試薬の混合物を、３７℃、５％ＣＯ２で２４時間インキュベートした。インキュベーション後、１００μＬの氷冷フローサイトメトリー（Ｆｃ）緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７.４+２ｍＭエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）+２％（ｖ／ｖ）ＨＩ　ＦＢＳ）を各ウェルに加える。次いで細胞を４℃、２０００ｒｐｍで２分間スピンダウンし、２００μＬの氷冷ＦＣ緩衝液で洗浄し、１００μＬの氷冷ＦＣ緩衝液中に再懸濁した。ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６フローサイトメーターを使用して、平均緑色蛍光強度を検出した。Ｆｌｏｗｊｏ分析ソフトウェアを使用してデータを分析した。ｐＨｒｏｄｏ　greenはｐＨ感受性の色素であり、エンドソームおよびリソソームの低ｐＨ環境中で蛍光を発する。それゆえこれを使用して、抗体の細胞内取り込みおよびエンドリソソーム送達を定量化することができる。２５ｎＭでのＵ－８７　ＭＧ（ＬＲＲＣ１５+）細胞における抗ＬＲＲＣ１５出発ＡＢＰＣおよびバリアントの細胞内取り込みならびにエンドリソソーム送達を、ｐＨｒｏｄｏ緑色平均蛍光強度により測定し、図４１に示す。いくつかのｐＨ操作抗ＬＲＲＣ１５抗体バリアントは、対応する出発ＡＢＰＣ抗体と比較して平均蛍光強度の増加を示した。このことから、増加した蛍光、またはＩｇＧ１アイソタイプ対照と比較した増加した蛍光により示されるように、低ｐＨでの解離の増加により、取り込みとエンドリソソーム送達の強化がもたらされることが実証される。エンドリソソーム送達の増加は、以下の比率として各バーの最上部の各ｐＨ操作抗ＬＲＲＣ１５抗体バリアントに対して定量化されている：バリアントの平均蛍光強度から、ＩｇＧ対照の平均蛍光強度を差し引き、次いでバリアントの対応する出発ＡＢＰＣの平均蛍光強度からＩｇＧ対照の平均蛍光強度を差し引いたものですべてを割る。例えば、ｓａｍｒｏｔａｍａｂの抗体バリアントであるＭＹＴ０９７１、ＭＹＴ０９８３、ＭＹＴ０９９７およびＭＹＴ２７３７は、ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　（ＭＹＴ０９６３）と比較して取り込みとエンドリソソーム送達の増加を示した。例えば、ｈｕ１３９.１０の抗体バリアントであるＭＹＴ３３１０、ＭＹＴ３３１５およびＭＹＴ３３２２は、ｈｕ１３９.１０（ＭＹＴ３２５２）と比較して取り込みとエンドリソソーム送達の増加を示した。例えば、ｈｕＡＤ２０８.４.１の抗体バリアントであるＭＹＴ３３３６、ＭＹＴ３３７０、ＭＹＴ３３７６およびＭＹＴ３３８１は、ｈｕＡＤ２０８.４.１（ＭＹＴ３３２５）と比較して取り込みとエンドリソソーム送達の増加を示した。例えば、ｈｕＡＤ２０８.１２.１の抗体バリアントであるＭＹＴ４０９５、ＭＹＴ４０９９、ＭＹＴ４１１５、ＭＹＴ４１３３、ＭＹＴ４１３７、ＭＹＴ４１４０およびＭＹＴ４１５５は、ｈｕＡＤ２０８.１２.１（ＭＹＴ３１７９）と比較して取り込みとエンドリソソーム送達の増加を示した。

【０４８５】

さらなる分析のために、かかるｐＨ操作された抗ＭＥＴ抗体バリアントであって、それらの出発ＡＢＰＣ抗体と比較して平均蛍光強度が増加したものを選択した。

【０４８６】

実施例２４．抗ＬＲＲＣ１５　ｍＡｂの熱安定性

タンパク質融解温度（Ｔｍ）を、示差走査蛍光光度法（ＤＳＦ）を使用して測定した。タンパク質は加熱により折り畳まれていない状態になるため、ＤＳＦは、ｍｏｌｅｃｕｌｅ　Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社　カタログ番号Ｓ６６５０）からの蛍光シグナルを測定することにより、タンパク質のアンフォールディングを可視化する。タンパク質が折りたたまれていない状態であるとき、より多くの親水性領域が、Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅ色素に曝露されるため、色素が順に親水性領域に結合し、シグナルが増加する。タンパク質のＴｍは、アンフォールディングへの移行の最大半数値として計算され、Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅシグナルの第一の派生物をプロットし、こ

の派生物のプロットの局所最大量を見つけることによって可視化することができる。１ＸＰＢＳ、ｐＨ７.４中の２０μＬのタンパク質サンプルを、５μＬの２５Ｘ　Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅマスターミックスと混合し、最終濃度の５Ｘ　Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅを得た。サンプルを、９６ウェルＰＣＲプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社カタログ番号ＡＢ－２４００／Ｗ）に添加し、光学カバー（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社　カタログ番号４３６０９５４）で密閉した。ＰＣＲプレートをリアルタイムＰＣＲ装置（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社　Ｑｕａｎｔ　Ｓｔｕｄｉｏ　３）に挿入し、プレート温度を２５℃で３分間安定させ、その後、０.２℃の増分で９５℃に上昇させ、１秒間安定させ、その後にＳｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅシグナルを測定した。実施例９からの選択抗ＬＲＲＣ１５出発ＡＢＰＣおよびバリアントの融解温度（Ｔｍ）値を、図４２に示す。このバリアントは、出発ＡＢＰＣと同様の融解温度値を示し、ｐＨ操作によって作成されたバリアントは、対応する出発ＡＢＰＣと比較して、機能的に適切な熱安定性を保持し得ることが確認された。対応する出発ＡＢＰＣ（例えば、ｓａｍｒｏｔａｍａｂ）の融解温度から１０℃を引いた温度以上の融解温度を有するバリアントを、さらなる解析のために選択した。

【０４８７】

本明細書における発見は、例えばＣＬＥＣ１２ａ等の他の抗原、および二種の他の標的に対する類似の操作とは対照的であるものであり、標的当たり複数のバリアントが、低ｐＨでの解離の強化を示したが、これらのバリアント（ＣＬＥＣ１２ａおよび二種の他の標的に特異的に結合した）がもつ良好なｐＨ依存的な結合特性であるにもかかわらず、対応する出発ＡＢＰＣ（例えば、出発抗体）と比較して、細胞内取り込みおよびエンドリソソーム送達においては、１０％未満の増加であった。これらのバリアント（ＣＬＥＣ１２ａおよび二種の他の標的に特異的に結合した）も、対応する出発ＡＢＰＣ（例えば、開始抗体）と類似の生物物理学的特徴（例えば、抗体発現、熱安定性、ｐＨ７.４での親和性など）を有していることから、被験バリアントの生物物理学的特性に特異的ではなかったことが確認される（すなわち、当該生物物理学的特性は、ｐＨ５.４での解離の強化とは無関係であった）。

【０４８８】

実施例２５．ｐＨ操作された抗体の選択的な結合親和性の改善

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作された抗体の親和性の測定は、ＬＲＲＣ１５発現の範囲を有する細胞株、ＳＡＯＳ－２、Ｕ１１８－ＭＧ、Ｇ－２９２上のＦＡＣＳ分析によって実施される。本試験のために選択した細胞株は、市販の供給源から取得し、製造業者が推奨する条件を使用して培養する。すべての細胞株は、受領してすぐに培養し、親和性実験で使用するために同様の継代数で増殖して凍結保存する。簡潔に述べると、１００μＬの培地中、１ウェル当たり、ＬＲＲＣ１５を発現する１.０Ｘ１０^５個の細胞を、９６ウェルプレートに播種する。これら細胞を、ｐＨ７.４で、２００μＬのＦＡＣＳ緩衝液（３％ウシ胎児血清含有１×ＰＢＳ）で二回洗浄する。精製されたタンパク質サンプルを、１００ｎＭ～１ｐＭの用量漸増でｐＨ７.４でＦＡＣＳ緩衝液に希釈し、細胞に添加して、氷上で２時間結合させる。一次抗体とのインキュベーション後、細胞を先述のとおり二回洗浄し、次いで１００μＬの二次ヤギ抗ヒトＡＦ４８８（ＩｇＧクロス吸着ポリクローナル二次抗体）を、1:２００で希釈して、ＦＡＣＳ緩衝液ｐＨ７.４中に加え、氷上で１時間インキュベートする。プレートを二回洗浄する。フローサイトメーター（Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）で結合（Ｂｉｎｄｉｎｇ）を読み取る。結合は、二次のみと比較した、ＦＬｌシグナル（平均蛍光強度として）のシフトとして観察される。

【０４８９】

高レベルのＬＲＲＣ１５を発現するＳＡＯＳ－２細胞、およびより低いレベルのＬＲＲＣ１５を発現するＧ－２９２細胞（例えば、ＳＡＯＳ－２細胞よりも低いレベル）に結合する親抗体は、類似の親和性を示した。ＬＲＲＣ１５に特異的な選択されたｐＨ操作された抗体は、より低いＬＲＲＣ１５発現である標的細胞であるＧ－２９２細胞に対するよりも

、より高いＬＲＲＣ１５発現レベルである標的細胞のＳＡＯＳ－２に対してより強く結合する。したがって、ｐＨ操作された抗体構築物は、親化合物とアビディティの点で区別され得、このことは、ＬＲＲＣ１５過剰発現悪性腫瘍の治療において高発現する標的細胞に対する選択性が増加するように翻訳され、選択された抗体に対する正常な組織への結合が低減されることが期待され得る。

【０４９０】

実施例２６．非担がん動物における、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照ＡＤＣと比較した、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの半減期の増加

【０４９１】

本明細書に記載のＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣの別の態様は、非担がん動物においてＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣと比較して、血清半減期の増加を促進する能力であり得る。これら特性を実証するために、カニクイザルにおける一連の動物試験を、当技術分野で公知の方法（例えば、Ｇｕｐｔａ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１６），ｍＡｂｓ，８：５，９９１－９９７）を使用して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣを使用して実施する。メスのサル（被験物質当たり３匹）を、伏在静脈注射により、２～５ｍｇ／ｋｇの用量で、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣ、またはＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣのいずれかをボーラス投与する。あるいは、いくつかの異なる投与量のＬＲＲＣ１５結合タンパク質を、数匹のサルの群にわたり投与する。血液サンプルは、投与前、投与後の１５分、１２時間、２日、３日、４日、７日、１０日、１４日、１７日、２１日、および２８日後の時点で、末梢静脈または大腿静脈から採取する。血液サンプルを、当技術分野で公知の方法（例えば、ＥＬＩＳＡ）を使用して、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣ、またはＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣのいずれかの存在について分析する。

【０４９２】

ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣおよびＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣの抗体濃度を、時間の関数としてプロットする。データの分析により、ＬＲＲＣ１５に特異的なｐＨ操作されたＡＤＣは、ＬＲＲＣ１５に特異的な対照抗体ＡＤＣと比較して有意に長い血清半減期を有し、それによって向上した血清安定性および曝露プロファイルを実証していることが観察され得る。

【０４９３】

その他の実施形態

本発明を、その詳細な説明とともに説明してきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を例示すること意図しており、および本発明の範囲を限定することを意図していないことが理解されるべきである。その他の態様、利点、および変形は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【０４９４】

配列の付録

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧの重鎖（配列番号１）

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧの軽鎖（配列番号２）

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖ＣＤＲ１（配列番号３）

GYKFSSYWIE

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖ＣＤＲ２（配列番号４）

EILPGSDTTNYNEKFKD

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの重鎖ＣＤＲ３（配列番号５）

ARDRGNYRAWFGY
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖ＣＤＲ１（配列番号６）
RASQDISNYLN
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖ＣＤＲ２（配列番号７）
YTSRLHS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂの軽鎖ＣＤＲ３（配列番号８）
QQGEALPWT
＞成熟ヒトＬＲＲＣ１５（配列番号９）
MPLKHYLLLLVGCQAWGAGLAYHGCPSECTCSRASQVECTGARIVAVPTPLPWNA
MSLQILNTHITELNESPFLNISALIALRIEKNELSRITPGAFRNLGSLRYLSLANNKLQ
VLPIGLFQGLDSLESLLLSSNQLLQIQPAHFSQCSNLKELQLHGNHLEYIPDGAFDHL
VGLTKLNLGKNSLTHISPRVFQHLGNLQVLRLYENRLTDIPMGTFDGLVNLQELALQ
QNQIGLLSPGLFHNNHNLQRLYLSNNHISQLPPSVFMQLPQLNRLTLFGNSLKELSP
GIFGPMPNLRELWLYDNHISSLPDNVFSNLRQLQVLILSRNQISFISPGAFNGLTELR
ELSLHTNALQDLDGNVFRMLANLQNISLQNNRLRQLPGNIFANVNGLMAIQLQNNQ
LENLPLGIFDHLGKLCELRLYDNPWRCDSDILPLRNWLLLNQPRLGTDTVPVCFSPA
NVRGQSLIIINVNVAVPSVHVPEVPSYPETPWYPDTPSYPDTTSVSSTTELTSPVEDY
TDLTTIQVTDDRSVWGMTQAQSGLAIAAIVIGIVALACSLAACVGCCCCKKRSQAVL
MQMKAPNEC
＞成熟ヒトＬＲＲＣ１５をコードするｃＤＮＡ（配列番号１０）
ATGCCACTGAAGCATTATCTCCTTTTGCTGGTGGGCTGCCAAGCCTGGGGTGCAGG
GTTGGCCTACCATGGCTGCCCTAGCGAGTGTACCTGCTCCAGGGCCTCCCAGGTGG
AGTGCACCGGGGCACGCATTGTGGCAGTGCCCACCCCTCTGCCCTGGAACGCCATG
AGCCTGCAGATCCTCAACACGCACATCACTGAACTCAATGAGTCCCCGTTCCTCAA
TATCTCAGCCCTCATCGCCCTGAGGATTGAGAAGAATGAGCTGTCGCGCATCACGC
CTGGGGCCTTCCGAAACCTGGGCTCGCTGCGCTATCTCAGCCTCGCCAACAACAAG
CTGCAGGTTCTGCCCATCGGCCTCTTCCAGGGCCTGGACAGCCTCGAGTCTCTCCTT
CTGTCCAGTAACCAGCTGTTGCAGATCCAGCCGGCCCACTTCTCCCAGTGCAGCAA
CCTCAAGGAGCTGCAGTTGCACGGCAACCACCTGGAATACATCCCTGACGGAGCCT
TCGACCACCTGGTAGGACTCACGAAGCTCAATCTGGGCAAGAATAGCCTCACCCAC
ATCTCACCCAGGGTCTTCCAGCACCTGGGCAACCTCCAGGTCCTCCGGCTGTATGA
GAACAGGCTCACGGATATCCCCATGGGCACTTTTGATGGGCTTGTTAACCTGCAGG
AACTGGCTCTGCAGCAGAACCAGATTGGACTGCTCTCCCCTGGTCTCTTCCACAAC
AACCACAACCTCCAGAGACTCTACCTGTCCAACAACCACATCTCCCAGCTGCCACC
CAGCGTCTTCATGCAGCTGCCCCAGCTCAACCGTCTTACTCTCTTTGGGAATTCCCT
GAAGGAGCTCTCTCCGGGGATCTTCGGGCCCATGCCCAACCTGCGGGAGCTTTGGC
TCTATGACAACCACATCTCTTCTCTACCCGACAATGTCTTCAGCAACCTCCGCCAGT
TGCAGGTCCTGATTCTTAGCCGCAATCAGATCAGCTTCATCTCCCCGGGTGCCTTC
AACGGGCTAACGGAGCTTCGGGAGCTGTCCCTCCACACCAACGCACTGCAGGACCT
GGACGGGAACGTCTTCCGCATGTTGGCCAACCTGCAGAACATCTCCCTGCAGAACA
ACCGCCTCAGACAGCTCCCAGGGAATATCTTCGCCAACGTCAATGGCCTCATGGCC
ATCCAGCTGCAGAACAACCAGCTGGAGAACTTGCCCCTCGGCATCTTCGATCACCT
GGGGAAACTGTGTGAGCTGCGGCTGTATGACAATCCCTGGAGGTGTGACTCAGACA
TCCTTCCGCTCCGCAACTGGCTCCTGCTCAACCAGCCTAGGTTAGGGACGGACACT
GTACCTGTGTGTTTCAGCCCAGCCAATGTCCGAGGCCAGTCCCTCATTATCATCAA
TGTCAACGTTGCTGTTCCAAGCGTCCATGTCCCCGAGGTGCCTAGTTACCCAGAAA
CACCATGGTACCCAGACACACCCAGTTACCCTGACACCACATCCGTCTCTTCTACC
ACTGAGCTAACCAGCCCTGTGGAAGACTACACTGATCTGACTACCATTCAGGTCAC
TGATGACCGCAGCGTTTGGGGCATGACCCAGGCCCAGAGCGGGCTGGCCATTGCCG
CCATTGTAATTGGCATTGTCGCCCTGGCCTGCTCCCTGGCTGCCTGCGTCGGCTGTT

GCTGCTGCAAGAAGAGGAGCCAAGCTGTCCTGATGCAGATGAAGGCACCCAATGAG
TGT

＞ＬＲＲＣ１５の細胞外ドメイン（配列番号１１）

YHGCPSECTCSRASQVECTGARIVAVPTPLPWNAMSLQILNTHITELNESPFLNISAL
IALRIEKNELSRITPGAFRNLGSLRYLSLANNKLQVLPIGLFQGLDSLESLLLSSNQLL
QIQPAHFSQCSNLKELQLHGNHLEYIPDGAFDHLVGLTKLNLGKNSLTHISPRVFQH
LGNLQVLRLYENRLTDIPMGTFDGLVNLQELALQQNQIGLLSPGLFHNNHNLQRLY
LSNNHISQLPPSVFMQLPQLNRLTLFGNSLKELSPGIFGPMPNLRELWLYDNHISSL
PDNVFSNLRQLQVLILSRNQISFISPGAFNGLTELRELSLHTNALQDLDGNVFRMLA
NLQNISLQNNRLRQLPGNIFANVNGLMAIQLQNNQLENLPLGIFDHLGKLCELRLYD
NPWRCDSDILPLRNWLLLNQPRLGTDTVPVCFSPANVRGQSLIIINVNVAVPSVHVP
EVPSYPETPWYPDTPSYPDTTSVSSTTELTSPVEDYTDLTTIQVTDDRSVWGMTQA
QSG

＞ＬＲＲＣ１５の細胞外ドメインをコードするｃＤＮＡ（配列番号１２）

TACCATGGCTGCCCTAGCGAGTGTACCTGCTCCAGGGCCTCCCAGGTGGAGTGCAC
CGGGGCACGCATTGTGGCAGTGCCCACCCCTCTGCCCTGGAACGCCATGAGCCTGC
AGATCCTCAACACGCACATCACTGAACTCAATGAGTCCCCGTTCCTCAATATCTCA
GCCCTCATCGCCCTGAGGATTGAGAAGAATGAGCTGTCGCGCATCACGCCTGGGGC
CTTCCGAAACCTGGGCTCGCTGCGCTATCTCAGCCTCGCCAACAACAAGCTGCAGG
TTCTGCCCATCGGCCTCTTCCAGGGCCTGGACAGCCTCGAGTCTCTCCTTCTGTCCA
GTAACCAGCTGTTGCAGATCCAGCCGGCCCACTTCTCCCAGTGCAGCAACCTCAAG
GAGCTGCAGTTGCACGGCAACCACCTGGAATACATCCCTGACGGAGCCTTCGACCA
CCTGGTAGGACTCACGAAGCTCAATCTGGGCAAGAATAGCCTCACCCACATCTCAC
CCAGGGTCTTCCAGCACCTGGGCAACCTCCAGGTCCTCCGGCTGTATGAGAACAGG
CTCACGGATATCCCCATGGGCACTTTTGATGGGCTTGTTAACCTGCAGGAACTGGC
TCTGCAGCAGAACCAGATTGGACTGCTCTCCCCTGGTCTCTTCCACAACAACCACA
ACCTCCAGAGACTCTACCTGTCCAACAACCACATCTCCCAGCTGCCACCCAGCGTC
TTCATGCAGCTGCCCCAGCTCAACCGTCTTACTCTCTTTGGGAATTCCCTGAAGGA
GCTCTCTCCGGGGATCTTCGGGCCCATGCCCAACCTGCGGGAGCTTTGGCTCTATG
ACAACCACATCTCTTCTCTACCCGACAATGTCTTCAGCAACCTCCGCCAGTTGCAG
GTCCTGATTCTTAGCCGCAATCAGATCAGCTTCATCTCCCCGGGTGCCTTCAACGG
GCTAACGGAGCTTCGGGAGCTGTCCCTCCACACCAACGCACTGCAGGACCTGGACG
GGAACGTCTTCCGCATGTTGGCCAACCTGCAGAACATCTCCCTGCAGAACAACCGC
CTCAGACAGCTCCCAGGGAATATCTTCGCCAACGTCAATGGCCTCATGGCCATCCA
GCTGCAGAACAACCAGCTGGAGAACTTGCCCCTCGGCATCTTCGATCACCTGGGGA
AACTGTGTGAGCTGCGGCTGTATGACAATCCCTGGAGGTGTGACTCAGACATCCTT
CCGCTCCGCAACTGGCTCCTGCTCAACCAGCCTAGGTTAGGGACGGACACTGTACC
TGTGTGTTTCAGCCCAGCCAATGTCCGAGGCCAGTCCCTCATTATCATCAATGTCA
ACGTTGCTGTTCCAAGCGTCCATGTCCCCGAGGTGCCTAGTTACCCAGAAACACCA
TGGTACCCAGACACACCCAGTTACCCTGACACCACATCCGTCTCTTCTACCACTGA
GCTAACCAGCCCTGTGGAAGACTACACTGATCTGACTACCATTCAGGTCACTGATG
ACCGCAGCGTTTGGGGCATGACCCAGGCCCAGAGCGGG

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖（配列番号１３）

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASHYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖（配列番号１４）

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT

TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖（配列番号１５）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYHFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖（配列番号１６）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKHSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の重鎖（配列番号１７）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFHSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の重鎖（配列番号１８）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSHYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の重鎖（配列番号１９）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSHWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の重鎖（配列番号２０）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYHIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の重鎖（配列番号２１）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の重鎖（配列番号２２）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIHWVKQAPGQGLEWIGEILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の重鎖（配列番号２３）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGHILPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の重鎖（配列番号２４）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEHLPGSD

TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の重鎖（配列番号２５）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEIHPGSD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の重鎖（配列番号２６）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILHGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の重鎖（配列番号２７）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPHSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の重鎖（配列番号２８）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGHD
TTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の重鎖（配列番号２９）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSHT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の重鎖（配列番号３０）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDH
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の重鎖（配列番号３１）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
HNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の重鎖（配列番号３２）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
THYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の重鎖（配列番号３３）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNHNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の重鎖（配列番号３４）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT

TNYHEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の重鎖（配列番号３５）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNHKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の重鎖（配列番号３６）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEHFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の重鎖（配列番号３７）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKHKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の重鎖（配列番号３８）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFHDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の重鎖（配列番号３９）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKHRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の重鎖（配列番号４０）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の重鎖（配列番号４１）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAHDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の重鎖（配列番号４２）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３１の重鎖（配列番号４３）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３２の重鎖（配列番号４４）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT

TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRHNYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３３の重鎖（配列番号４５）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGHYRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３４の重鎖（配列番号４６）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３５の重鎖（配列番号４７）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYHAWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３６の重鎖（配列番号４８）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRHWFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３７の重鎖（配列番号４９）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAHFGYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３８の重鎖（配列番号５０）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWHGYWGQ
GTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３９の重鎖（配列番号５１）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFHYWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４０の重鎖（配列番号５２）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGHWGQG
TLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖（配列番号５３）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖（配列番号５４）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRHSQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖（配列番号５５）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＨＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖（配列番号５６）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＨＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖（配列番号５７）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＨＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖（配列番号５８）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＨＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖（配列番号５９）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＨＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖（配列番号６０）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＨＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖（配列番号６１）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＨＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖（配列番号６２）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＨＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の軽鎖（配列番号６３）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＨＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の軽鎖（配列番号６４）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の軽鎖（配列番号６５）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＨＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の軽鎖（配列番号６６）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＧＡＶＫＦＬＩＹＹＴＨＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＧＥＡＬＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の軽鎖（配列番号６７）

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSHLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の軽鎖（配列番号６８）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRHHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の軽鎖（配列番号６９）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の軽鎖（配列番号７０）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHHG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の軽鎖（配列番号７１）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCHQGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の軽鎖（配列番号７２）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHGEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の軽鎖（配列番号７３）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQHEALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の軽鎖（配列番号７４）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGHALPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の軽鎖（配列番号７５）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEHLPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の軽鎖（配列番号７６）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEAHPWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の軽鎖（配列番号７７）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALHWTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の軽鎖（配列番号７８）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPHTFGGGTKVEIK
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の軽鎖（配列番号７９）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWHFGGGTKVEIK

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖の組み合わせ（配列番号８０）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖の組み合わせ（配列番号８１）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖の組み合わせ（配列番号８２）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖の組み合わせ（配列番号８３）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧの重鎖（配列番号８４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧの軽鎖（配列番号８５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０の重鎖ＣＤＲ１（配列番号８６）
GFSLTSYGVH
＞ｈｕ１３９.１０の重鎖ＣＤＲ２（配列番号８７）
VIWAGGSTNYNSALMS
＞ｈｕ１３９.１０の重鎖ＣＤＲ３（配列番号８８）
ATHMITEDYYGMDY
＞ｈｕ１３９.１０の軽鎖ＣＤＲ１（配列番号８９）
KSQSLLSLRNSRTRKNYLa
＞ｈｕ１３９.１０の軽鎖ＣＤＲ２（配列番号９０）
WASTRES
＞ｈｕ１３９.１０の軽鎖ＣＤＲ３（配列番号９１）
KQSYNLPT
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖（配列番号９２）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSHFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖（配列番号９３）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGHSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖（配列番号９

４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFHLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖（配列番号９
５）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSHTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の重鎖（配列番号９
６）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLHSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の重鎖（配列番号９
７）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTHYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の重鎖（配列番号９
８）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSHGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の重鎖（配列番号９
９）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYHVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の重鎖（配列番号１
００）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGHHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の重鎖（配列番号
１０１）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVAWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の重鎖（配列番号
１０２）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGHIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の重鎖（配列番号
１０３）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVHWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の重鎖（配列番号

１０４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIHAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の重鎖（配列番号
１０５）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWHGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の重鎖（配列番号
１０６）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAHGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の重鎖（配列番号
１０７）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGHS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の重鎖（配列番号
１０８）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGH
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の重鎖（配列番号
１０９）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
HNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の重鎖（配列番号
１１０）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
THYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の重鎖（配列番号
１１１）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNHNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の重鎖（配列番号
１１２）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYHSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の重鎖（配列番号
１１３）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNHALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の重鎖（配列番号

１１４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSHLMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の重鎖（配列番号
１１５）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSAHMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の重鎖（配列番号
１１６）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALHSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の重鎖（配列番号
１１７）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMHRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の重鎖（配列番号
１１８）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCHTHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の重鎖（配列番号
１１９）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCAHHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の重鎖（配列番号
１２０）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の重鎖（配列番号
１２１）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHHITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３１の重鎖（配列番号
１２２）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMHTEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３２の重鎖（配列番号
１２３）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMIHEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３３の重鎖（配列番号

１２４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITHDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３４の重鎖（配列番号
１２５）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEHYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３５の重鎖（配列番号
１２６）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDHYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３６の重鎖（配列番号
１２７）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYHGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３７の重鎖（配列番号
１２８）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYHMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３８の重鎖（配列番号
１２９）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGHDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３９の重鎖（配列番号
１３０）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMHYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４０の重鎖（配列番号
１３１）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDHWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖（配列番号１
３２）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCHSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖（配列番号１
３３）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKHSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW
ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖（配列番号１
３４）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSHQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW

ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖（配列番号１３５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSHSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖（配列番号１３６）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQHLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW
ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖（配列番号１３７）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSHLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖（配列番号１３８）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖（配列番号１３９）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖（配列番号１４０）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNHRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW
ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖（配列番号１４１）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSHTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の軽鎖（配列番号１４２）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRHRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の軽鎖（配列番号１４３）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTHKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の軽鎖（配列番号１４４）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRHNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の軽鎖（配列番号１４５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKHYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の軽鎖（配列番号１４６）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNHLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の軽鎖（配列番号

１４７）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYHAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の軽鎖（配列番号
１４８）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の軽鎖（配列番号
１４９）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の軽鎖（配列番号
１５０）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWH
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の軽鎖（配列番号
１５１）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
HTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の軽鎖（配列番号
１５２）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
SHRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の軽鎖（配列番号
１５３）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STHESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の軽鎖（配列番号
１５４）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の軽鎖（配列番号
１５５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の軽鎖（配列番号
１５６）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の軽鎖（配列番号
１５７）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKHSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の軽鎖（配列番号
１５８）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQHYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の軽鎖（配列番号
１５９）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA

STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSHNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の軽鎖（配列番号１６０）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYHLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の軽鎖（配列番号１６１）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３１の軽鎖（配列番号１６２）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLHTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３２の軽鎖（配列番号１６３）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPHFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖の組み合わせ（配列番号１６４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGH
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖の組み合わせ（配列番号１６５）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGH
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDHYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖の組み合わせ（配列番号１６６）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDHYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖の組み合わせ（配列番号１６７）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGH
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDHYGMDYWG
QGTTVTVSS
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖の組み合わせ（配列番号１６８）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖の組み合わせ（配列番号１６９）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖の組み合わせ（配列番号１７０）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖の組み合わせ

（配列番号１７１）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖の組み合わせ
（配列番号１７２）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖の組み合わせ
（配列番号１７３）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖の組み合わせ
（配列番号１７４）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖の組み合わせ
（配列番号１７５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖の組み合わせ
（配列番号１７６）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖の組み合わせ（配列番号１７７）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHA
STRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧの重鎖（配列番号１７８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧの軽鎖（配列番号１７９）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖ＣＤＲ１（配列番号１８０）
KASGFTFTDYYIH
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖ＣＤＲ２（配列番号１８１）
LVYPYIGGTNYNQKFKG
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の重鎖ＣＤＲ３（配列番号１８２）
ARGDNKYDAMDY
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖ＣＤＲ１（配列番号１８３）
RASQSVSTSSYSYMH
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖ＣＤＲ２（配列番号１８４）
YASSLES
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１の軽鎖ＣＤＲ３（配列番号１８５）
EQSWEIRT
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖（配列番号１８６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCHASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG

TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖（配列番号１８７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKHSGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖（配列番号１８８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAHGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖（配列番号１８９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASHFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の重鎖（配列番号１９０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の重鎖（配列番号１９１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFHFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の重鎖（配列番号１９２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTHTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の重鎖（配列番号１９３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFHDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の重鎖（配列番号１９４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTHYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の重鎖（配列番号１９５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDHYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の重鎖（配列番号１９６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG

TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の重鎖（配列番号１９７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYHHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の重鎖（配列番号１９８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIAWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の重鎖（配列番号１９９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGHVYPYIG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の重鎖（配列番号２００）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLHYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の重鎖（配列番号２０１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVHPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の重鎖（配列番号２０２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYHYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の重鎖（配列番号２０３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPHIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の重鎖（配列番号２０４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYHG
GTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQ
GTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の重鎖（配列番号２０５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIHG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の重鎖（配列番号２０６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGH
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG

TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の重鎖（配列番号２０７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
HNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の重鎖（配列番号２０８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
THYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の重鎖（配列番号２０９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNHNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の重鎖（配列番号２１０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYHQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の重鎖（配列番号２１１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNHKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の重鎖（配列番号２１２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQHFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の重鎖（配列番号２１３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKHKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の重鎖（配列番号２１４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFHGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の重鎖（配列番号２１５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKHKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３１の重鎖（配列番号２１６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCHRGDNKYDAMDYWGQG

TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３２の重鎖（配列番号２１７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCAHGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３３の重鎖（配列番号２１８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARHDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３４の重鎖（配列番号２１９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGHNKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３５の重鎖（配列番号２２０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDHKYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３６の重鎖（配列番号２２１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNHYDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３７の重鎖（配列番号２２２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３８の重鎖（配列番号２２３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYHAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３９の重鎖（配列番号２２４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDHMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４０の重鎖（配列番号２２５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAHDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４１の重鎖（配列番号２２６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMHYWGQG

TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４２の重鎖（配列番号２２７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDHWGQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖（配列番号２２８）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCHASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖（配列番号２２９）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖（配列番号２３０）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖（配列番号２３１）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASHSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖（配列番号２３２）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQHVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖（配列番号２３３）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSHSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖（配列番号２３４）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVHTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖（配列番号２３５）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖（配列番号２３６）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTHSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖（配列番号２３７）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSHYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の軽鎖（配列番号２３８）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSHSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の軽鎖（配列番号２３９）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYHYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の軽鎖（配列番号２４０）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の軽鎖（配列番号２４１）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYHHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の軽鎖（配列番号２４２）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMAWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の軽鎖（配列番号２４３）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKHASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の軽鎖（配列番号２４４）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYHSSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の軽鎖（配列番号２４５）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYAHSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の軽鎖（配列番号２４６）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASHLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の軽鎖（配列番号２４７）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSHESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の軽鎖（配列番号２４８）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の軽鎖（配列番号２４９）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLEHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の軽鎖（配列番号２５０）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.４.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の軽鎖（配列番号２５１）

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEHSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の軽鎖（配列番号２５２）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQHWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の軽鎖（配列番号２５３）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSHEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の軽鎖（配列番号２５４）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWHIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の軽鎖（配列番号２５５）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEHRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の軽鎖（配列番号２５６）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIHTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の軽鎖（配列番号２５７）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRHFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖の組み合わせ（配列番号２５８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAMDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖の組み合わせ（配列番号２５９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAHDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖の組み合わせ（配列番号２６０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAHDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖の組み合わせ（配列番号２６１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAHDYWGQG
TTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６２）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６３）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６４）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６５）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６６）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６７）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６８）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖の組み合わせ（配列番号２６９）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖の組み合わせ（配列番号２７０）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖の組み合わせ（配列番号２７１）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１　ＩｇＧの重鎖（配列番号２７２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１　ＩｇＧの軽鎖（配列番号２７３）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１の重鎖ＣＤＲ１（配列番号２７４）
KASGYTFTNYWMH
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１の重鎖ＣＤＲ２（配列番号２７５）
MIHPNSGSTKHNEKFRG
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１の重鎖ＣＤＲ３（配列番号２７６）
ARSDFGNYRWYFDV
＞ｈｕＡＤ２０８．１２．１の軽鎖ＣＤＲ１（配列番号２７７）

RASQSSSNNLH
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖ＣＤＲ２（配列番号２７８）
YVSQSIS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１の軽鎖ＣＤＲ３（配列番号２７９）
QQSNSWFT
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の重鎖（配列番号２８０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCHASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の重鎖（配列番号２８１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKHSGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の重鎖（配列番号２８２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAHGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の重鎖（配列番号２８３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASHYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の重鎖（配列番号２８４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の重鎖（配列番号２８５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYHFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の重鎖（配列番号２８６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTHTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の重鎖（配列番号２８７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFHNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の重鎖（配列番号２８８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTHYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS

＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の重鎖（配列番号２８９）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＨＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の重鎖（配列番号２９０）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＨＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の重鎖（配列番号２９１）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＨＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の重鎖（配列番号２９２）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＡＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の重鎖（配列番号２９３）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＨＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の重鎖（配列番号２９４）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＨＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の重鎖（配列番号２９５）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＡＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の重鎖（配列番号２９６）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＨＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の重鎖（配列番号２９７）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＨＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の重鎖（配列番号２９８）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＨ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の重鎖（配列番号２９９）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＨＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の重鎖（配列番号３００）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＨＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の重鎖（配列番号３０１）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＨＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の重鎖（配列番号３０２）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＨＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の重鎖（配列番号３０３）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＡＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の重鎖（配列番号３０４）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＨＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の重鎖（配列番号３０５）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＨＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の重鎖（配列番号３０６）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＨＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２８の重鎖（配列番号３０７）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＨＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２９の重鎖（配列番号３０８）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳ
ＧＳＴＫＨＮＥＫＦＨＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３０の重鎖（配列番号３０９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRHKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３１の重鎖（配列番号３１０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCHRSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３２の重鎖（配列番号３１１）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCAHSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３３の重鎖（配列番号３１２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３４の重鎖（配列番号３１３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３５の重鎖（配列番号３１４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDHGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３６の重鎖（配列番号３１５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFHNYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３７の重鎖（配列番号３１６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGHYRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３８の重鎖（配列番号３１７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNHRWYFDVW
GQGTTVTVSS
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３９の重鎖（配列番号３１８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYHWYFDVW
GQGTTVTVSS

＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４０の重鎖（配列番号３１９）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＨＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４１の重鎖（配列番号３２０）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＨＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４２の重鎖（配列番号３２１）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＨＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４３の重鎖（配列番号３２２）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＨＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４４の重鎖（配列番号３２３）
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＷＭＨＷＶＫＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＭＩＨＰＮＳＧＳＴＫＨＮＥＫＦＲＧＫＡＴＬＴＶＤＥＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＦＧＮＹＲＷＹＦＤＨＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１の軽鎖（配列番号３２４）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＨＡＳＱＳＳＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２の軽鎖（配列番号３２５）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＨＳＱＳＳＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃３の軽鎖（配列番号３２６）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＨＱＳＳＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃４の軽鎖（配列番号３２７）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＨＳＳＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃５の軽鎖（配列番号３２８）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＨＳＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃６の軽鎖（配列番号３２９）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＨＳＮＮＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＶＬＩＫＹＶＳＱＳＩＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＦＣＱＱＳＮＳＷＰＦＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃７の軽鎖（配列

番号３３０）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSHNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃８の軽鎖（配列番号３３１）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSHNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃９の軽鎖（配列番号３３２）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNHLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１０の軽鎖（配列番号３３３）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNHHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１１の軽鎖（配列番号３３４）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLAWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１２の軽鎖（配列番号３３５）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKHVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１３の軽鎖（配列番号３３６）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYHSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１４の軽鎖（配列番号３３７）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVHQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１５の軽鎖（配列番号３３８）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSHSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１６の軽鎖（配列番号３３９）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQHISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１７の軽鎖（配列番号３４０）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSHSGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１８の軽鎖（配列番号３４１）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSIHGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃１９の軽鎖（配列番号３４２）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI

PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCHQSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２０の軽鎖（配列番号３４３）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQHSNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２１の軽鎖（配列番号３４４）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQHNSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２２の軽鎖（配列番号３４５）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSHSWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２３の軽鎖（配列番号３４６）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNHWPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２４の軽鎖（配列番号３４７）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSHPFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２５の軽鎖（配列番号３４８）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWHFTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２６の軽鎖（配列番号３４９）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPHTFGQGTKLEIK
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧヒスチジンスキャニングバリアント＃２７の軽鎖（配列番号３５０）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFHFGQGTKLEIK
＞重鎖定常ドメイン（配列番号３５１）
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞重鎖定常ドメイン（配列番号３５２）
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞軽鎖定常ドメイン（配列番号３５３）
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**

＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３５４）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３５５）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃの重鎖（配列番号３５６）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３５７）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＹＴＥの重鎖（配列番号３５８）
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDT
TNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQG
TLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｓａｍｒｏｔａｍａｂ　ＩｇＧ　＋　Ｖ２０５Ｃの軽鎖（配列番号３５９）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３６０）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３６１）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ変異体の重鎖（配列番号３６２）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３６３）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３６４）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGS
TNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWG
QGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈＹ１３９.１０　ＩｇＧ　＋　Ｖ２０５の軽鎖（配列番号３６５）
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

〉ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３６６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３６７）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ変異体の重鎖（配列番号３６８）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３６９）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３７０）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGG
TNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQG
TTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８．４．１　ＩｇＧ　＋　Ｖ２０５Ｃの軽鎖（配列番号３７１）
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASS
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

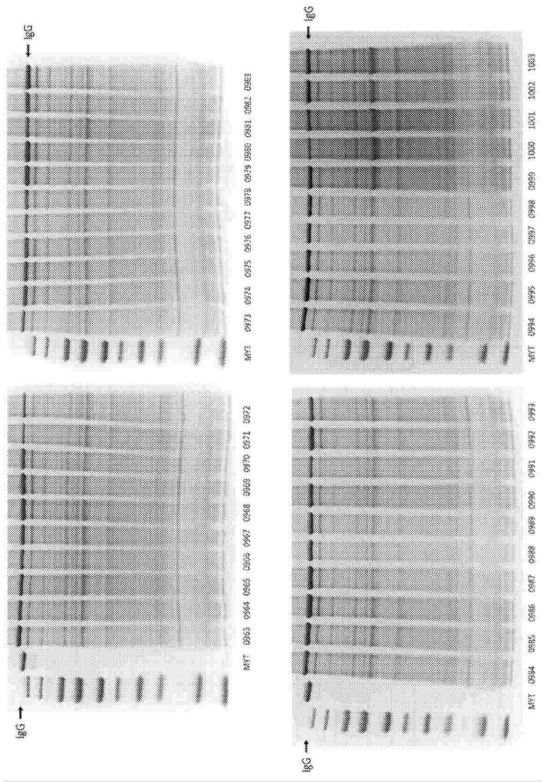
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　ＬＳ変異体の重鎖（配列番号３７２）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖（配列番号３７３）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ変異体変異体の重鎖（配列番号３７４）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ変異体変異体　＋　ＬＳ変異体の重鎖可変ドメイン（配列番号３７５）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　Ａ１１８Ｃ変異体　＋　ＹＴＥ変異体の重鎖可変ドメイン（配列番号３７６）
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNS
GSTKHNEKFRGKATLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVW
GQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**
＞ｈｕＡＤ２０８.１２.１　ＩｇＧ　＋　Ｖ２０５Ｃの軽鎖（配列番号３７７）
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF

I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y
S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P C T K S F N R G E C * *

【図面】

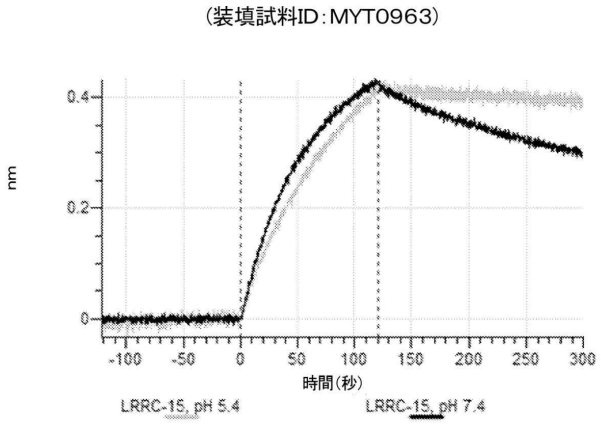
【図１】

【図1】



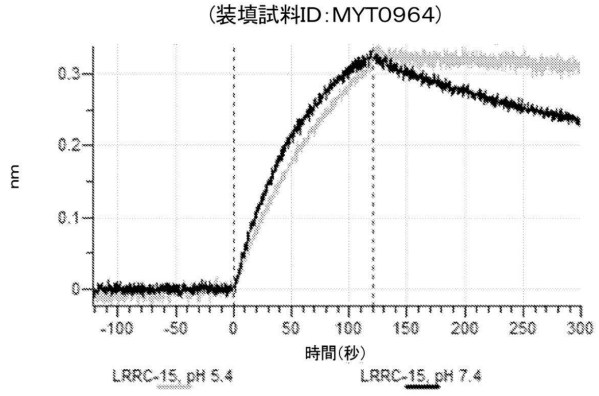
【図２Ａ】

【図2A】



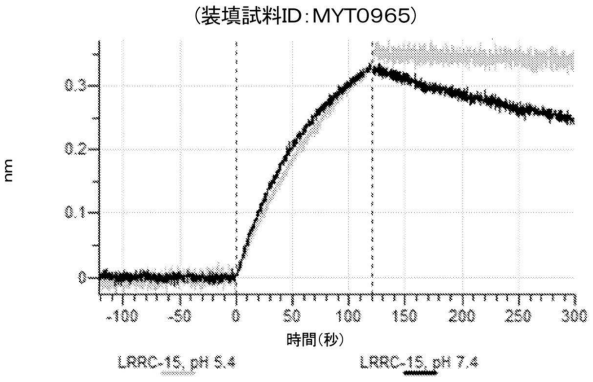
【図２Ｂ】

【図2B】



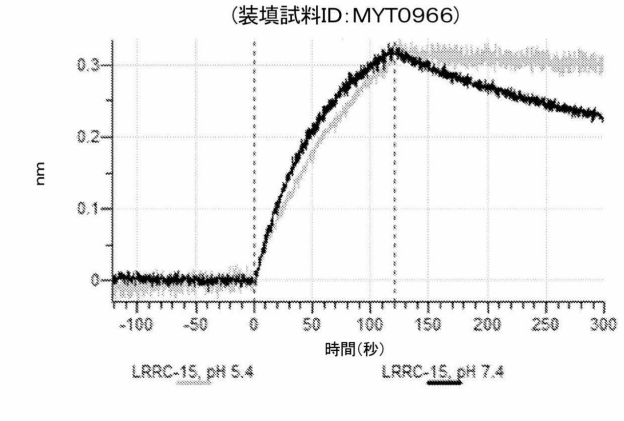
【図２Ｃ】

【図2C】



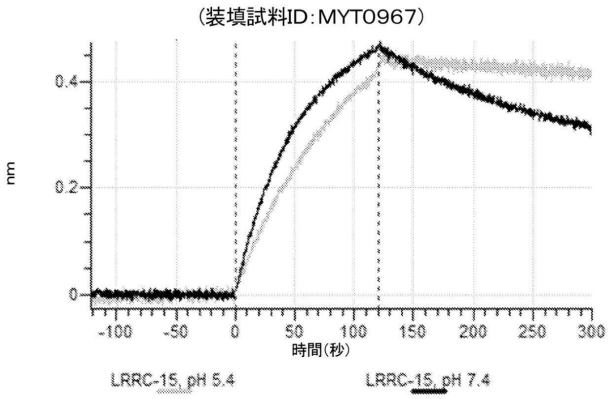
【図２Ｄ】

【図2D】



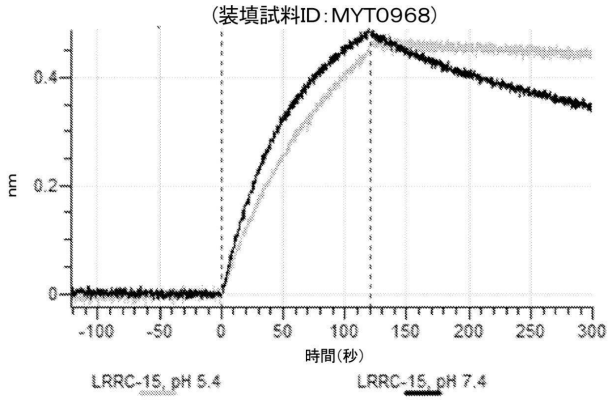
【図２Ｅ】

【図2E】



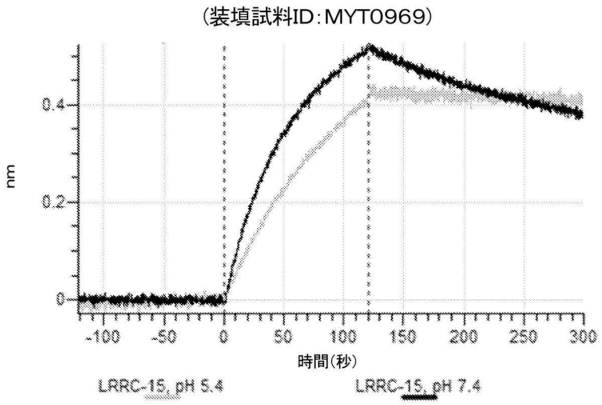
【図２Ｆ】

【図2F】



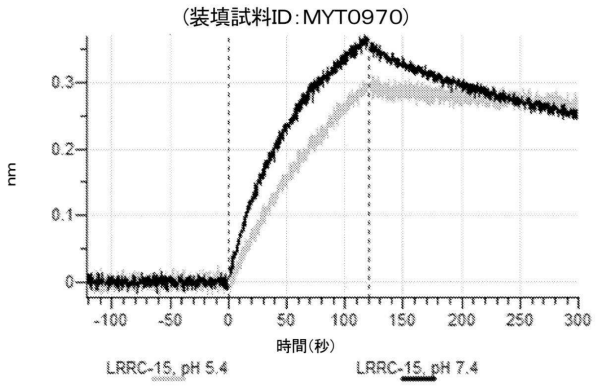
【図２Ｇ】

【図2G】



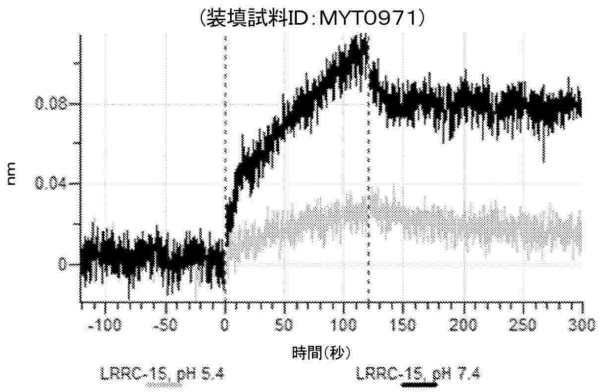
【図２Ｈ】

【図2H】



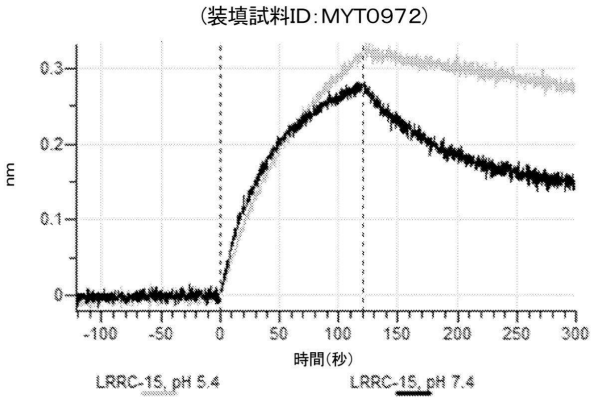
【図２Ｉ】

【図2I】



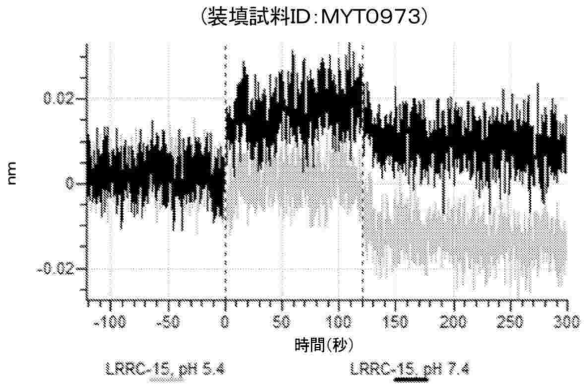
【図２Ｊ】

【図2J】



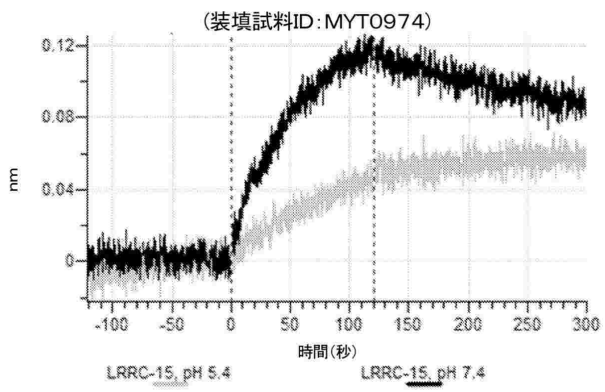
【図２Ｋ】

【図2K】



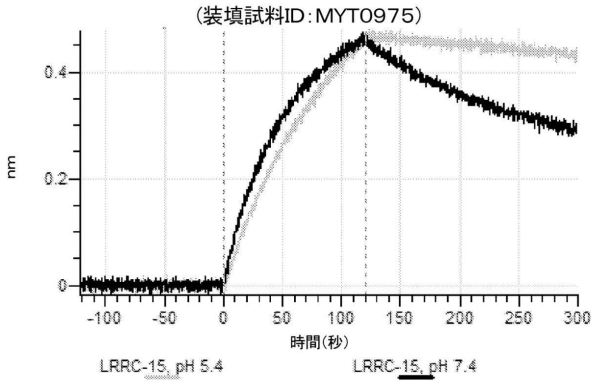
【図２Ｌ】

【図2L】



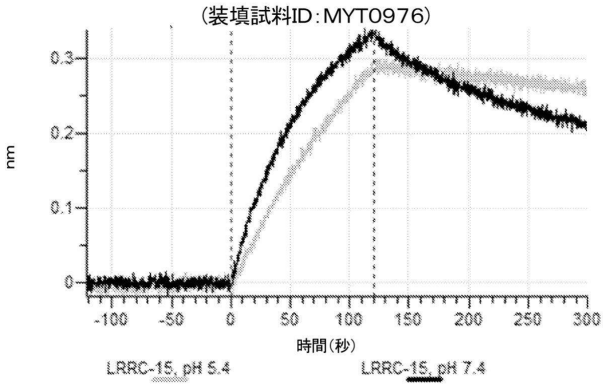
【図２Ｍ】

【図2M】



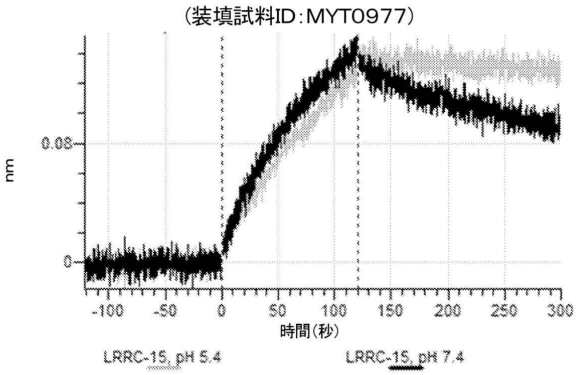
【図２Ｎ】

【図2N】



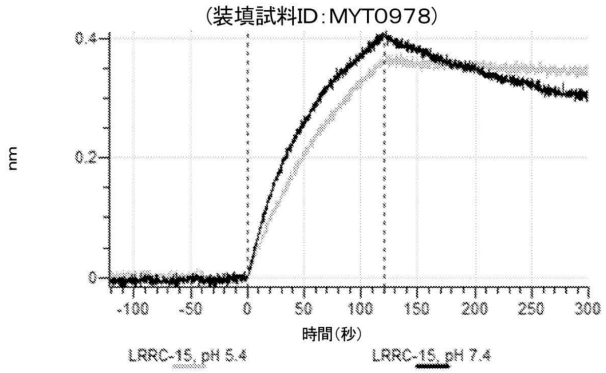
【図２Ｏ】

【図2O】



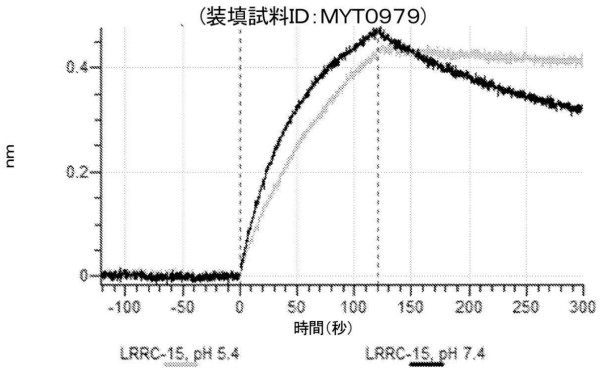
【図２Ｐ】

【図2P】



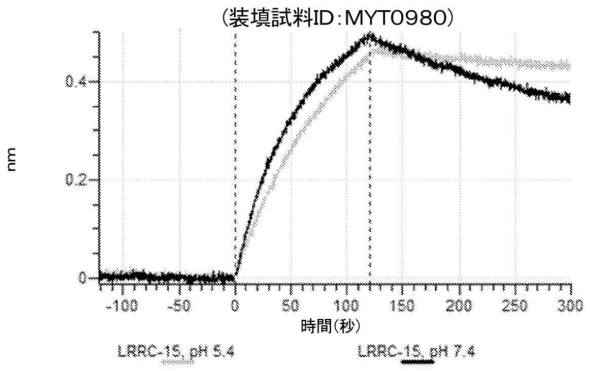
【図２Ｑ】

【図2Q】



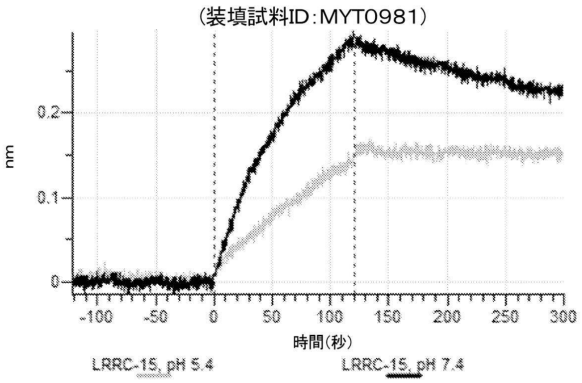
【図２Ｒ】

【図2R】



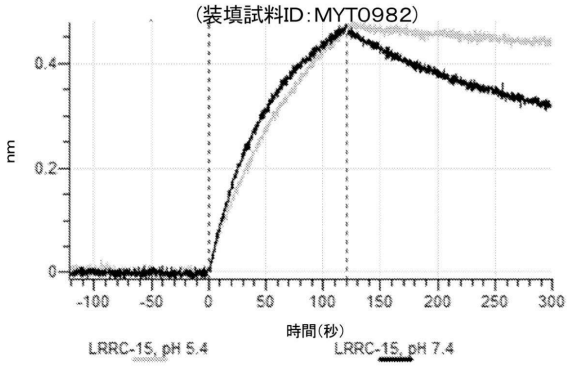
【図２Ｓ】

【図2S】



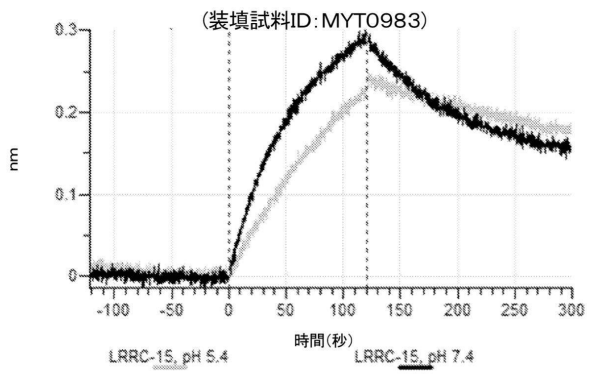
【図２Ｔ】

【図2T】



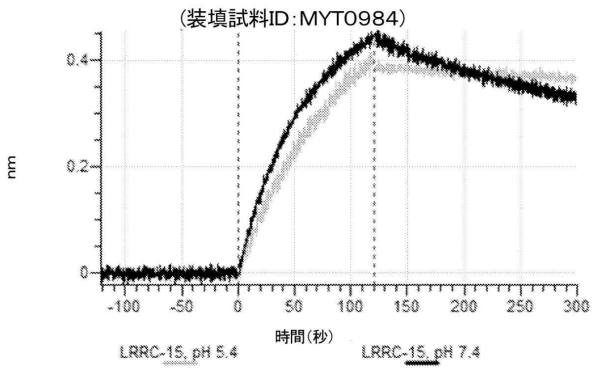
【図２Ｕ】

【図2U】



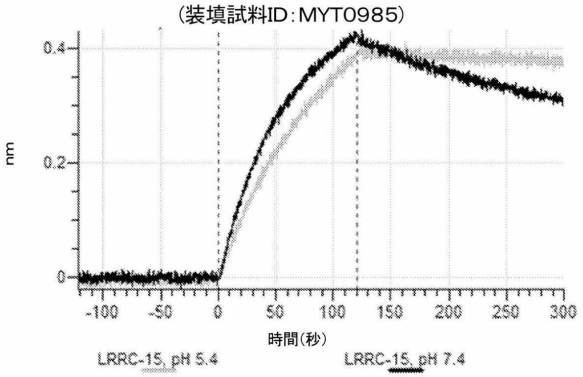
【図２Ｖ】

【図2V】



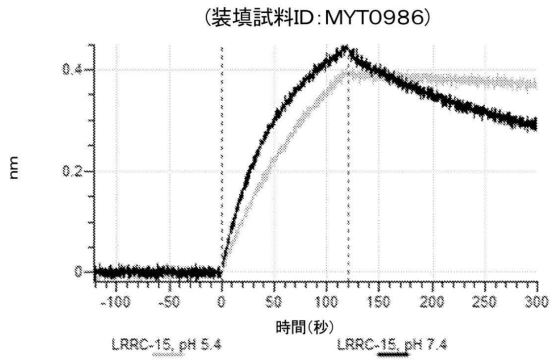
【図２Ｗ】

【図2W】



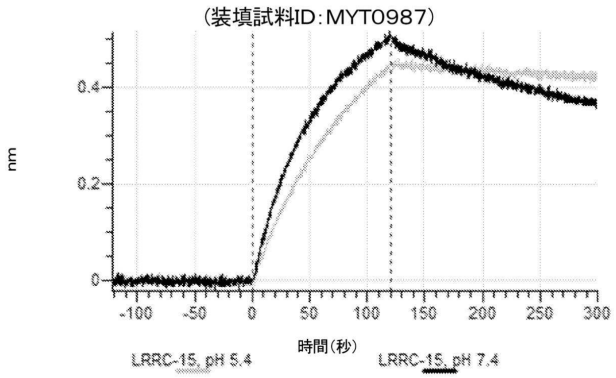
【図２Ｘ】

【図2X】



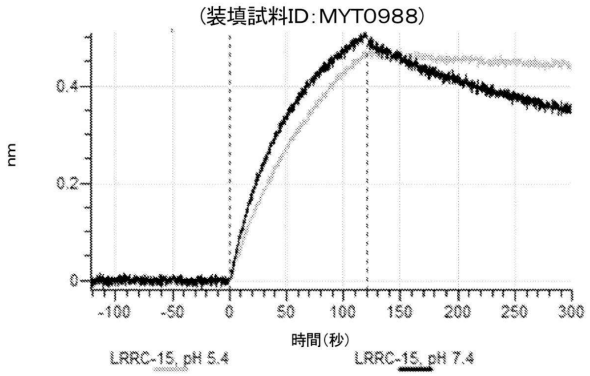
【図２Ｙ】

【図2Y】



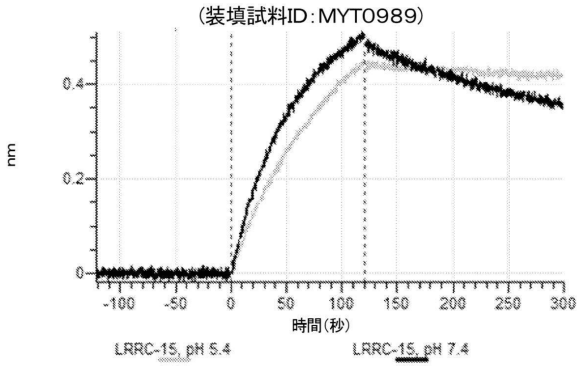
【図２Ｚ】

【図2Z】



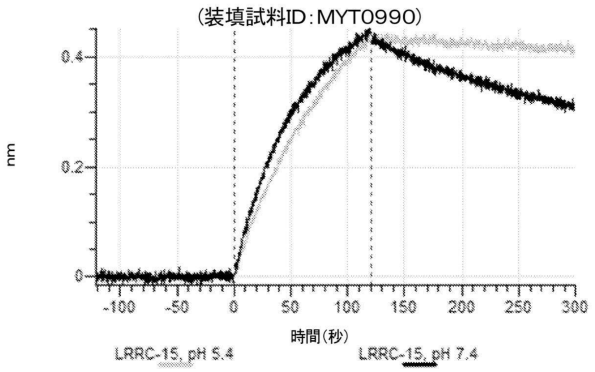
【図２ＡＡ】

【図2AA】



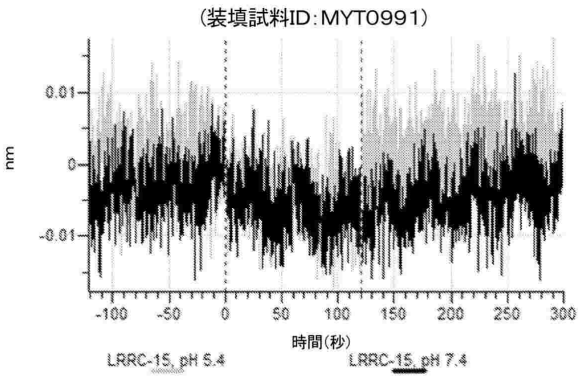
【図２ＡＢ】

【図2AB】



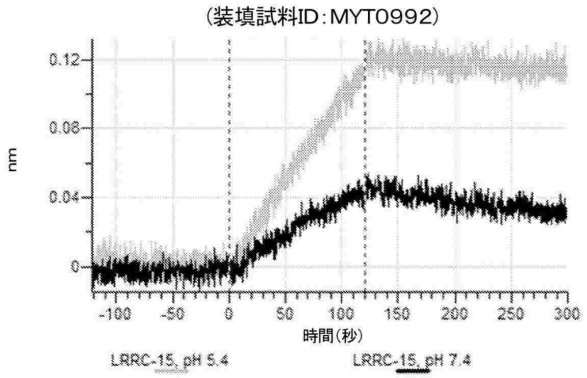
【図２ＡＣ】

【図2AC】



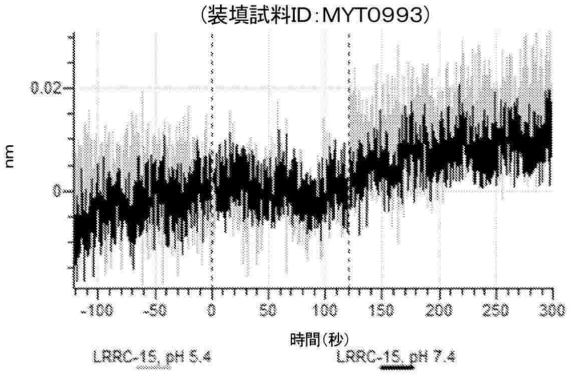
【図２ＡＤ】

【図2AD】



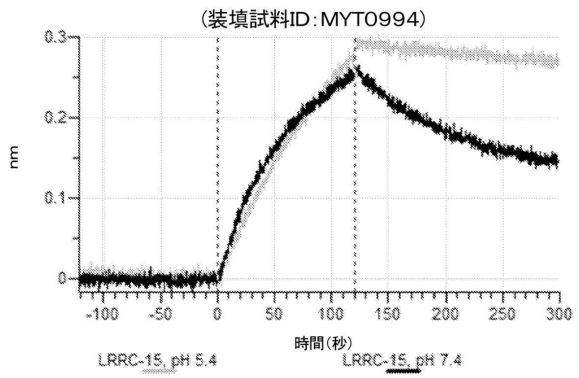
【図２ＡＥ】

【図2AE】



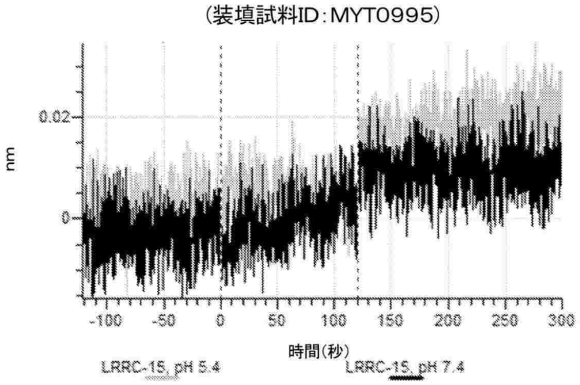
【図２ＡＦ】

【図2AF】



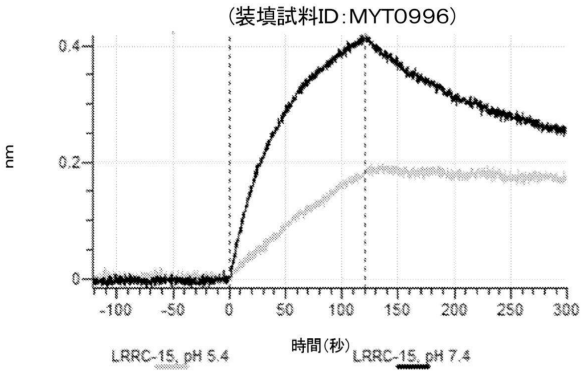
【図２ＡＧ】

【図2AG】



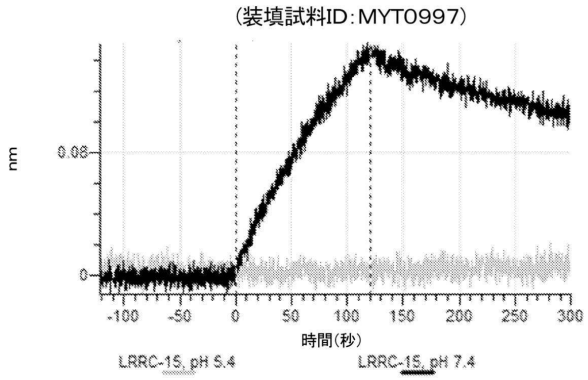
【図２ＡＨ】

【図2AH】



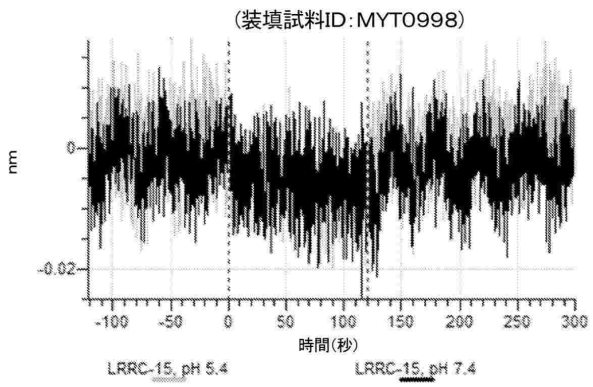
【図２ＡＩ】

【図2AI】



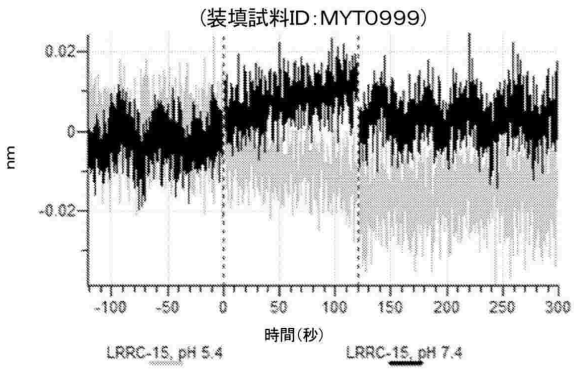
【図２ＡＪ】

【図2AJ】



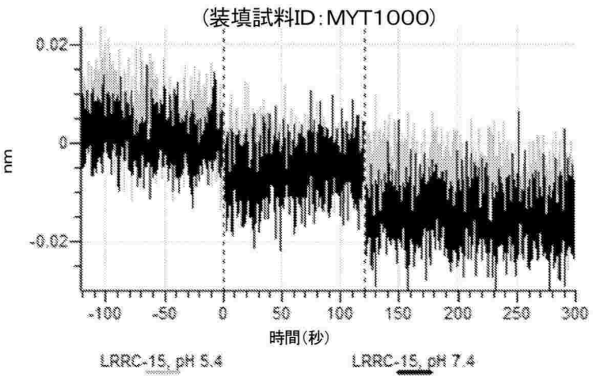
【図２ＡＫ】

【図2AK】



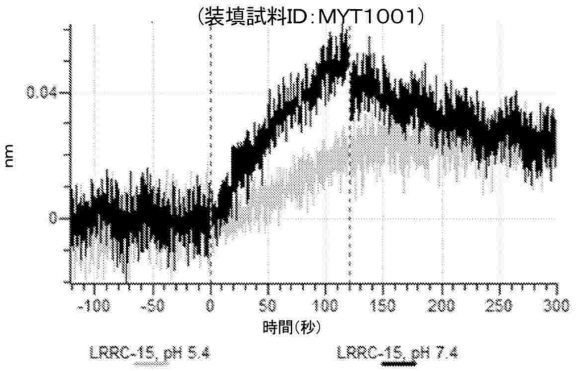
【図２ＡＬ】

【図2AL】



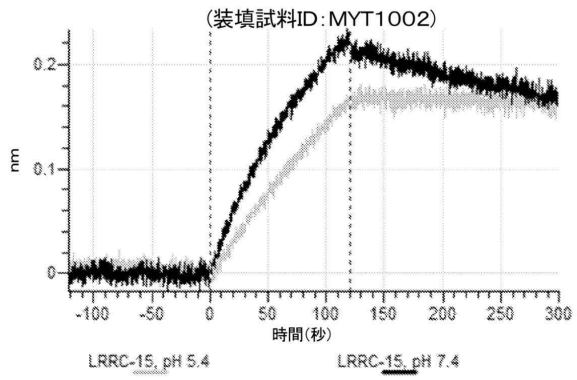
【図２ＡＭ】

【図2AM】



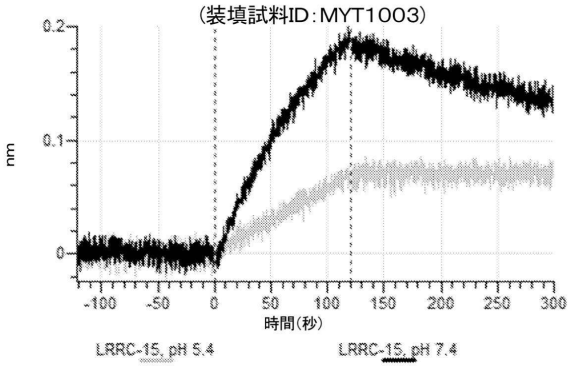
【図２ＡＮ】

【図2AN】



【図２ＡＯ】

【図2AO】



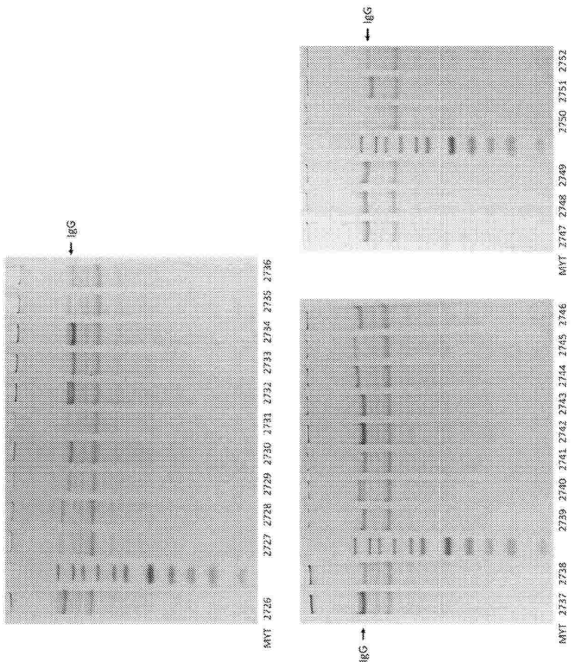
【図３】

【図3】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT0963(samrotamab)	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT0964	13	2						
MYT0965	14	2						
MYT0966	15	2						
MYT0967	16	2						
MYT0968	17	2						
MYT0969	18	2						
MYT0970	19	2						
MYT0971	20	2						
MYT0972	21	2						
MYT0973	22	2						
MYT0974	23	2						
MYT0975	24	2						
MYT0976	25	2						
MYT0977	26	2						
MYT0978	27	2						
MYT0979	28	2						
MYT0980	29	2						
MYT0981	30	2						
MYT0982	31	2						
MYT0983	32	2						
MYT0984	33	2						
MYT0985	34	2						
MYT0986	35	2						
MYT0987	36	2						
MYT0988	37	2						
MYT0989	38	2						
MYT0990	39	2						
MYT0991	40	2						
MYT0992	41	2						
MYT0993	42	2						
MYT0994	43	2						
MYT0995	44	2						
MYT0996	45	2						
MYT0997	46	2						
MYT0998	47	2						
MYT0999	48	2						
MYT1000	49	2						
MYT1001	50	2						
MYT1002	51	2						
MYT1003	52	2						

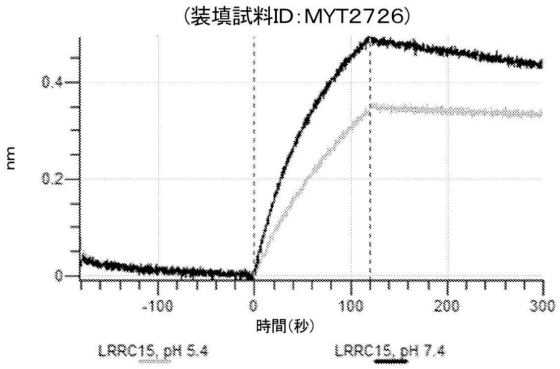
【図４】

【図4】



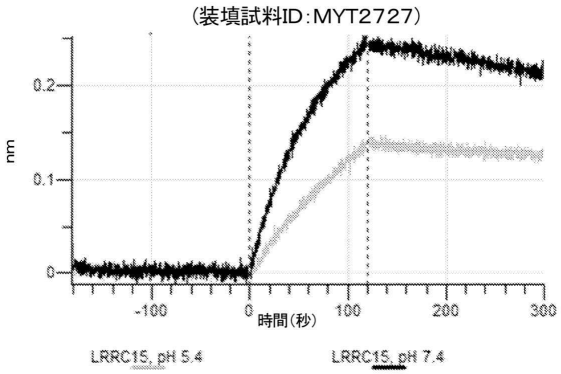
【図５Ａ】

【図5A】



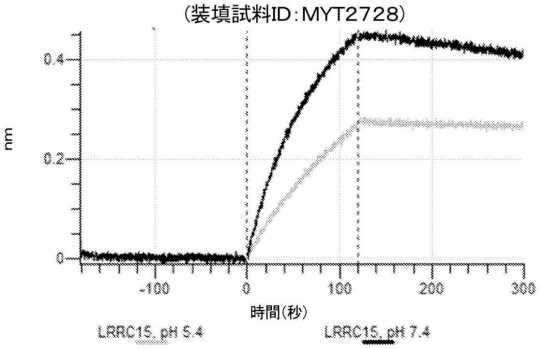
【図５Ｂ】

【図5B】



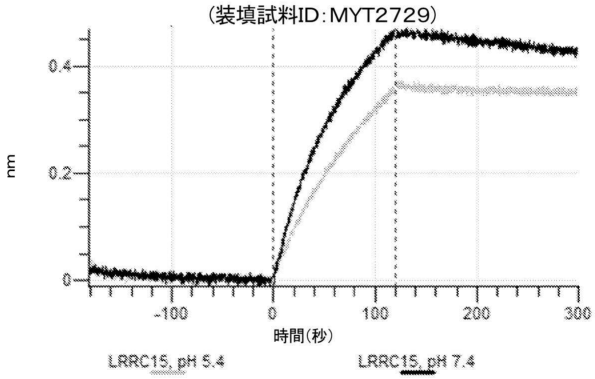
【図５Ｃ】

【図5C】



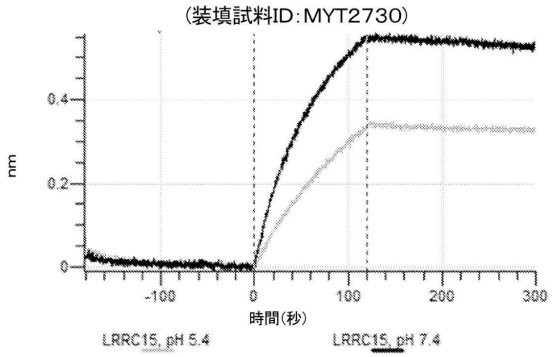
【図５Ｄ】

【図5D】



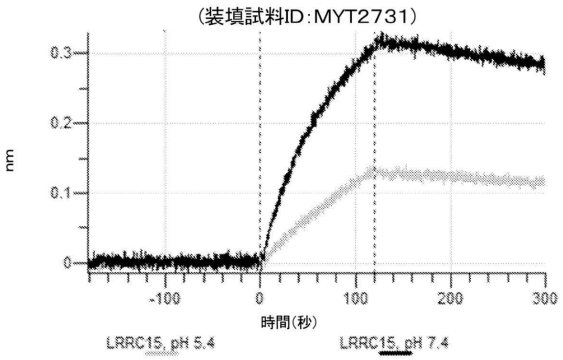
【図５Ｅ】

【図5E】



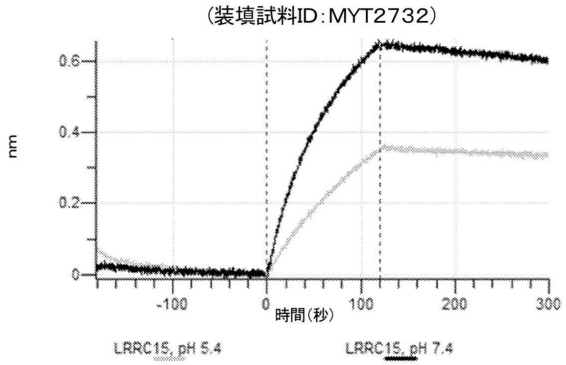
【図５Ｆ】

【図5F】



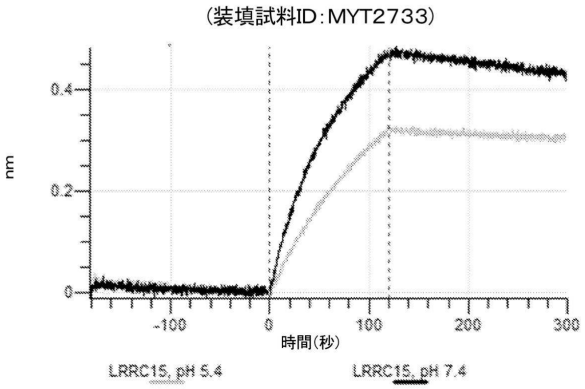
【図５Ｇ】

【図5G】



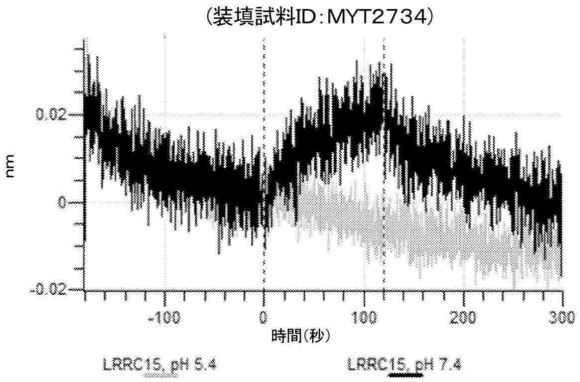
【図５Ｈ】

【図5H】



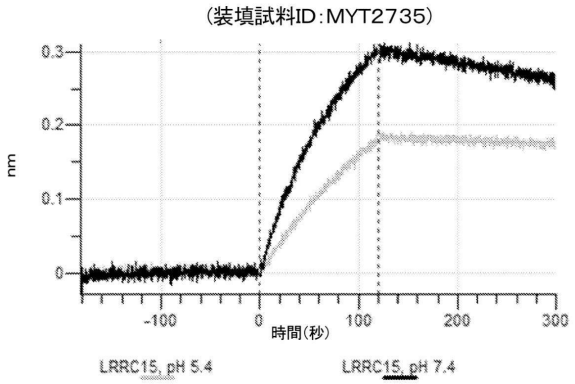
【図５Ｉ】

【図5I】



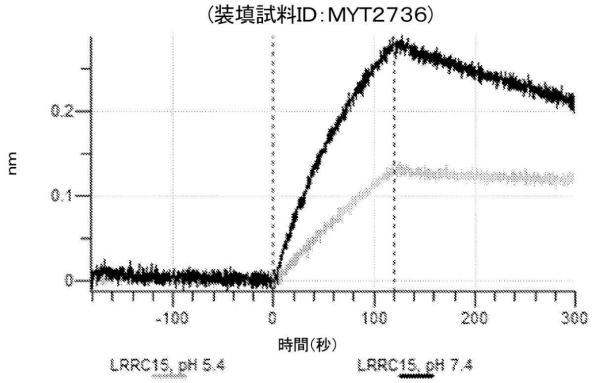
【図５Ｊ】

【図5J】



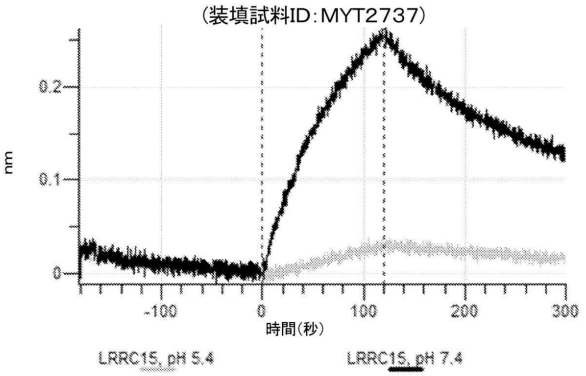
【図５Ｋ】

【図5K】



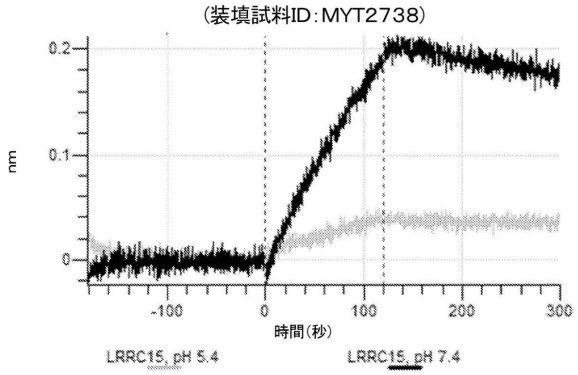
【図５Ｌ】

【図5L】



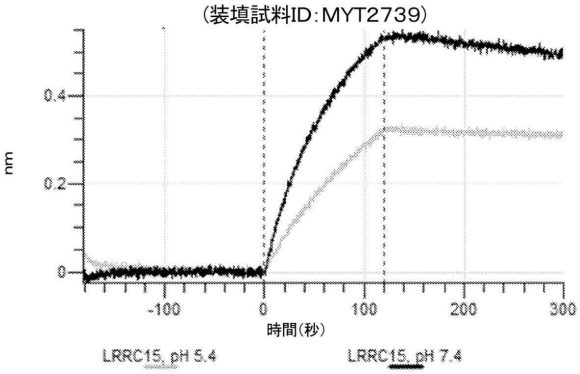
【図５Ｍ】

【図5M】



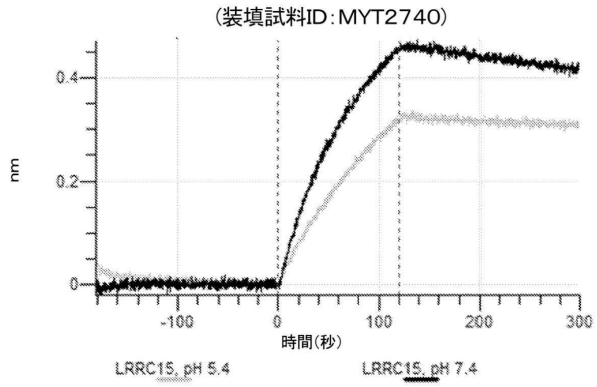
【図５Ｎ】

【図5N】



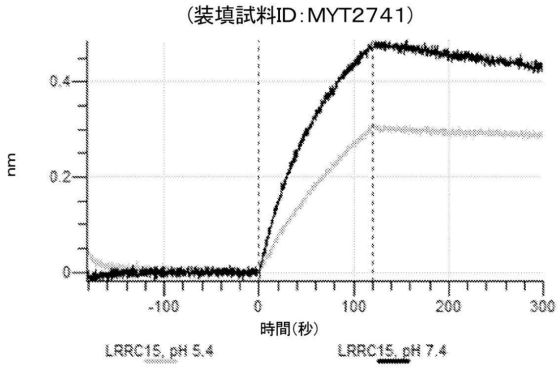
【図５Ｏ】

【図5O】



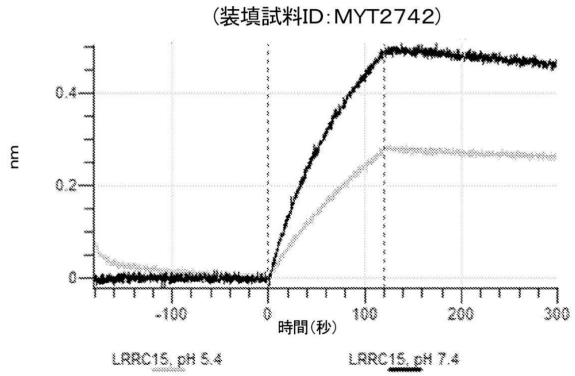
【図５Ｐ】

【図5P】



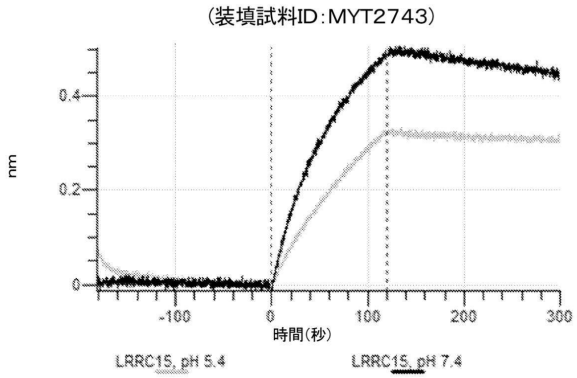
【図５Ｑ】

【図5Q】



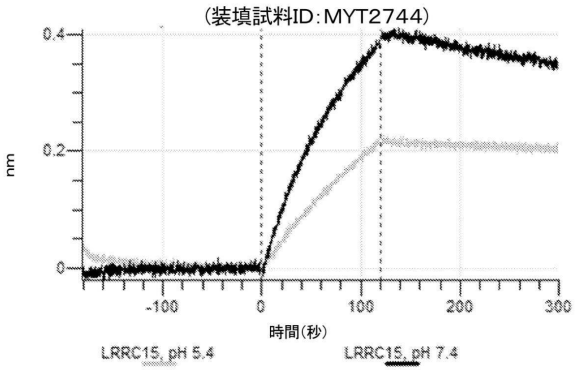
【図５Ｒ】

【図5R】



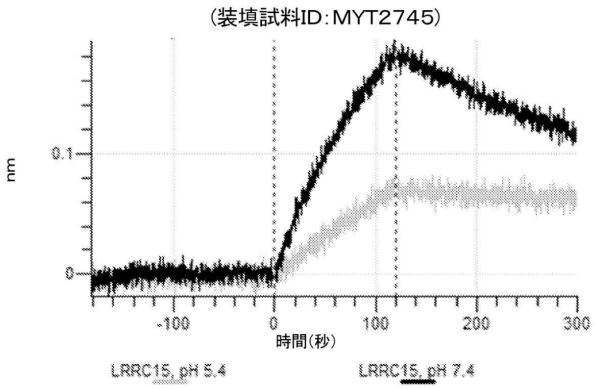
【図５Ｓ】

【図5S】



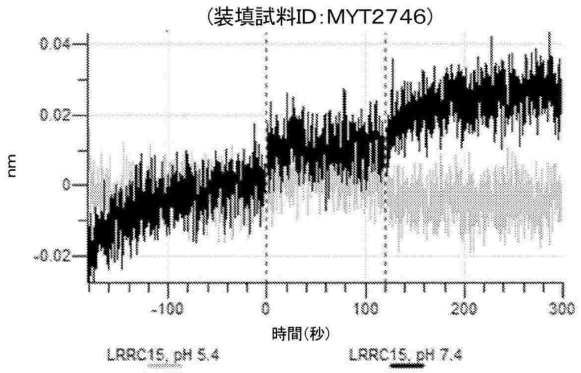
【図５Ｔ】

【図5T】



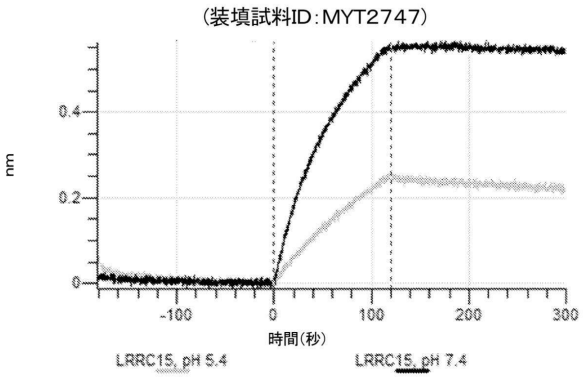
【図５Ｕ】

【図5U】



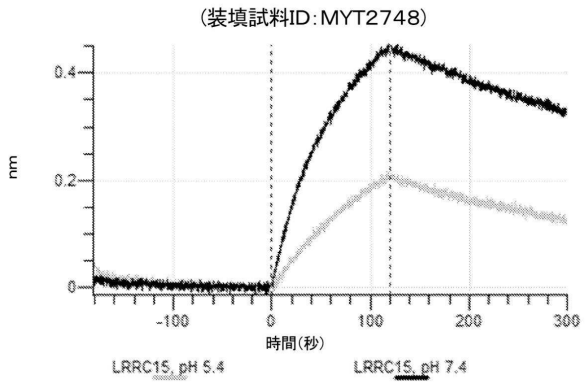
【図５Ｖ】

【図5V】



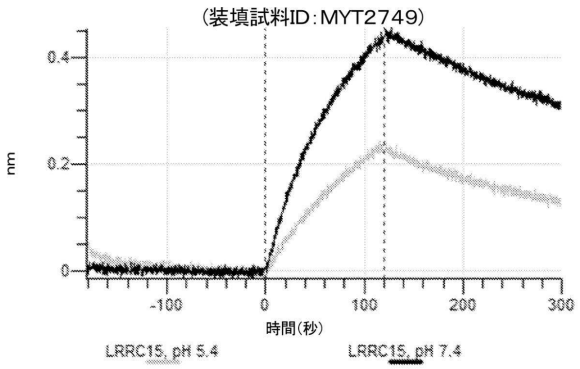
【図５Ｗ】

【図5W】



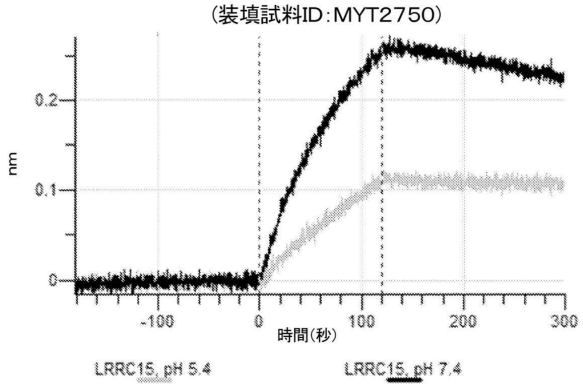
【図５Ｘ】

【図5X】



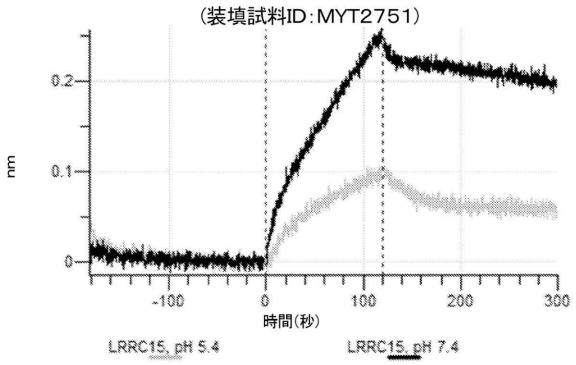
【図５Ｙ】

【図5Y】



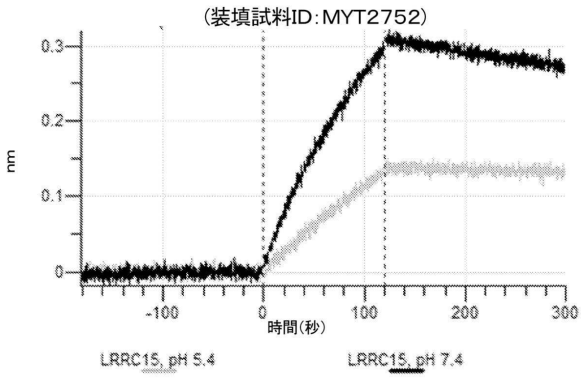
【図５Ｚ】

【図5Z】



【図５ＡＡ】

【図5AA】



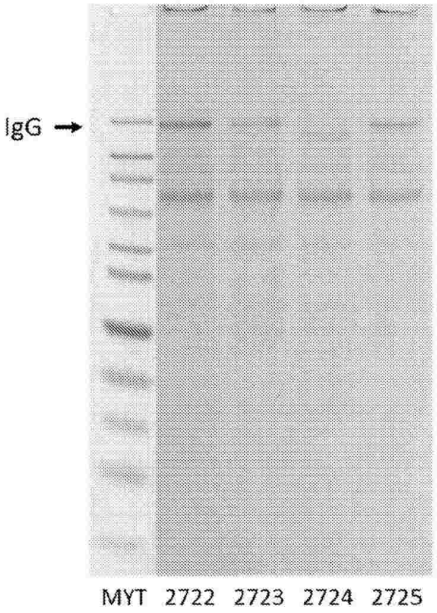
【図６】

【図6】

MYT0963(sampleno6)	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT2726	1	53						
MYT2727	1	54						
MYT2728	1	55						
MYT2729	1	56						
MYT2730	1	57						
MYT2731	1	58						
MYT2732	1	59						
MYT2733	1	60						
MYT2734	1	61						
MYT2735	1	62						
MYT2736	1	63						
MYT2737	1	64						
MYT2738	1	65						
MYT2739	1	66						
MYT2740	1	67						
MYT2741	1	68						
MYT2742	1	69						
MYT2743	1	70						
MYT2744	1	71						
MYT2745	1	72						
MYT2746	1	73						
MYT2747	1	74						
MYT2748	1	75						
MYT2749	1	76						
MYT2750	1	77						
MYT2751	1	78						
MYT2752	1	79						

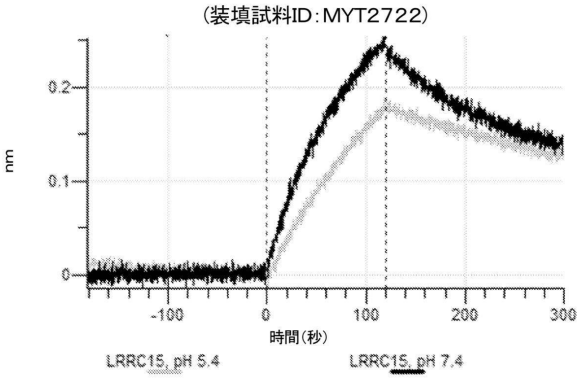
【図７】

【図7】



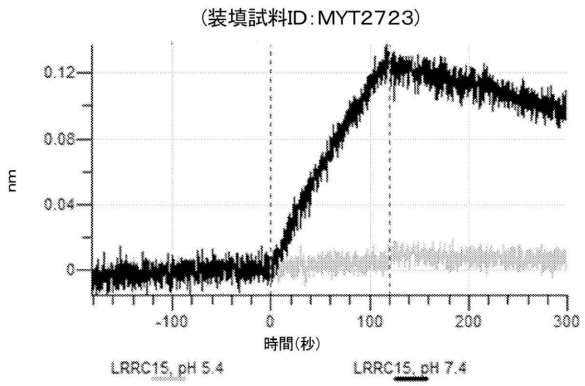
【図８Ａ】

【図8A】



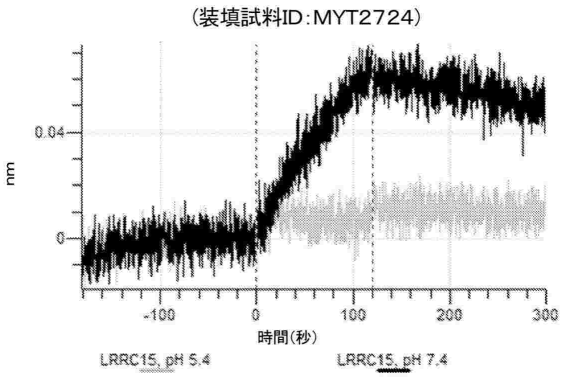
【図８Ｂ】

【図8B】



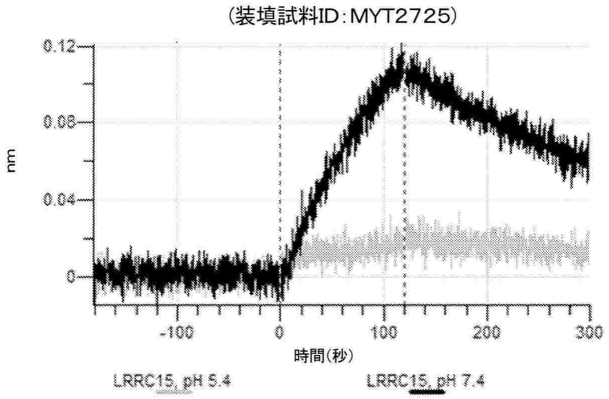
【図８Ｃ】

【図8C】



【図８Ｄ】

【図8D】



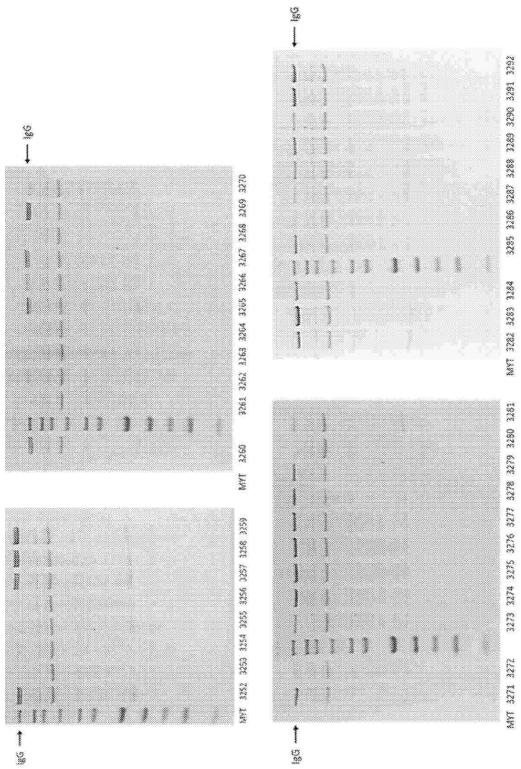
【図９】

【図9】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT0963 (samrotamab)	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT2722	80	2						
MYT2723	81	2						
MYT2724	82	2						
MYT2725	83	2						

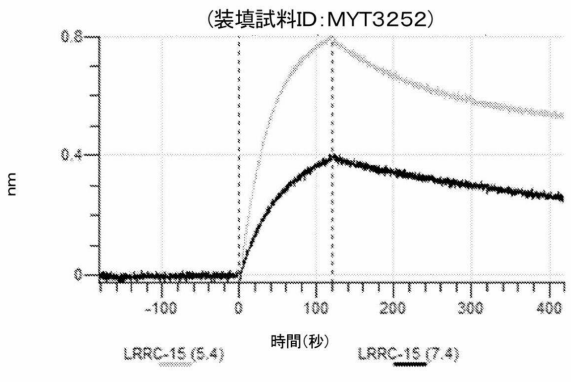
【図１０】

【図10】



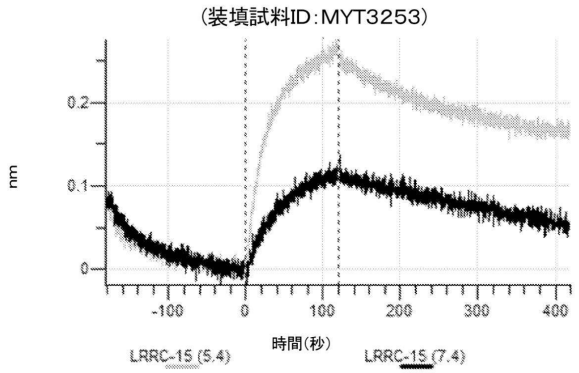
【図１１Ａ】

【図11A】



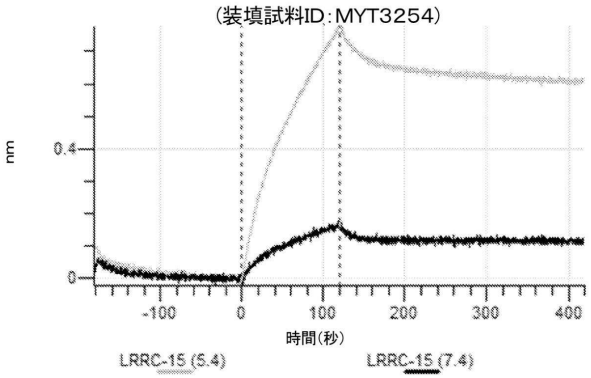
【図１１Ｂ】

【図11B】



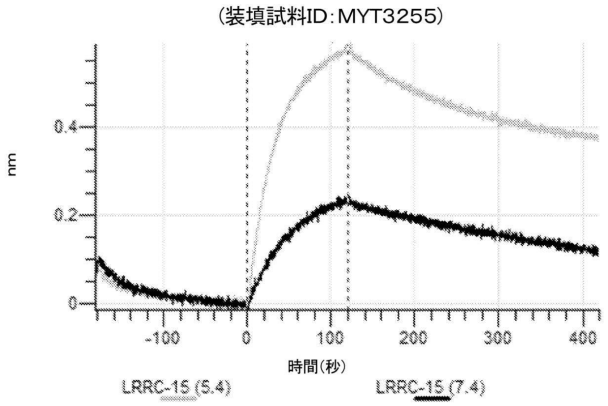
【図１１Ｃ】

【図11C】



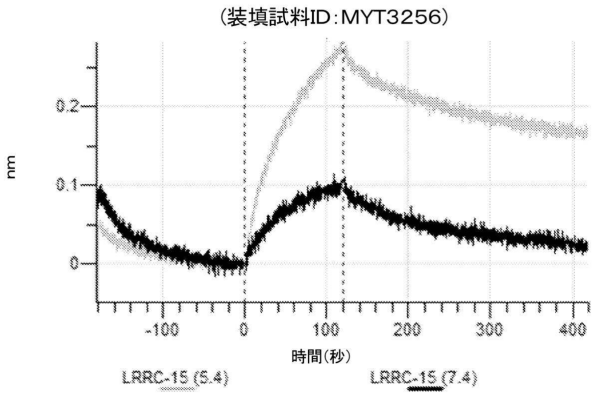
【図１１Ｄ】

【図11D】



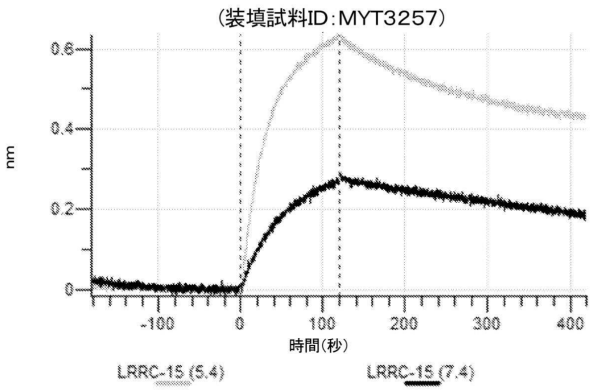
【図１１Ｅ】

【図11E】



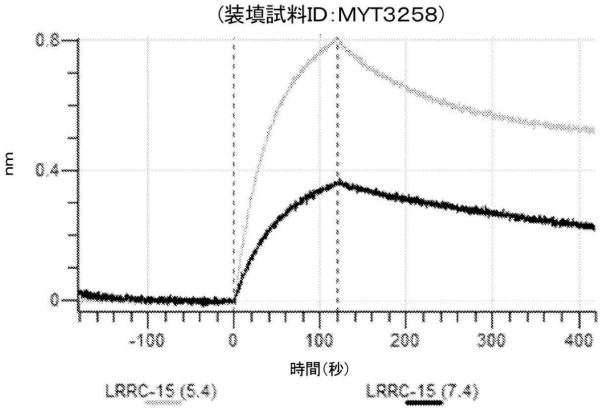
【図１１Ｆ】

【図11F】



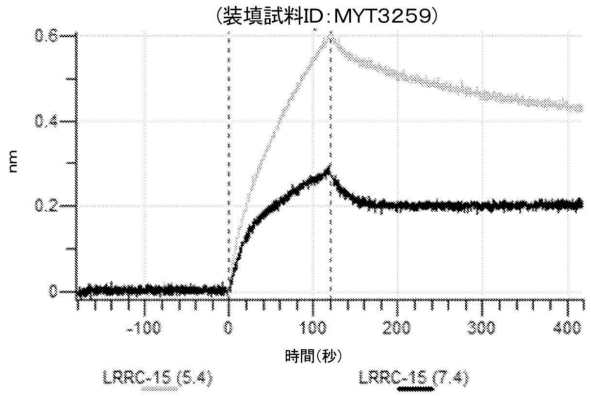
【図１１Ｇ】

【図11G】



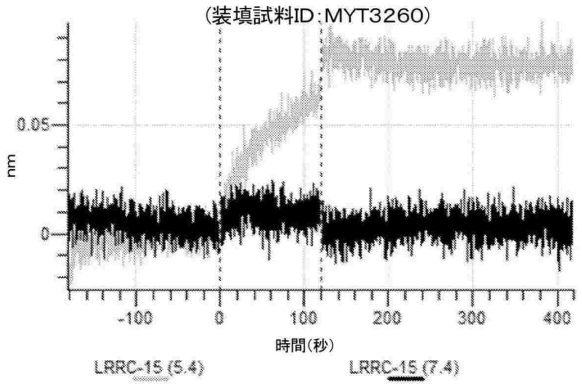
【図１１Ｈ】

【図11H】



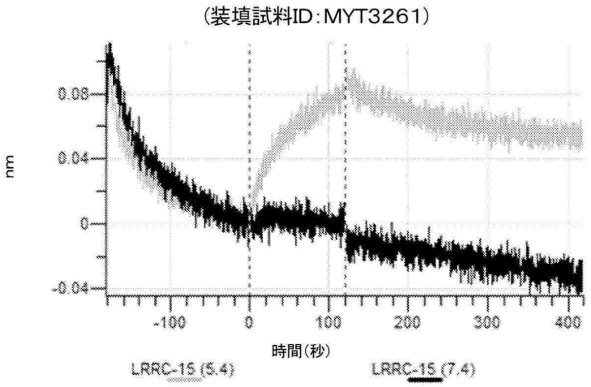
【図１１Ｉ】

【図11I】



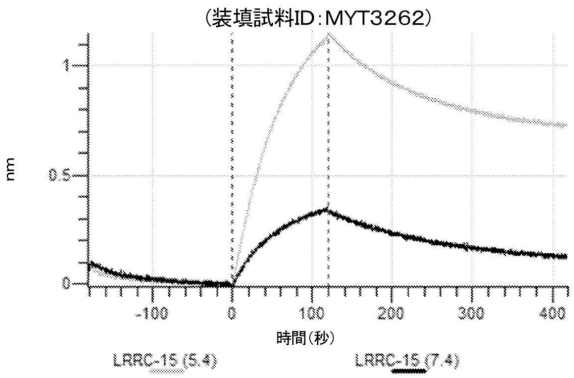
【図１１Ｊ】

【図11J】



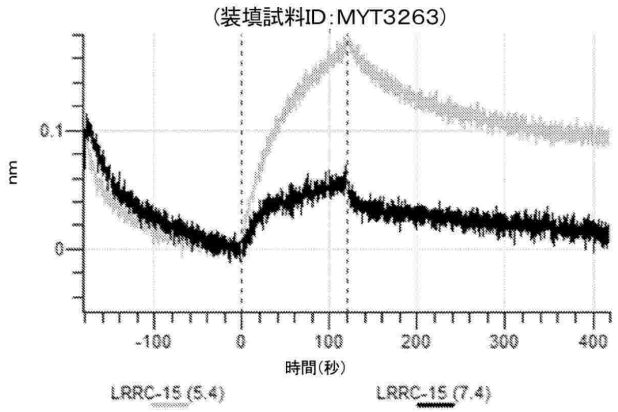
【図１１Ｋ】

【図11K】



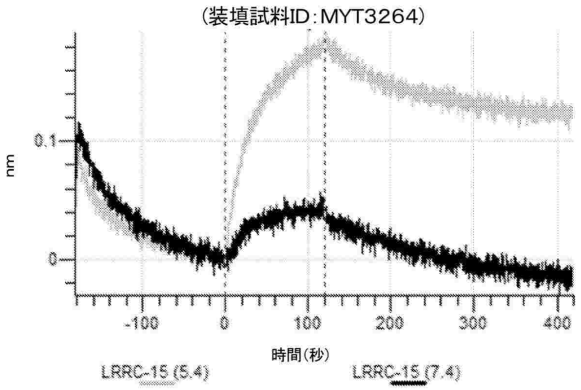
【図１１Ｌ】

【図11L】



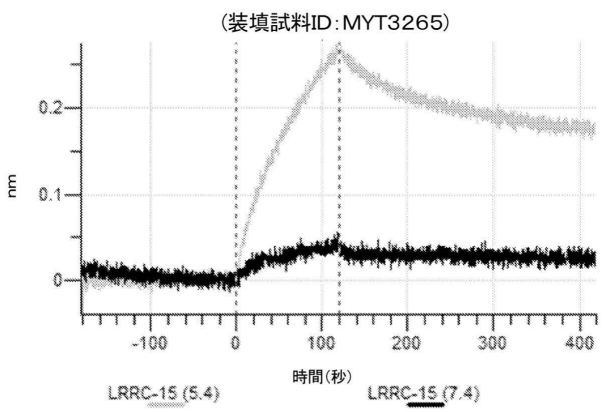
【図１１Ｍ】

【図11M】



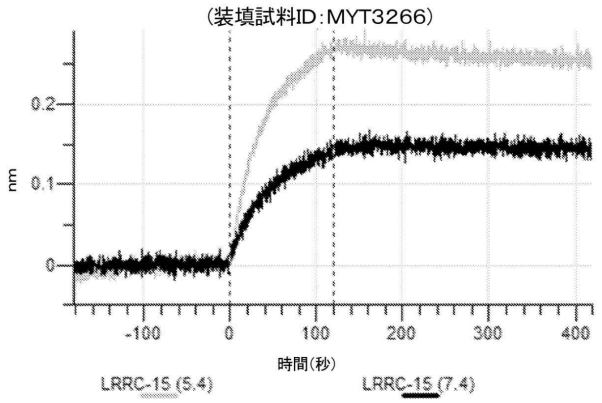
【図１１Ｎ】

【図11N】



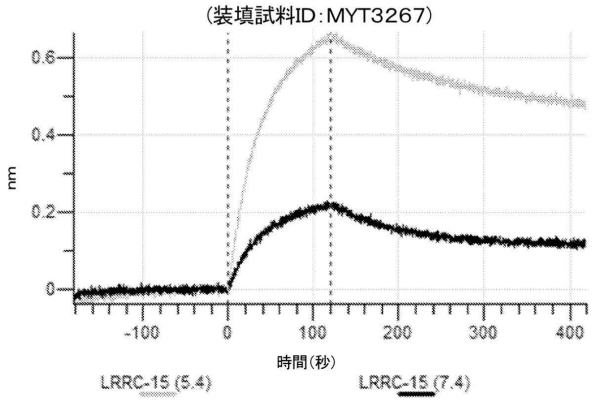
【図１１Ｏ】

【図11O】



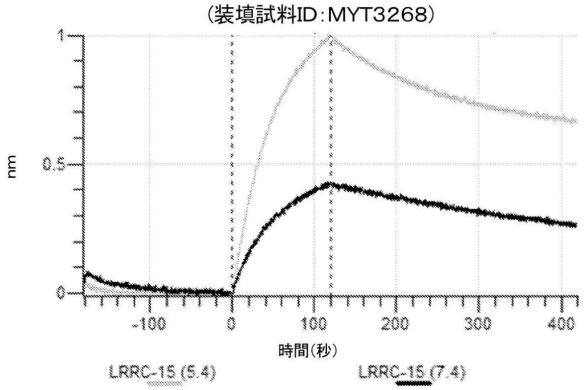
【図１１Ｐ】

【図11P】



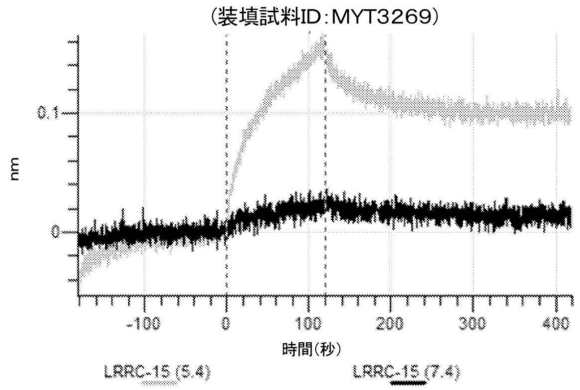
【図１１Ｑ】

【図11Q】



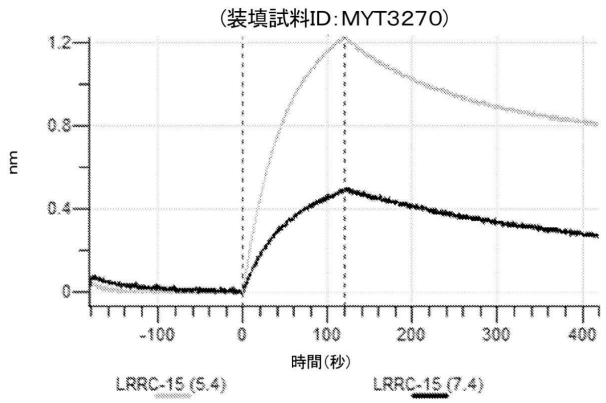
【図１１Ｒ】

【図11R】



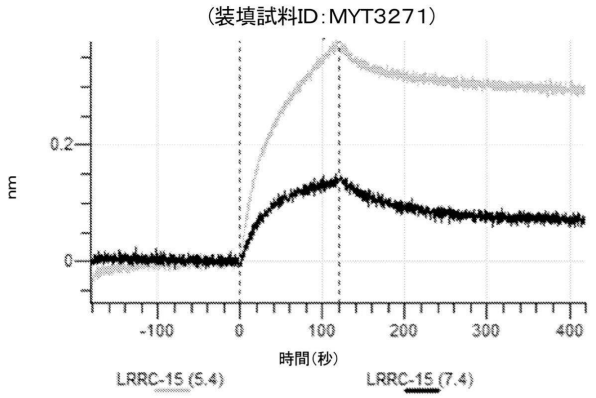
【図１１Ｓ】

【図11S】



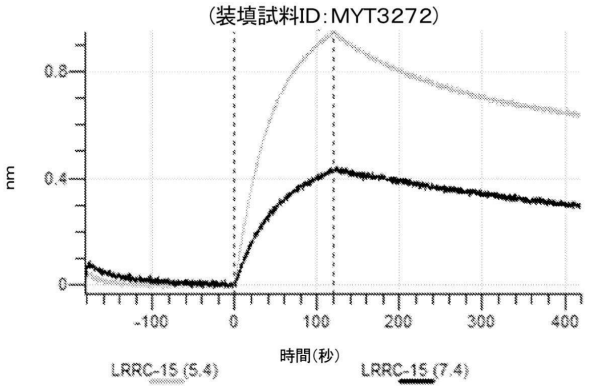
【図１１Ｔ】

【図11T】



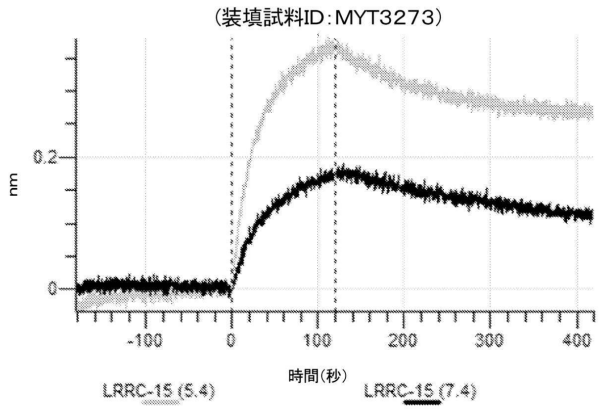
【図１１Ｕ】

【図11U】



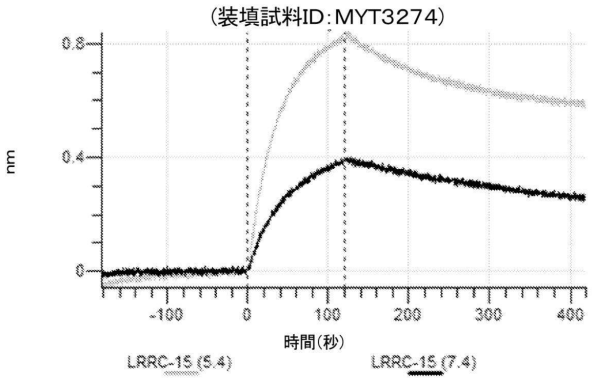
【図１１Ｖ】

【図11V】



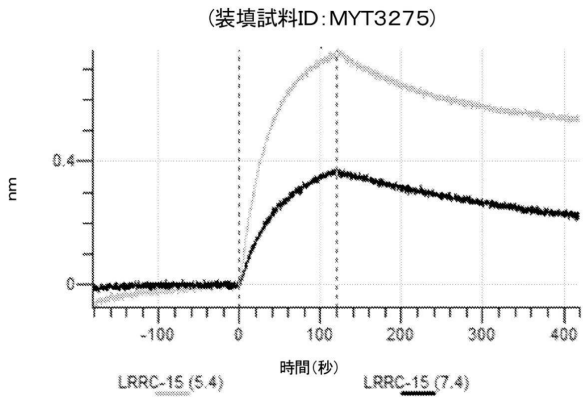
【図１１Ｗ】

【図11W】



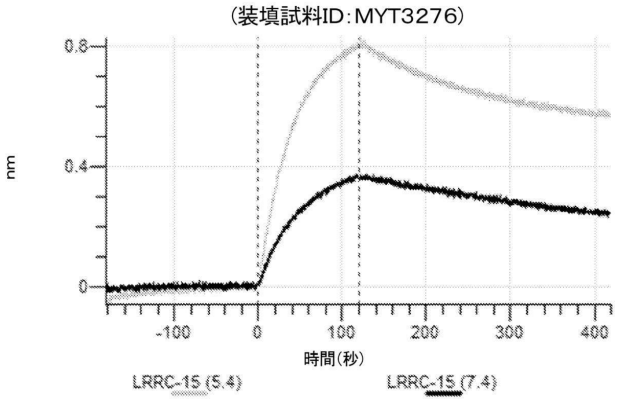
【図１１Ｘ】

【図11X】



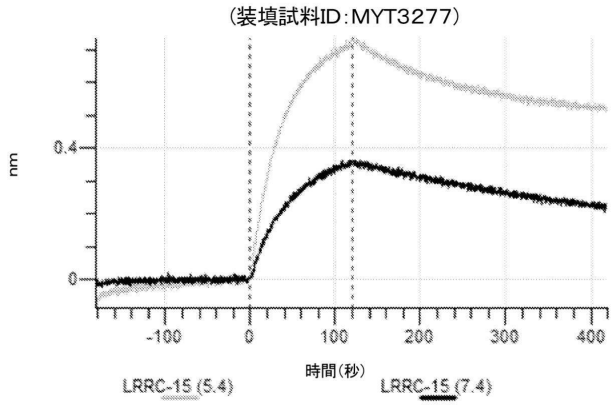
【図１１Ｙ】

【図11Y】



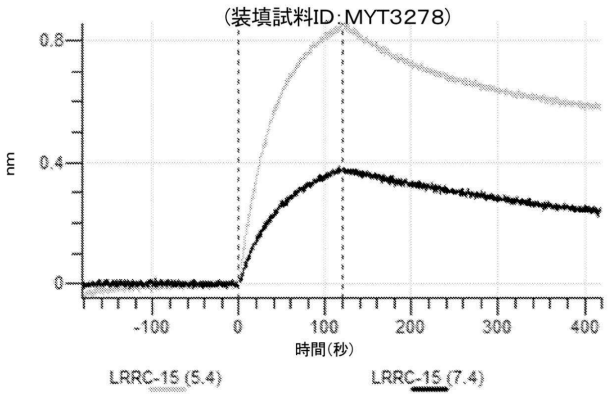
【図１１Ｚ】

【図11Z】



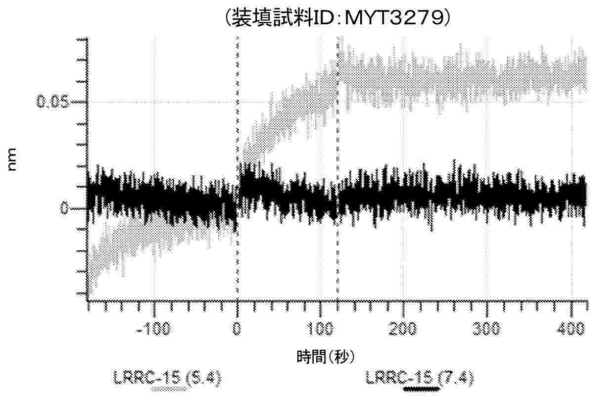
【図１１ＡＡ】

【図11AA】



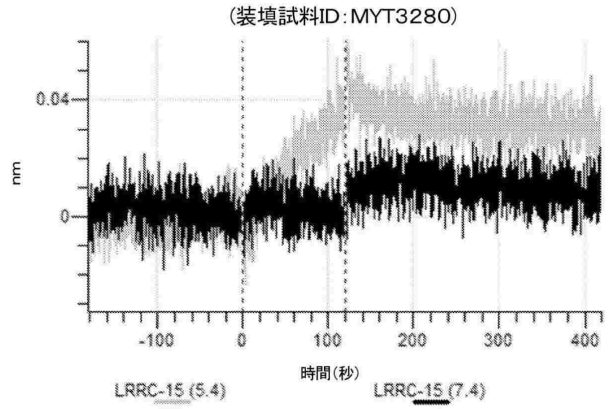
【図１１ＡＢ】

【図11AB】



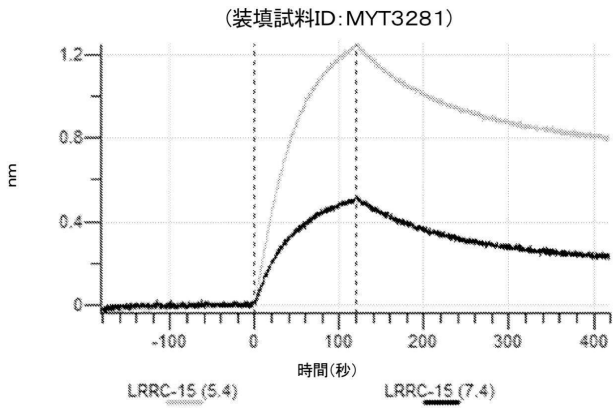
【図１１ＡＣ】

【図11AC】



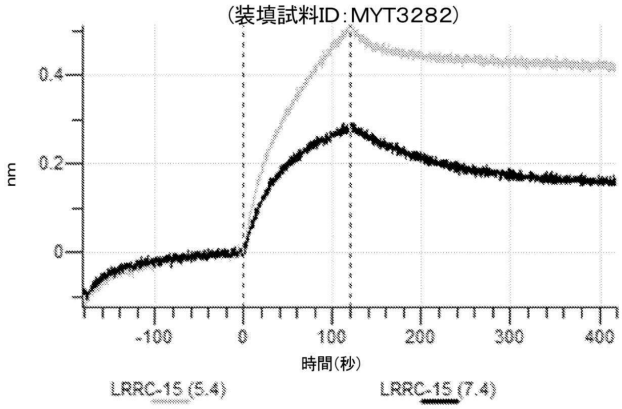
【図１１ＡＤ】

【図11AD】



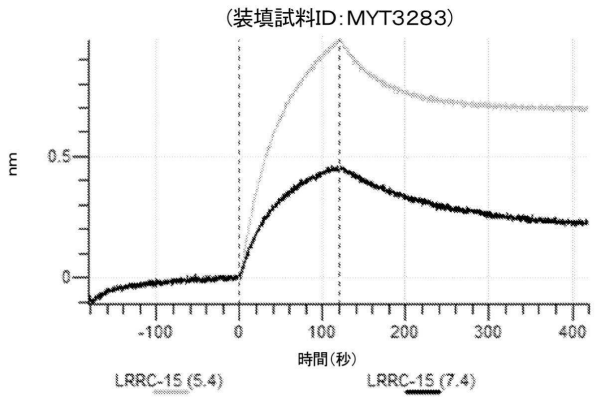
【図１１ＡＥ】

【図11AE】



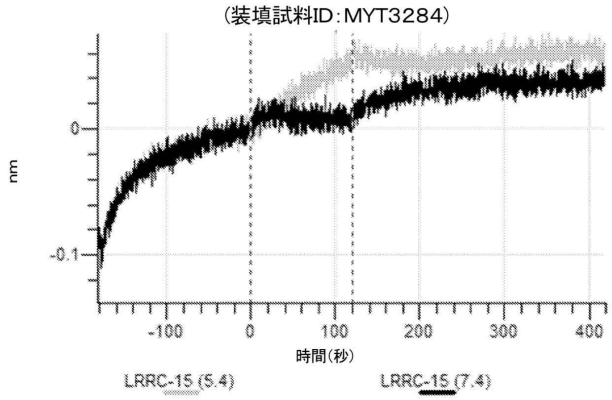
【図１１ＡＦ】

【図11AF】



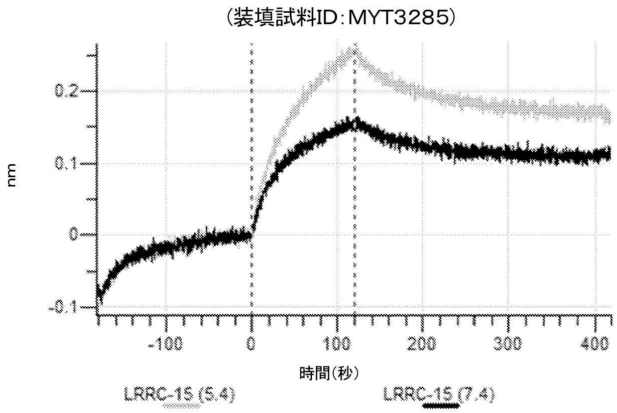
【図１１ＡＧ】

【図11AG】



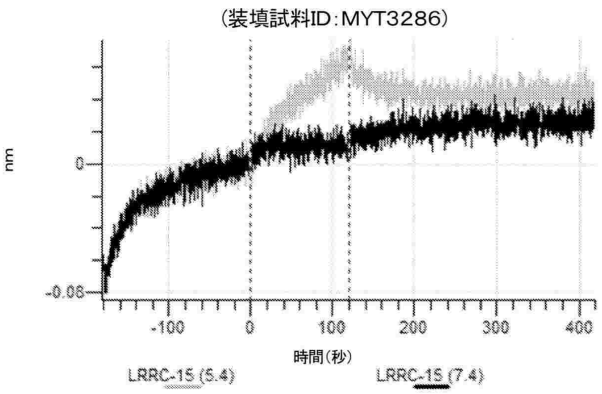
【図１１ＡＨ】

【図11AH】



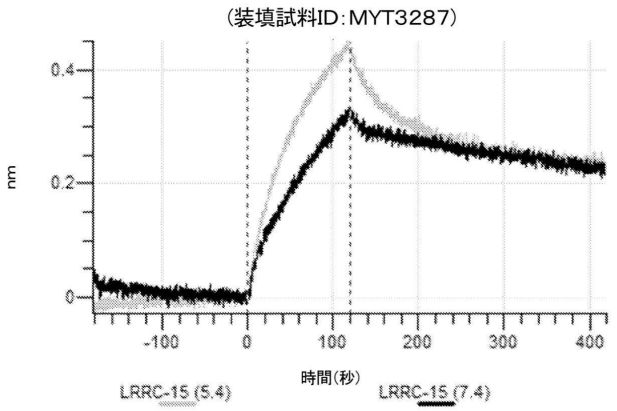
【図１１ＡＩ】

【図11AI】



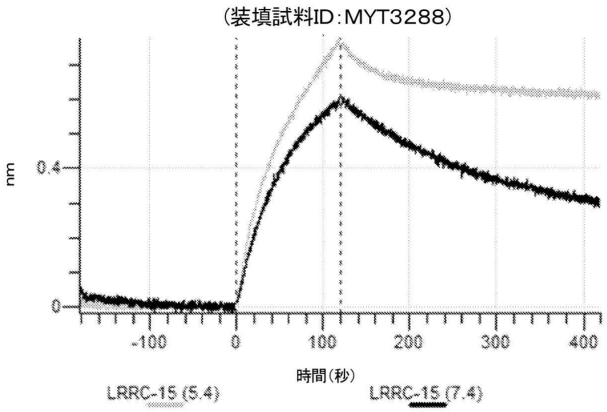
【図１１ＡＪ】

【図11AJ】



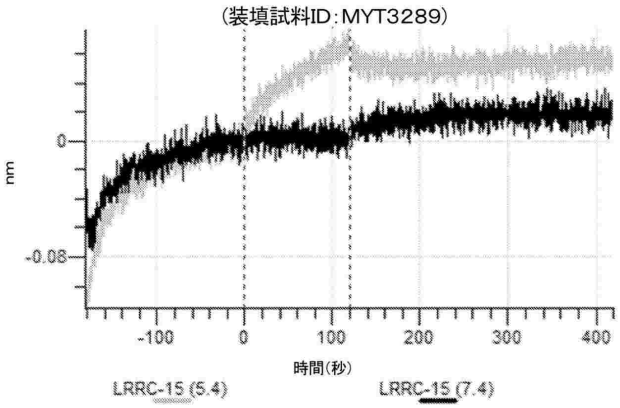
【図１１ＡＫ】

【図11AK】



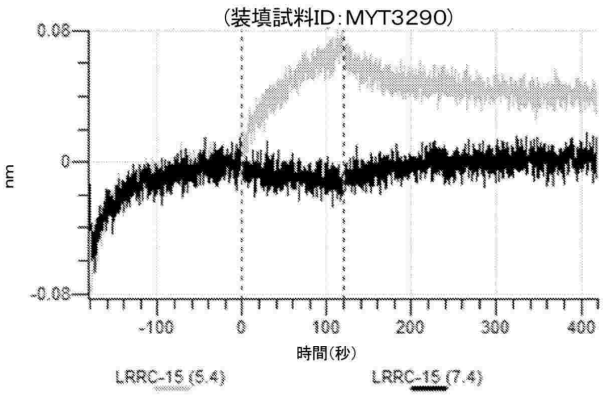
【図１１ＡＬ】

【図11AL】



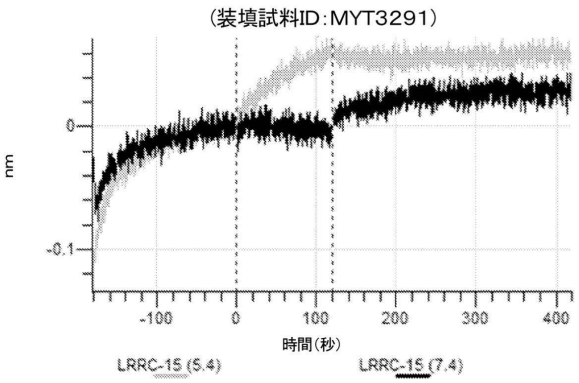
【図１１ＡＭ】

【図11AM】



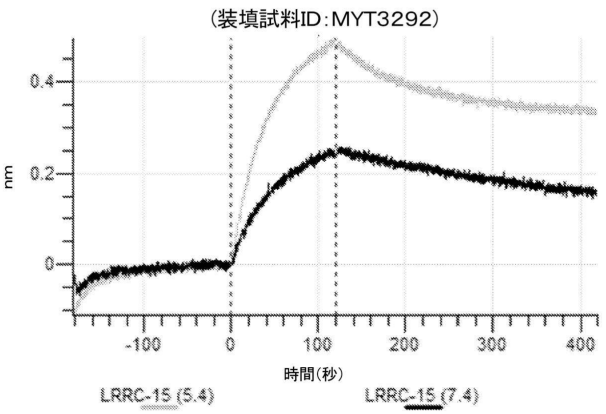
【図１１ＡＮ】

【図11AN】



【図１１ＡＯ】

【図11AO】



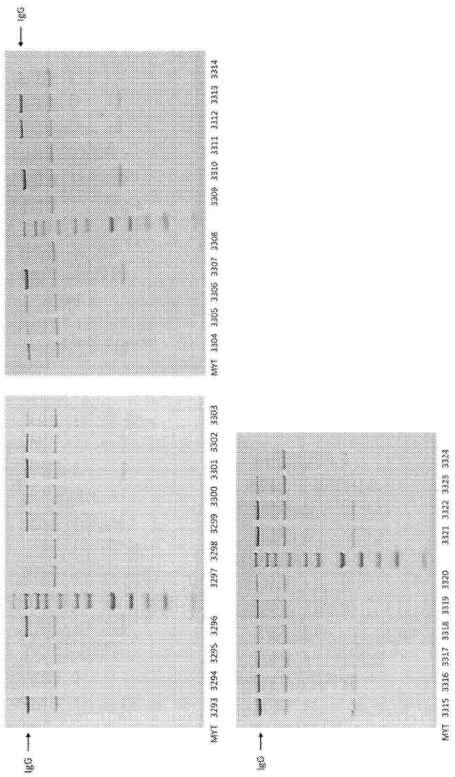
【図１２】

【図12】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT3253	92	85						
MYT3254	93	85						
MYT3255	94	85						
MYT3256	95	85						
MYT3257	96	85						
MYT3258	97	85						
MYT3259	98	85						
MYT3260	99	85						
MYT3261	100	85						
MYT3262	101	85						
MYT3263	102	85						
MYT3264	103	85						
MYT3265	104	85						
MYT3266	105	85						
MYT3267	106	85						
MYT3268	107	85						
MYT3269	108	85						
MYT3270	109	85						
MYT3271	110	85						
MYT3272	111	85						
MYT3273	112	85						
MYT3274	113	85						
MYT3275	114	85						
MYT3276	115	85						
MYT3277	116	85						
MYT3278	117	85						
MYT3279	118	85						
MYT3280	119	85						
MYT3281	120	85						
MYT3282	121	85						
MYT3283	122	85						
MYT3284	123	85						
MYT3285	124	85						
MYT3286	125	85						
MYT3287	126	85						
MYT3288	127	85						
MYT3289	128	85						
MYT3290	129	85						
MYT3291	130	85						
MYT3292	131	85						

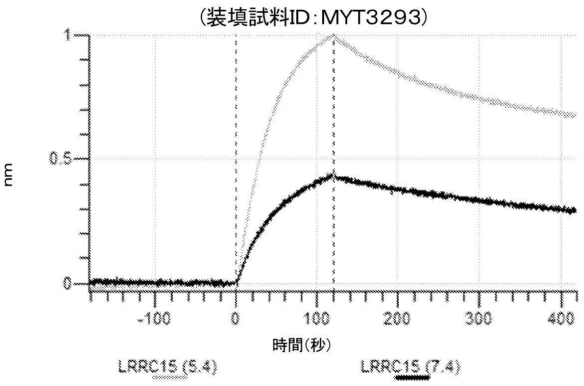
【図１３】

【図13】



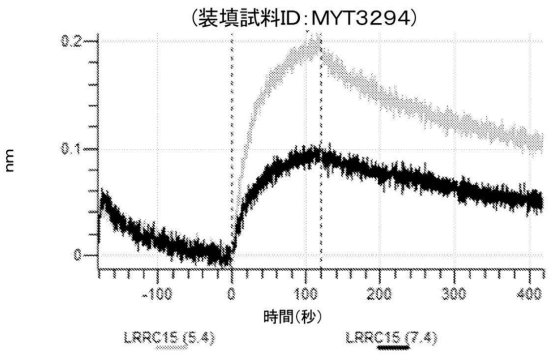
【図１４Ａ】

【図14A】



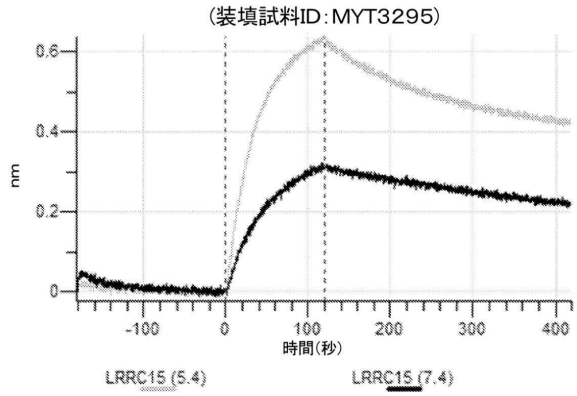
【図１４Ｂ】

【図14B】



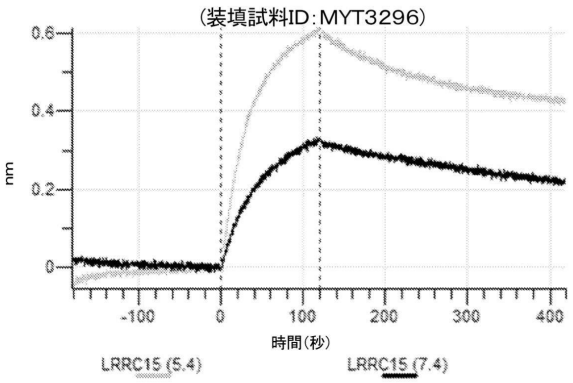
【図１４Ｃ】

【図14C】



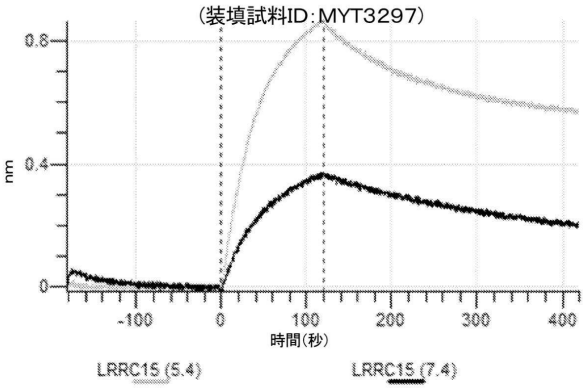
【図１４Ｄ】

【図14D】



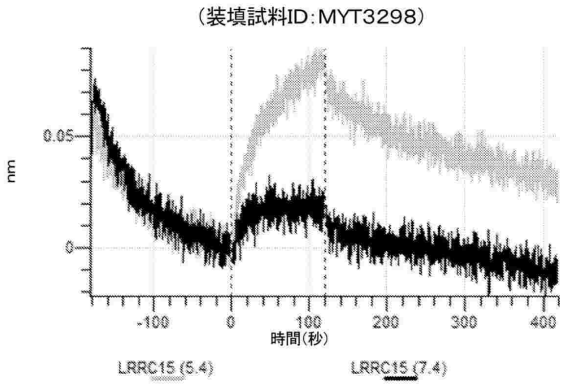
【図１４Ｅ】

【図14E】



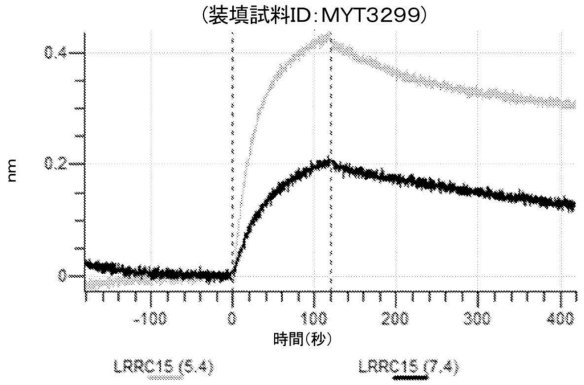
【図１４Ｆ】

【図14F】



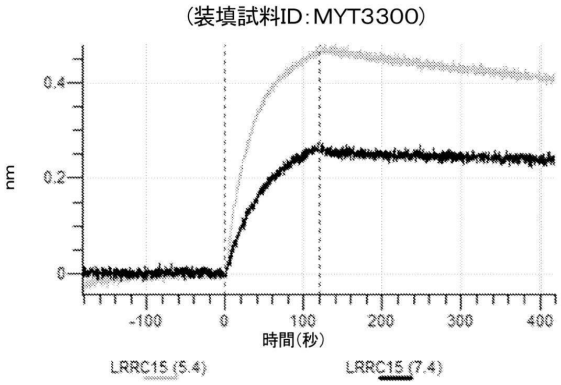
【図１４Ｇ】

【図14G】



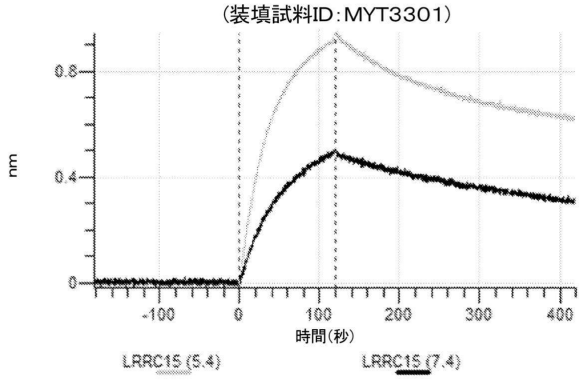
【図１４Ｈ】

【図14H】



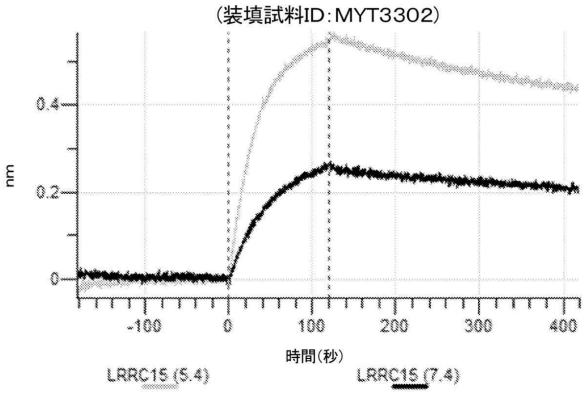
【図１４Ｉ】

【図14I】



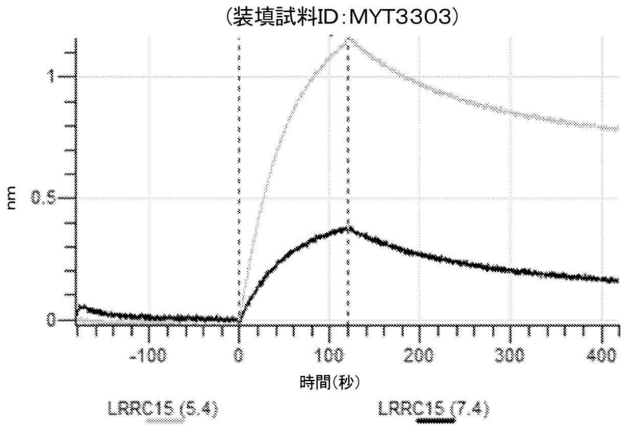
【図１４Ｊ】

【図14J】



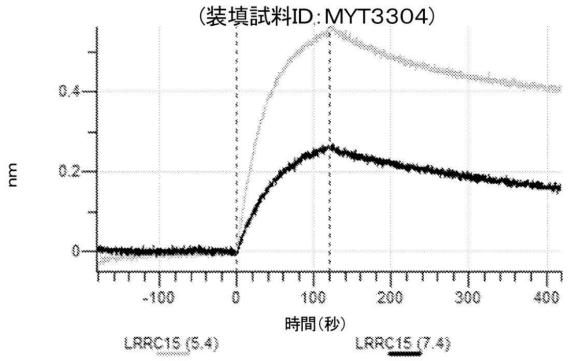
【図１４Ｋ】

【図14K】



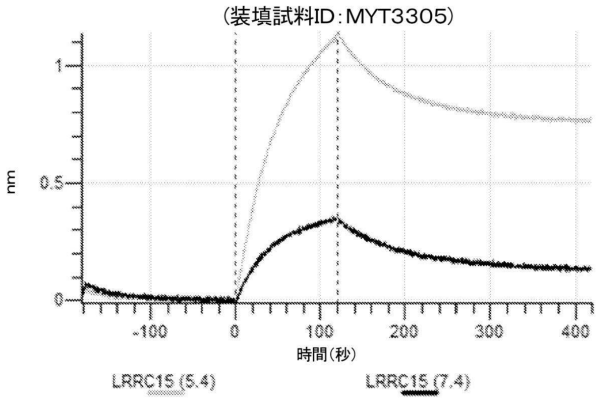
【図１４Ｌ】

【図14L】



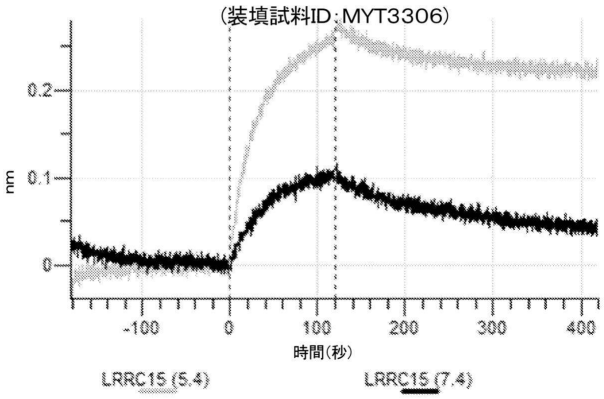
【図１４Ｍ】

【図14M】



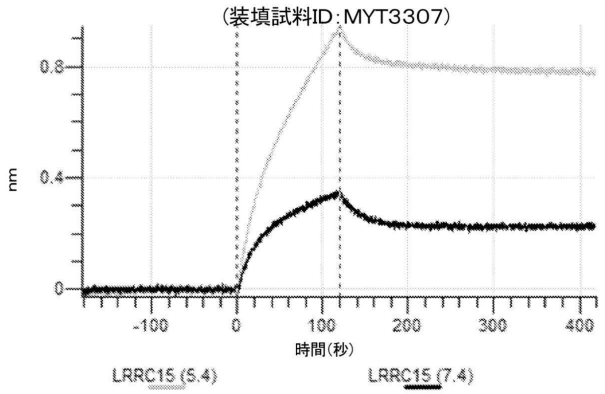
【図１４Ｎ】

【図14N】



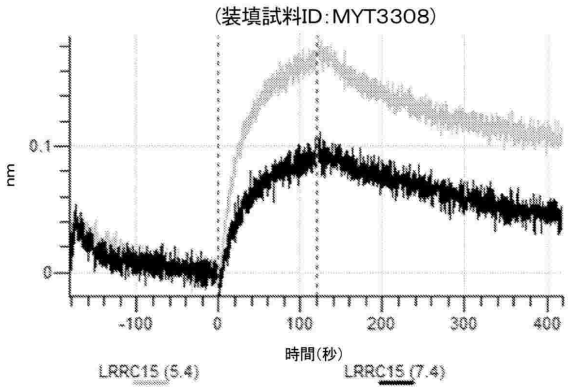
【図１４Ｏ】

【図14O】



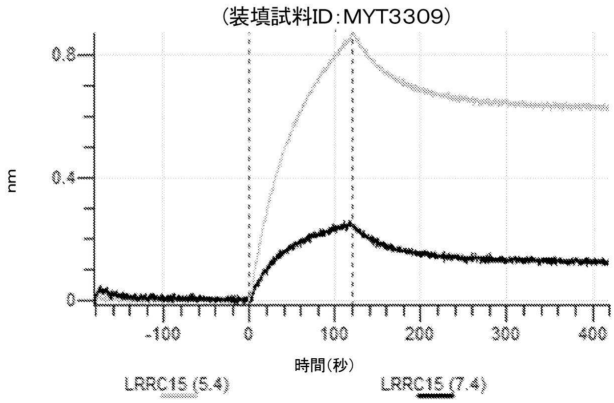
【図１４Ｐ】

【図14P】



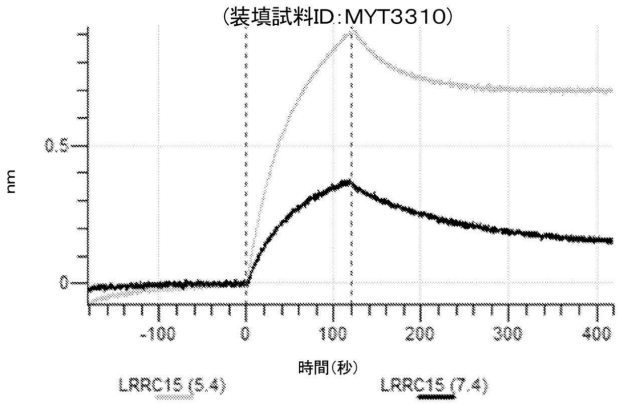
【図１４Ｑ】

【図14Q】



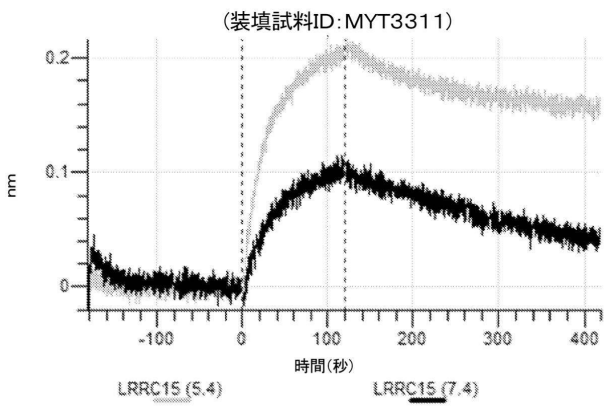
【図１４Ｒ】

【図14R】



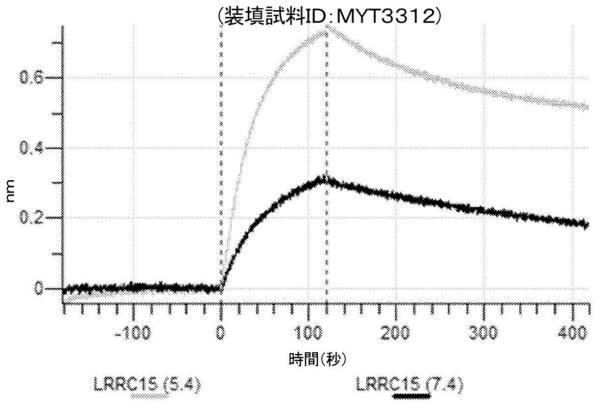
【図１４Ｓ】

【図14S】



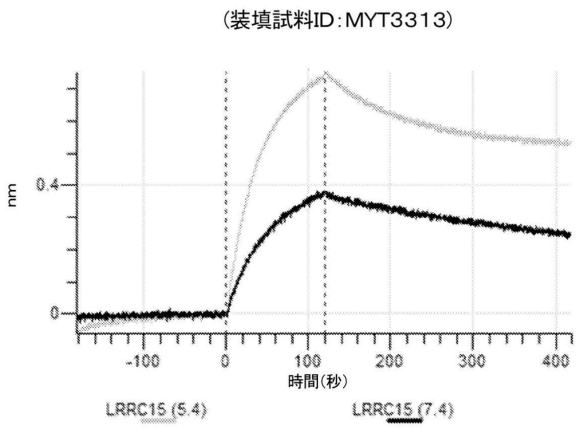
【図１４Ｔ】

【図14T】



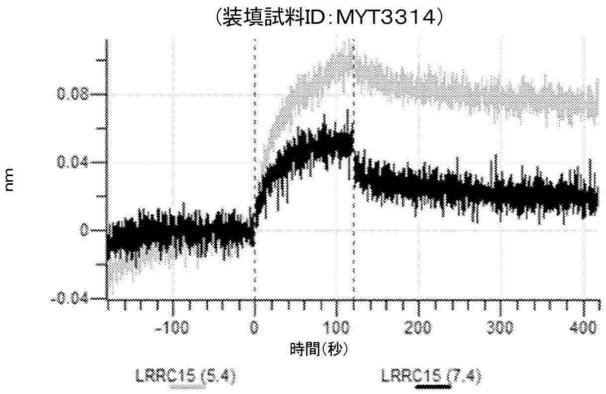
【図１４Ｕ】

【図14U】



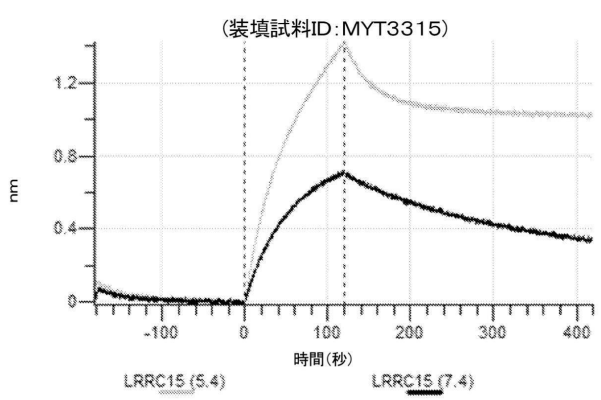
【図１４Ｖ】

【図14V】



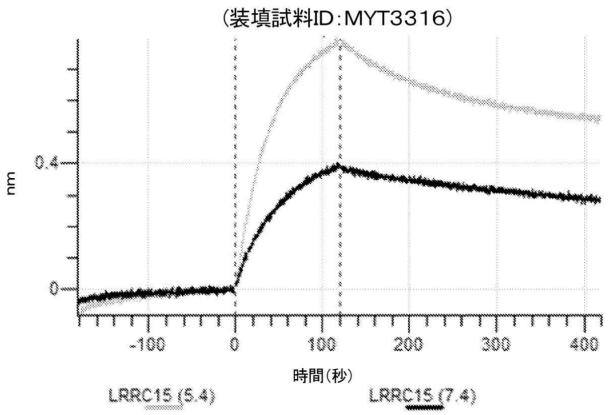
【図１４Ｗ】

【図14W】



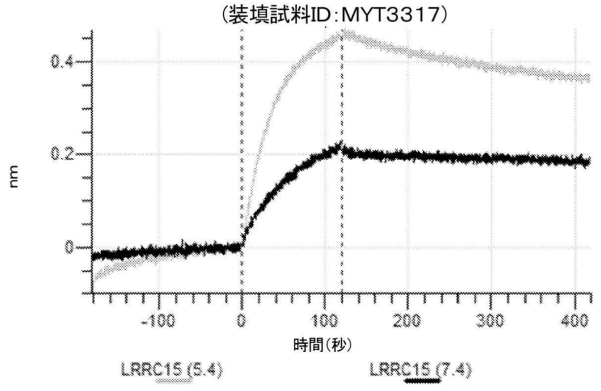
【図１４Ｘ】

【図14X】



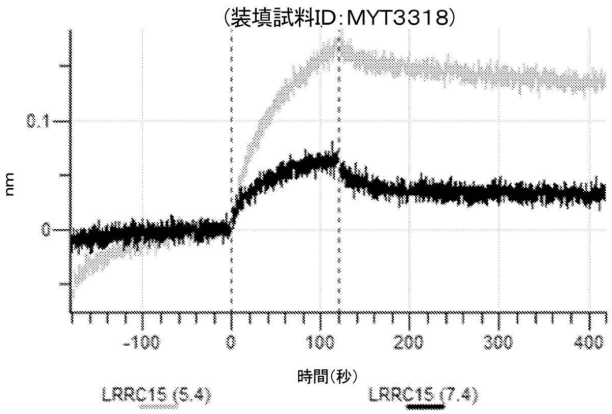
【図１４Ｙ】

【図14Y】



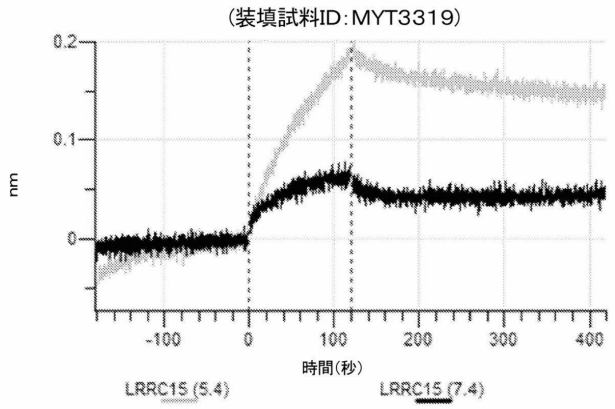
【図１４Ｚ】

【図14Z】



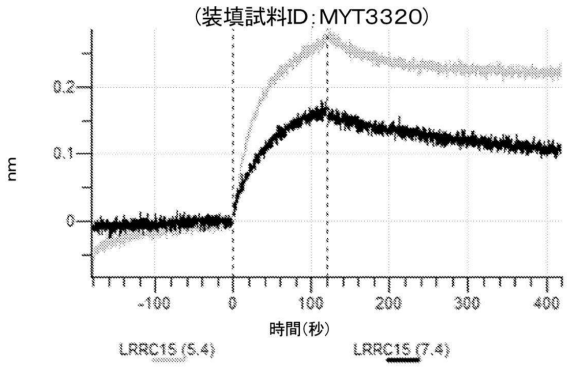
【図１４ＡＡ】

【図14AA】



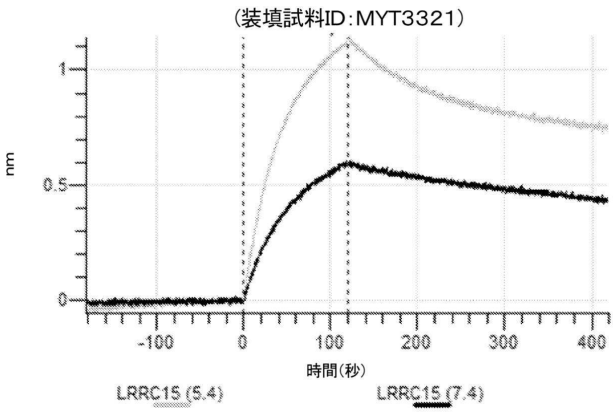
【図１４ＡＢ】

【図14AB】



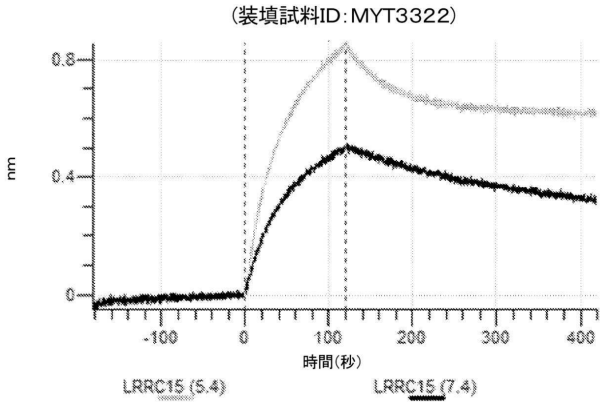
【図１４ＡＣ】

【図14AC】



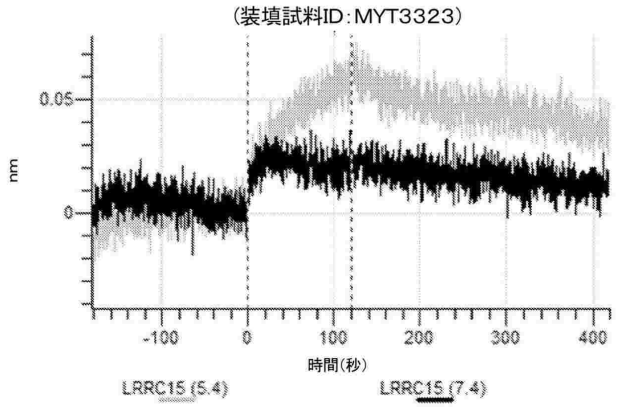
【図１４ＡＤ】

【図14AD】



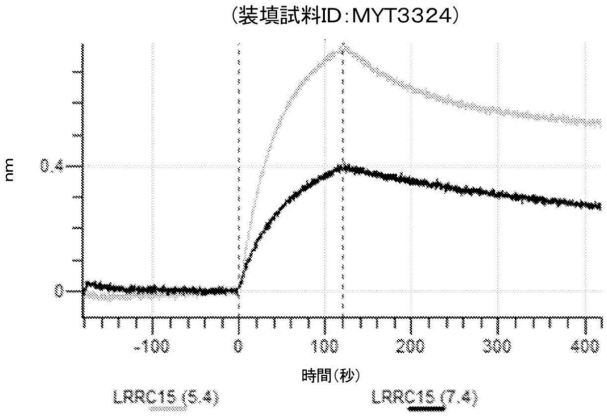
【図１４ＡＥ】

【図14AE】



【図１４ＡＦ】

【図14AF】



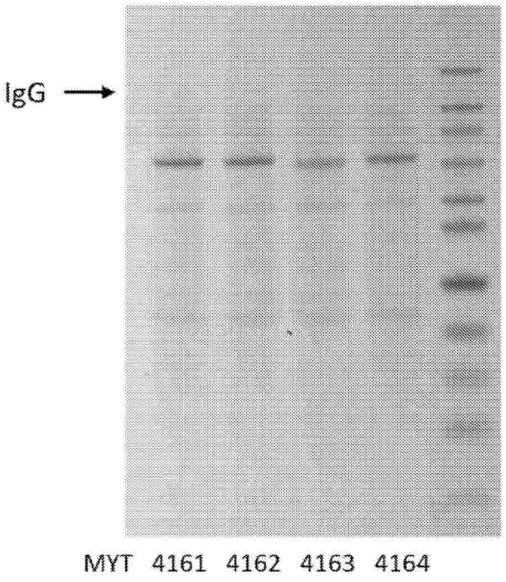
【図１５】

【図15】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT3293	84	132						
MYT3294	84	133						
MYT3295	84	134						
MYT3296	84	135						
MYT3297	84	136						
MYT3298	84	137						
MYT3299	84	138						
MYT3300	84	139						
MYT3301	84	140						
MYT3302	84	141						
MYT3303	84	142						
MYT3304	84	143						
MYT3305	84	144						
MYT3306	84	145						
MYT3307	84	146						
MYT3308	84	147						
MYT3309	84	148						
MYT3310	84	149						
MYT3311	84	150						
MYT3312	84	151						
MYT3313	84	152						
MYT3314	84	153						
MYT3315	84	154						
MYT3316	84	155						
MYT3317	84	156						
MYT3318	84	157						
MYT3319	84	158						
MYT3320	84	159						
MYT3321	84	160						
MYT3322	84	161						
MYT3323	84	162						
MYT3324	84	163						

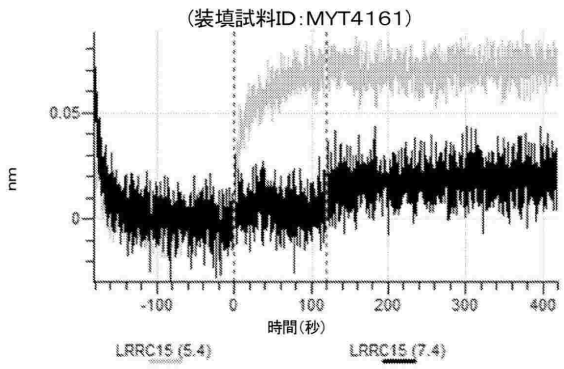
【図１６】

【図16】



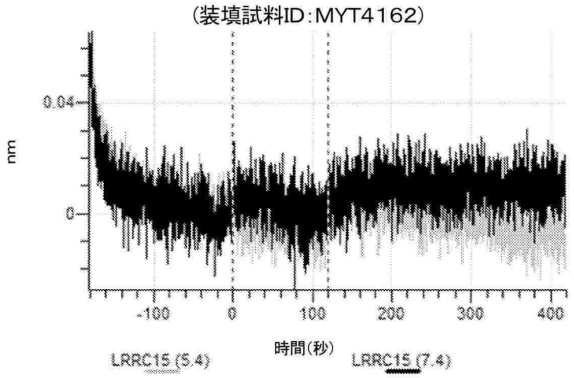
【図１７Ａ】

【図17A】



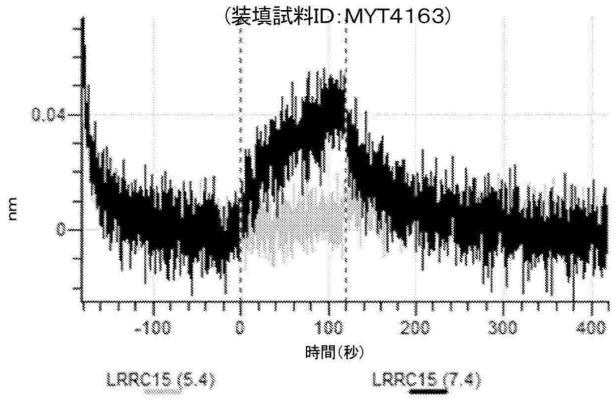
【図１７Ｂ】

【図17B】



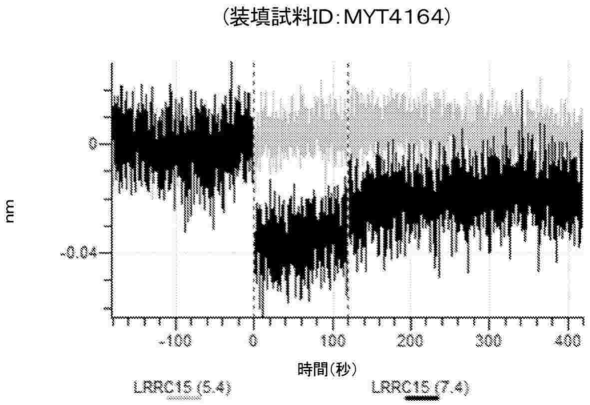
【図１７Ｃ】

【図17C】



【図１７Ｄ】

【図17D】



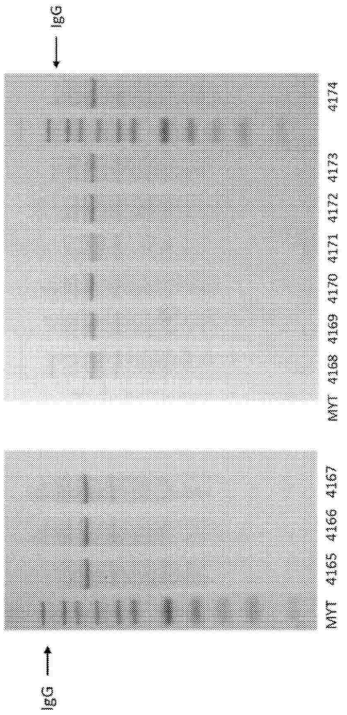
【図１８】

【図18】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT4161	164	85						
MYT4162	165	85						
MYT4163	166	85						
MYT4164	167	85						

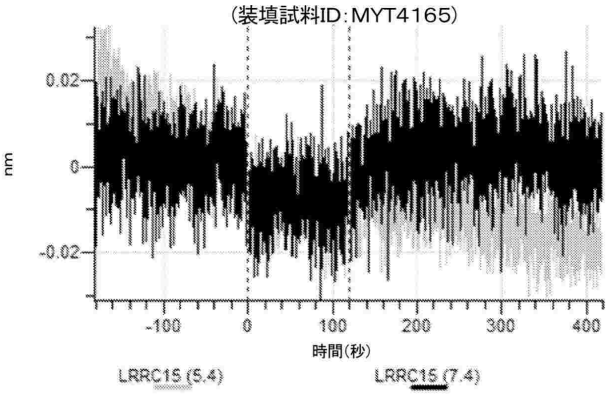
【図１９】

【図19】



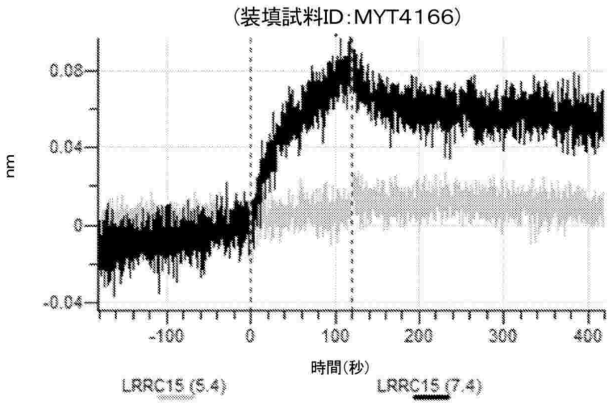
【図２０Ａ】

【図20A】



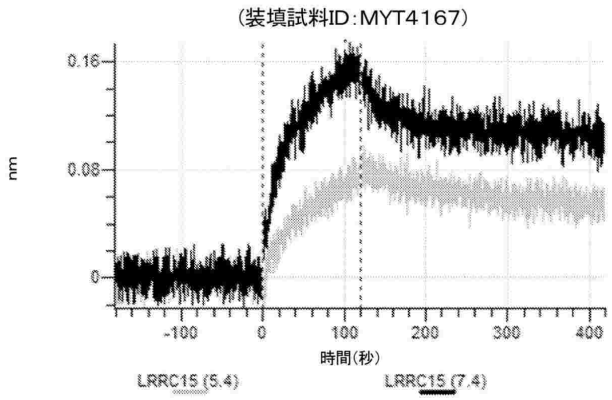
【図２０Ｂ】

【図20B】



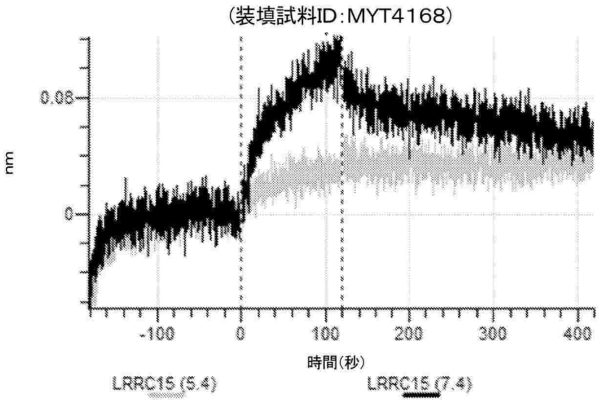
【図２０Ｃ】

【図20C】



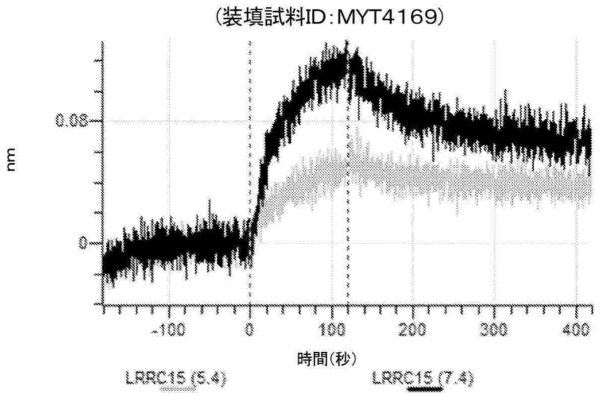
【図２０Ｄ】

【図20D】



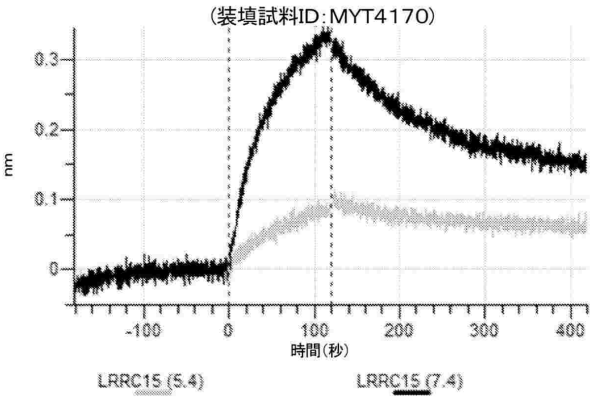
【図２０Ｅ】

【図20E】



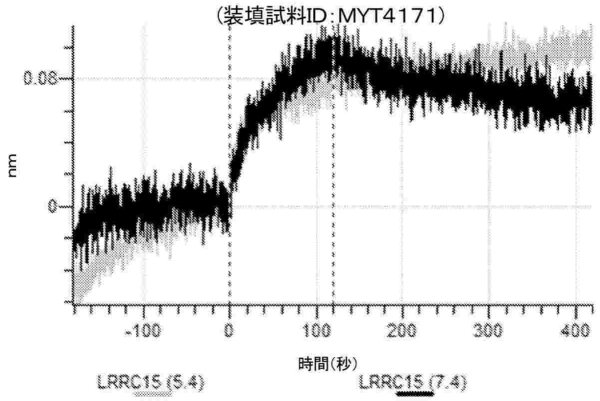
【図２０Ｆ】

【図20F】



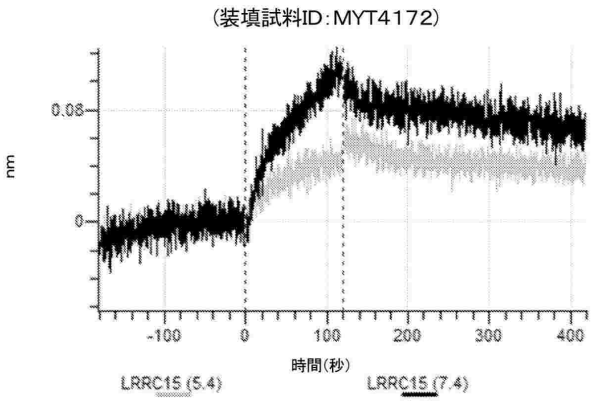
【図２０Ｇ】

【図20G】



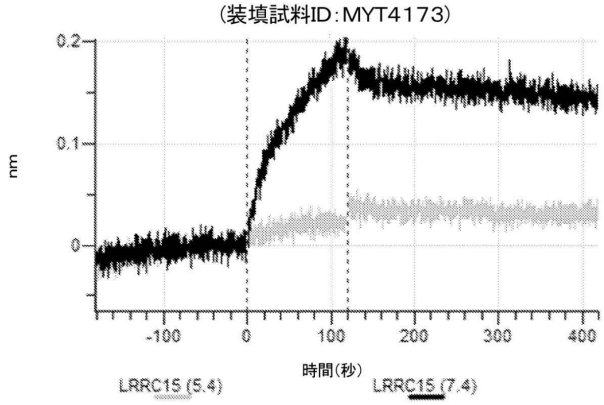
【図２０Ｈ】

【図20H】



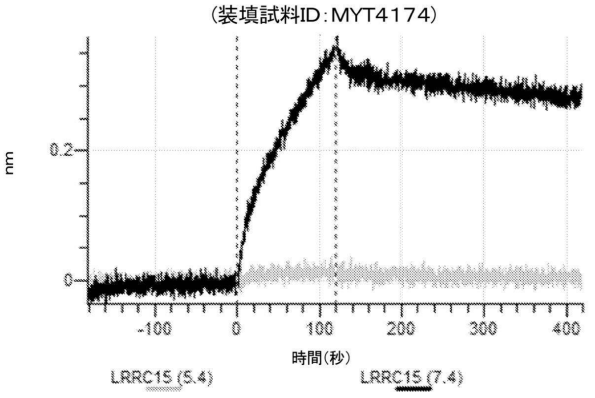
【図２０Ｉ】

【図20I】



【図２０Ｊ】

【図20J】



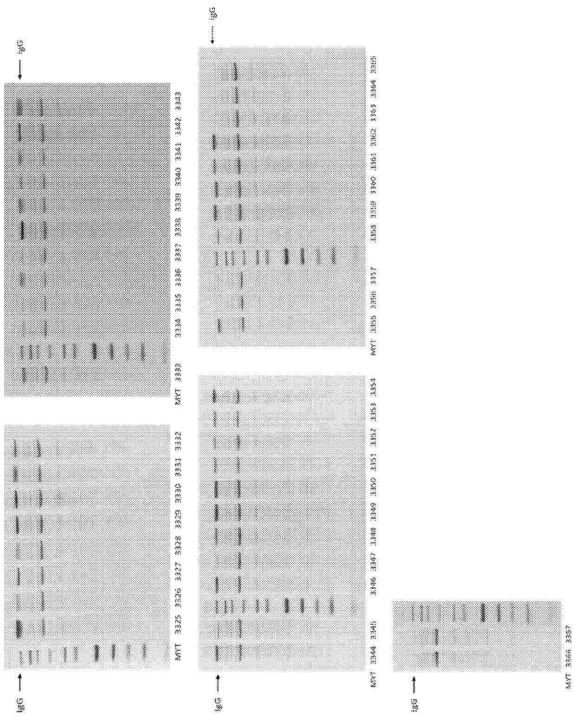
【図２１】

【図21】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT4165	84	168						
MYT4166	84	169						
MYT4167	84	170						
MYT4168	84	171						
MYT4169	84	172						
MYT4170	84	173						
MYT4171	84	174						
MYT4172	84	175						
MYT4173	84	176						
MYT4174	84	177						

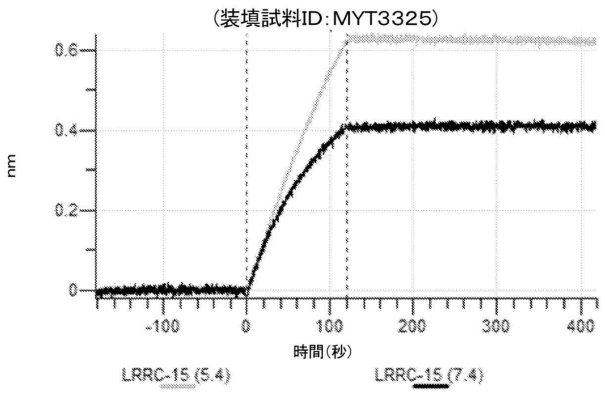
【図２２】

【図22】



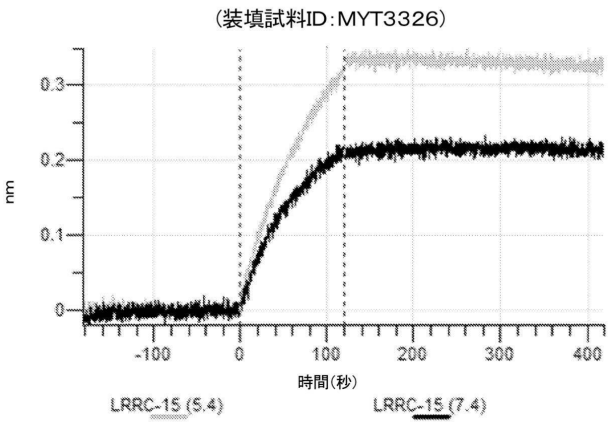
【図２３Ａ】

【図23A】



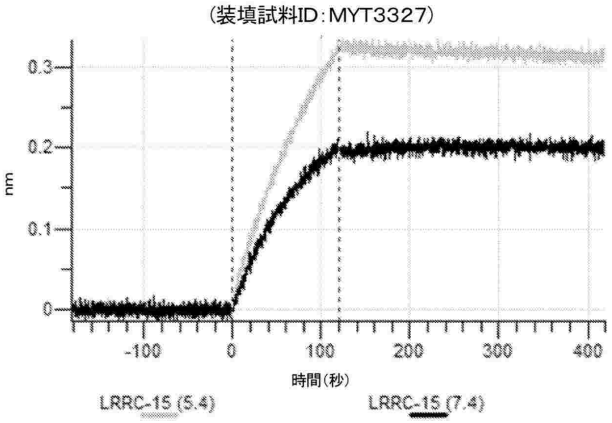
【図２３Ｂ】

【図23B】



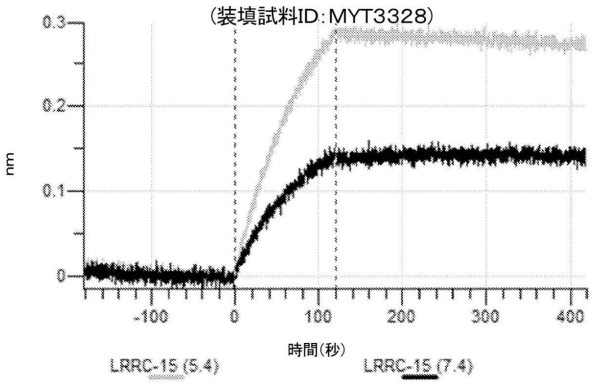
【図２３Ｃ】

【図23C】



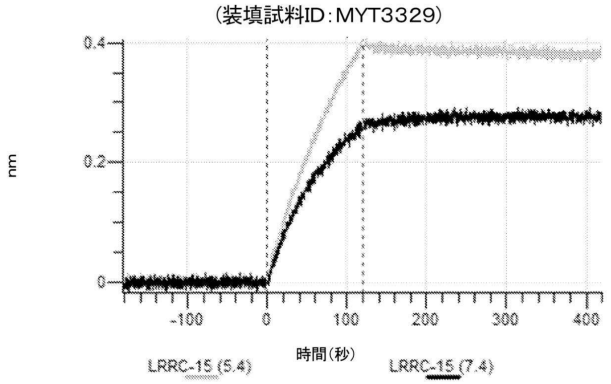
【図２３Ｄ】

【図23D】



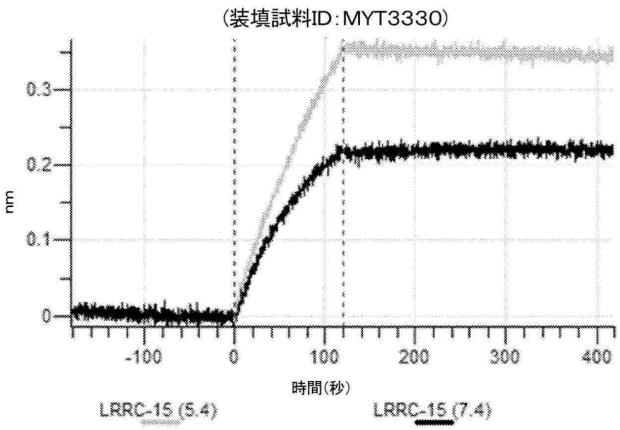
【図２３Ｅ】

【図23E】



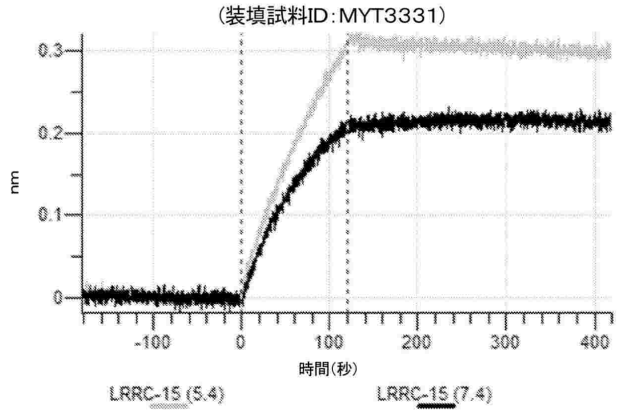
【図２３Ｆ】

【図23F】



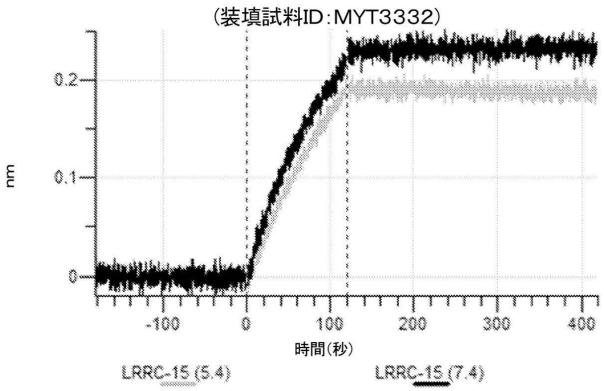
【図２３Ｇ】

【図23G】



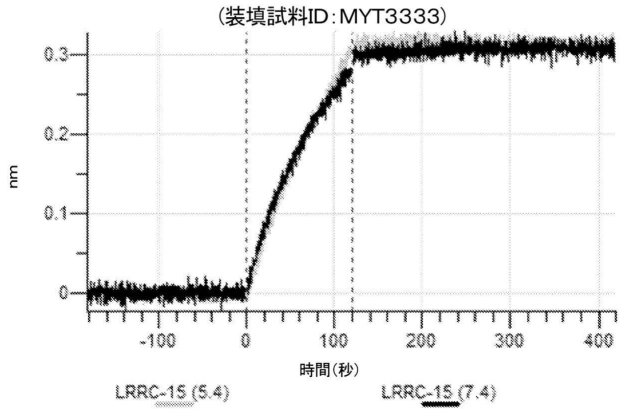
【図２３Ｈ】

【図23H】



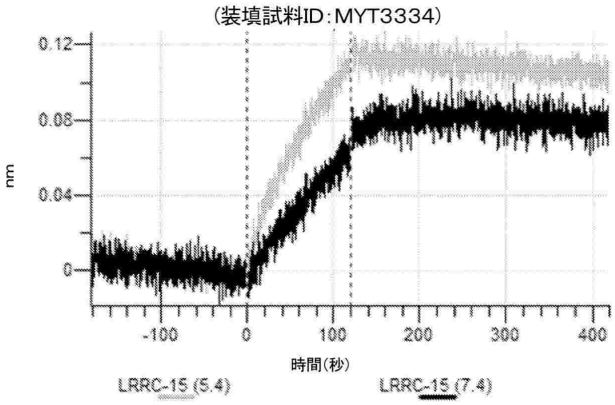
【図２３Ｉ】

【図23I】



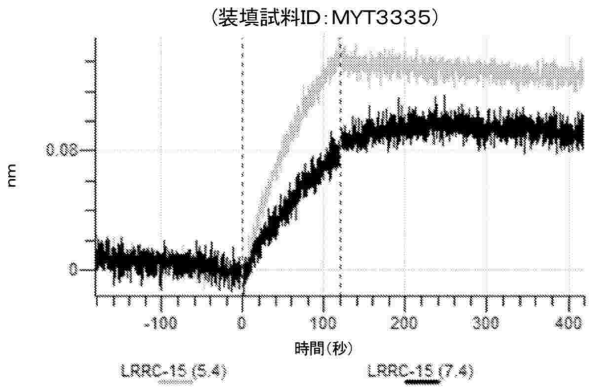
【図２３Ｊ】

【図23J】



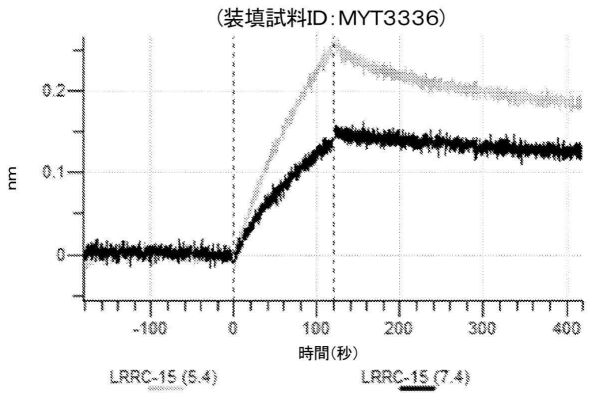
【図２３Ｋ】

【図23K】



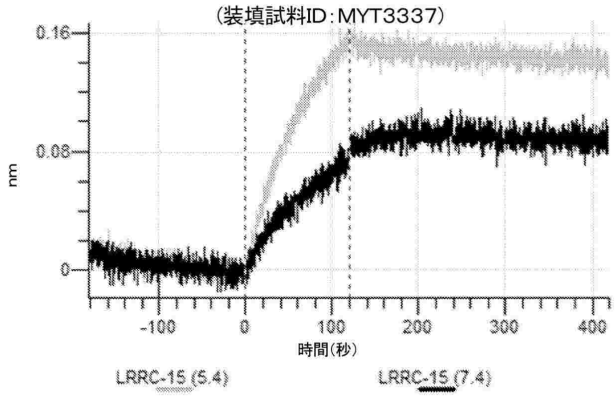
【図２３Ｌ】

【図23L】



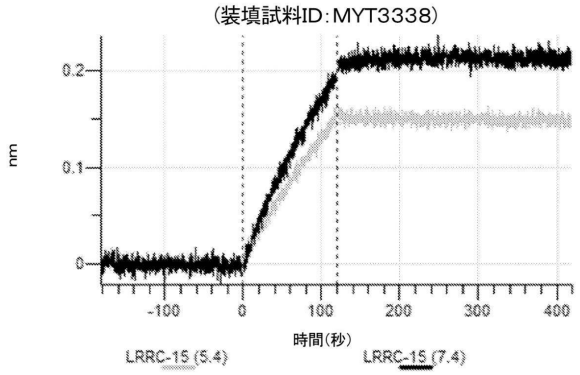
【図２３Ｍ】

【図23M】



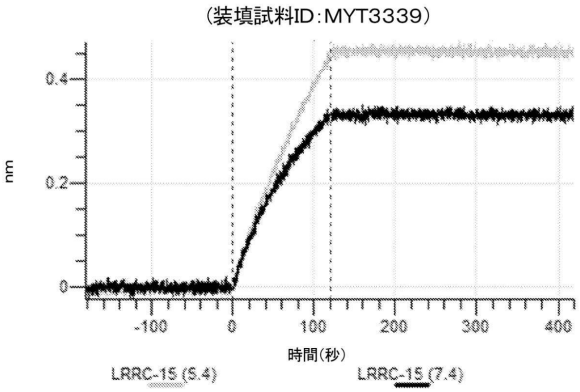
【図２３Ｎ】

【図23N】



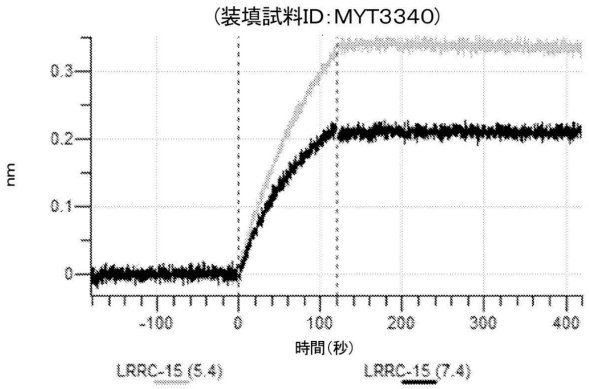
【図２３Ｏ】

【図23O】



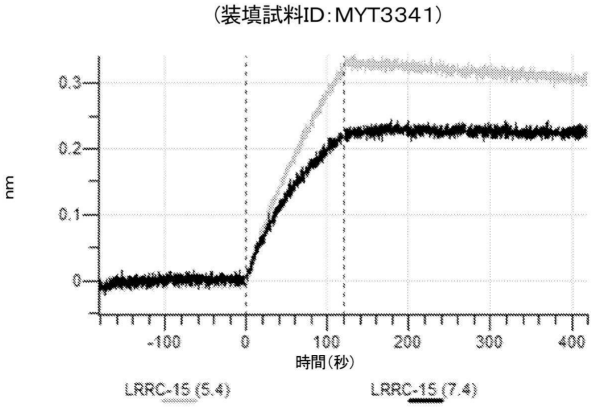
【図２３Ｐ】

【図23P】



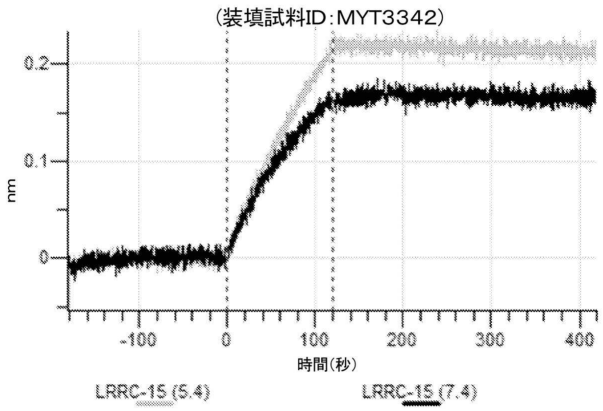
【図２３Ｑ】

【図23Q】



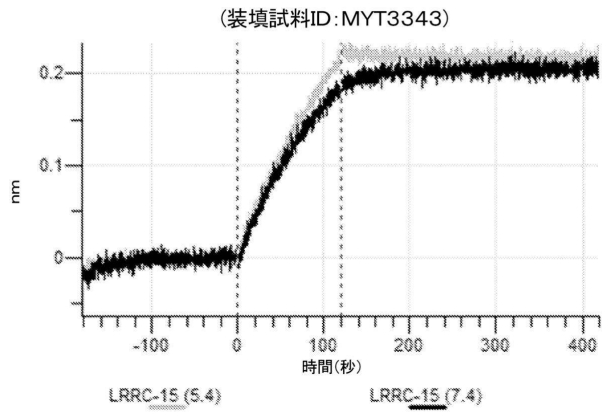
【図２３Ｒ】

【図23R】



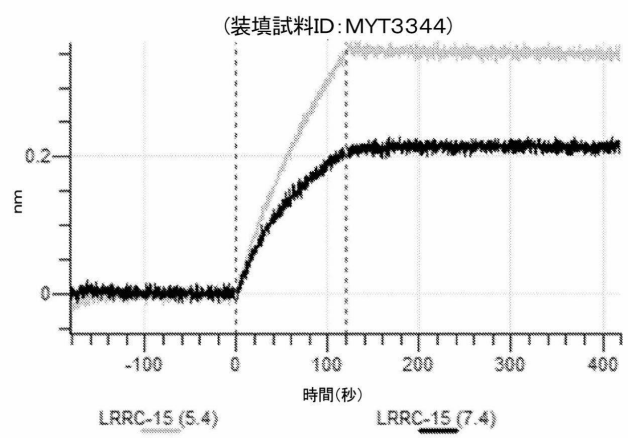
【図２３Ｓ】

【図23S】



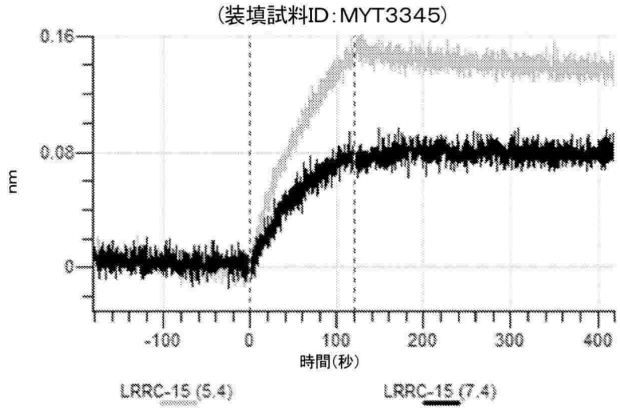
【図２３Ｔ】

【図23T】



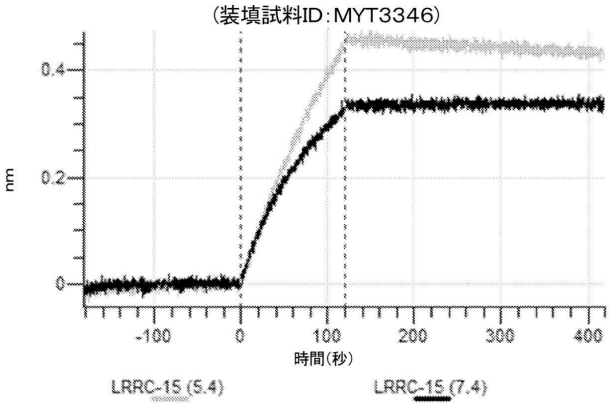
【図２３Ｕ】

【図23U】



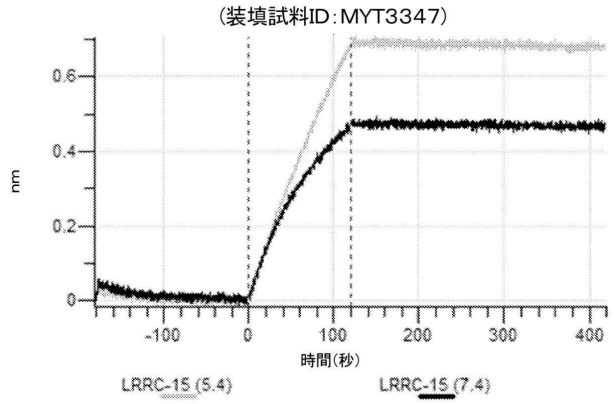
【図２３Ｖ】

【図23V】



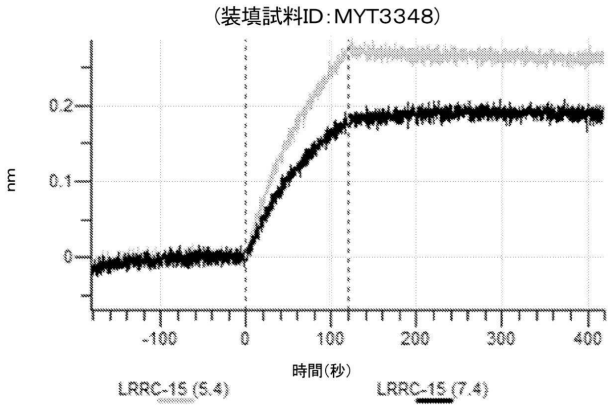
【図２３Ｗ】

【図23W】



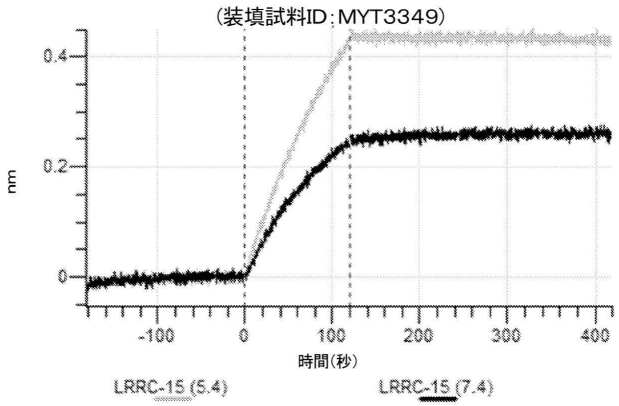
【図２３Ｘ】

【図23X】



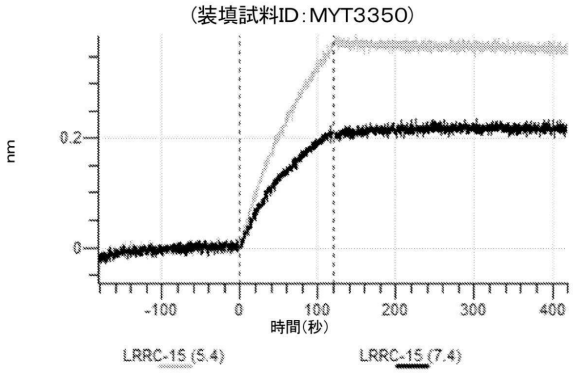
【図２３Ｙ】

【図23Y】



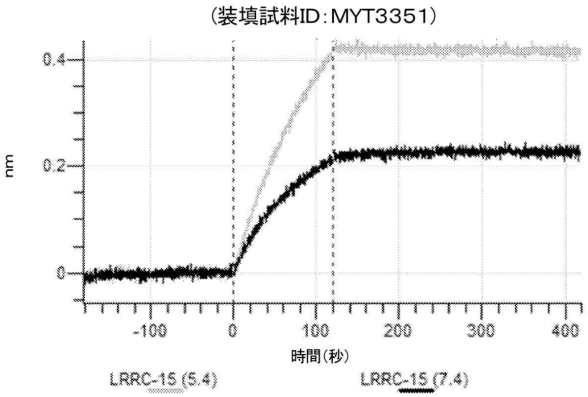
【図２３Ｚ】

【図23Z】



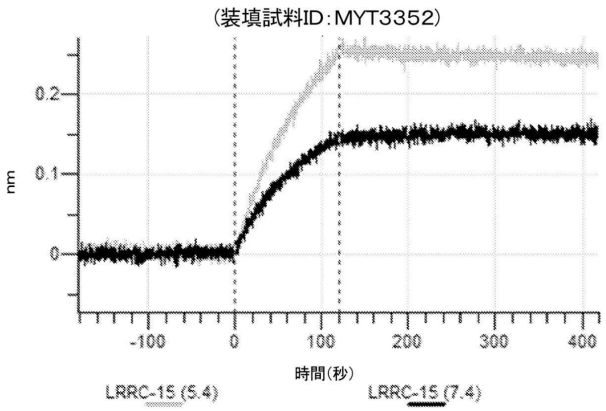
【図２３ＡＡ】

【図23AA】



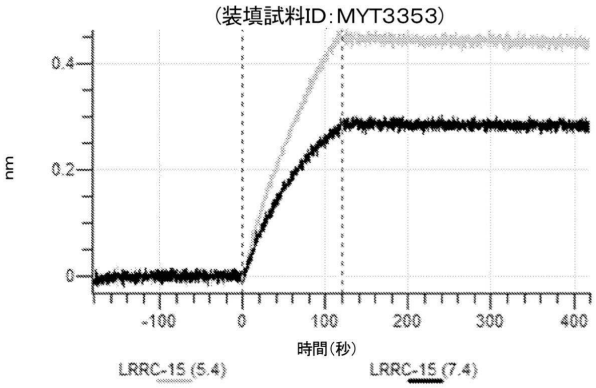
【図２３ＡＢ】

【図23AB】



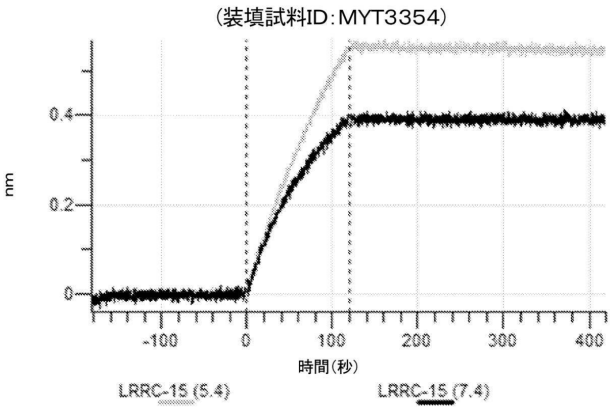
【図２３ＡＣ】

【図23AC】



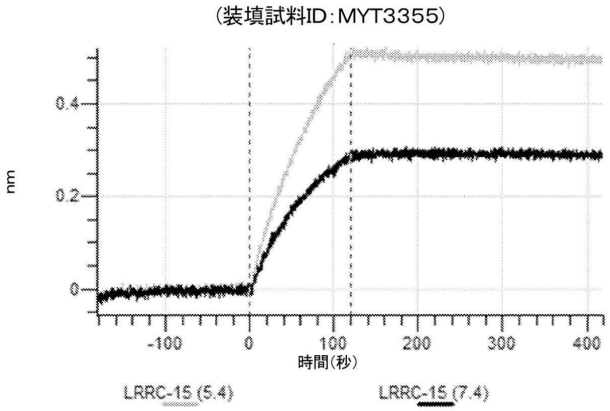
【図２３ＡＤ】

【図23AD】



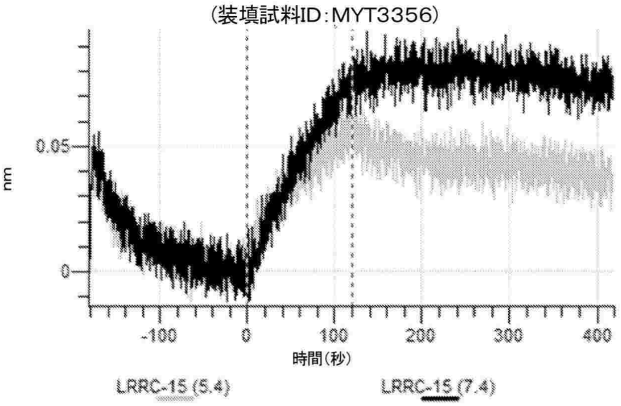
【図２３ＡＥ】

【図23AE】



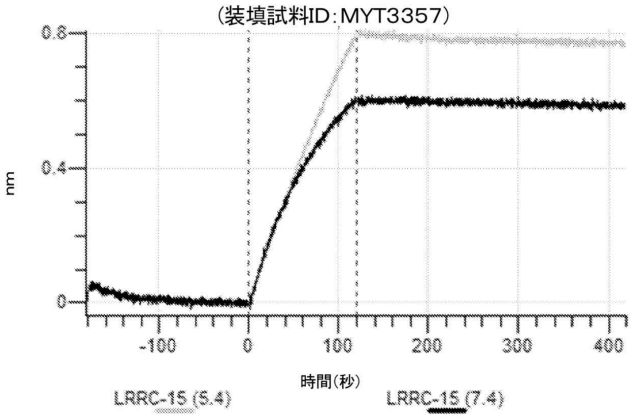
【図２３ＡＦ】

【図23AF】



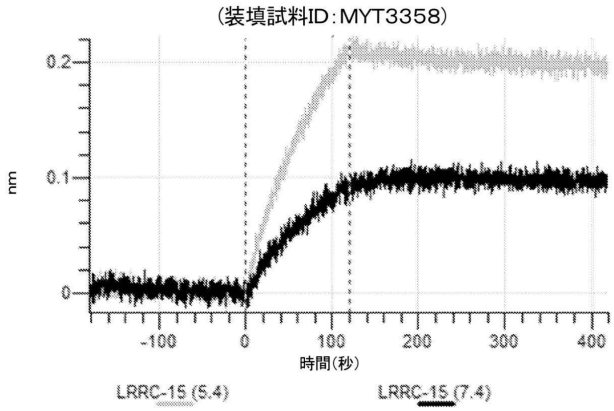
【図２３ＡＧ】

【図23AG】



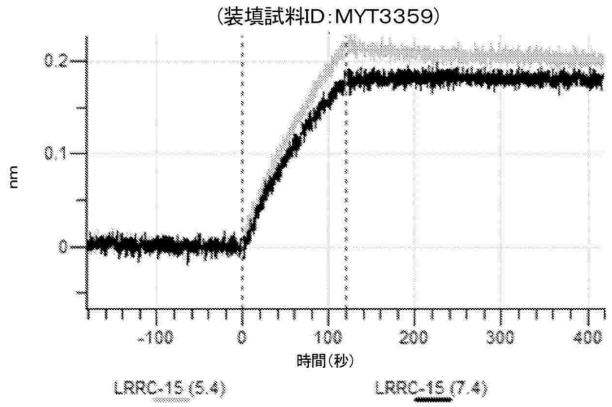
【図２３ＡＨ】

【図23AH】



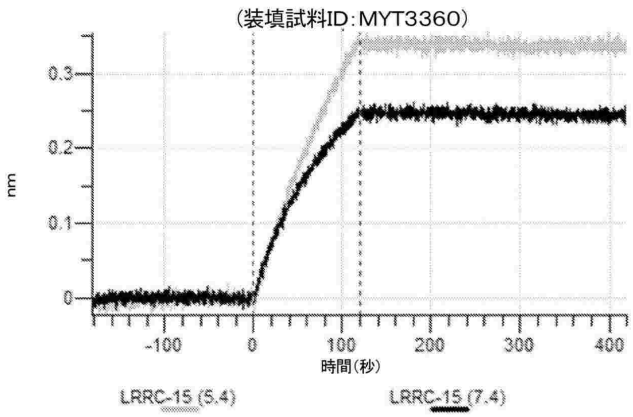
【図２３ＡＩ】

【図23AI】



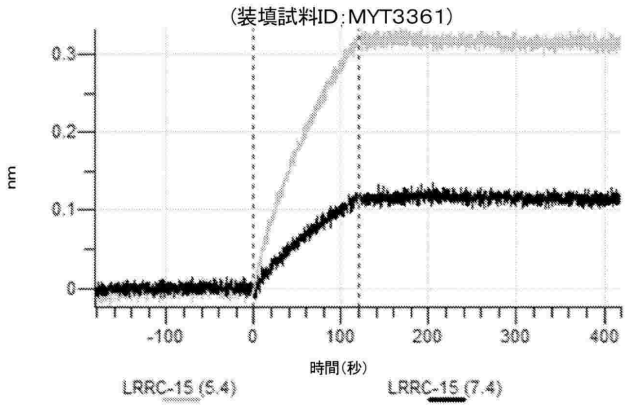
【図２３ＡＪ】

【図23AJ】



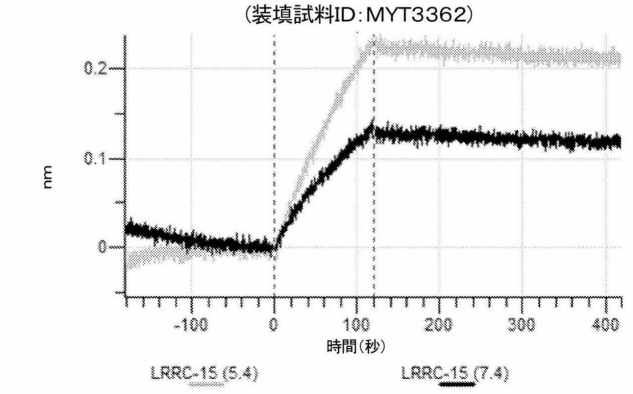
【図２３ＡＫ】

【図23AK】



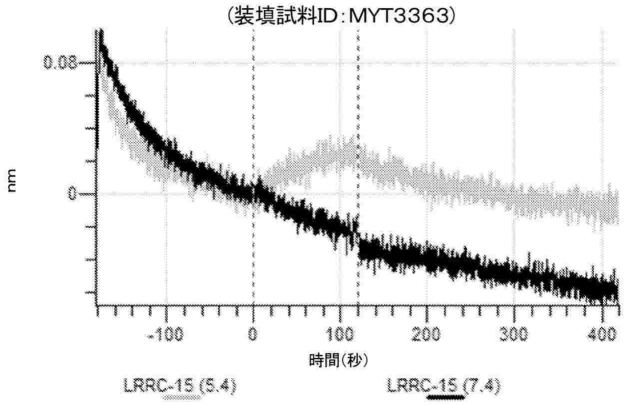
【図２３ＡＬ】

【図23AL】



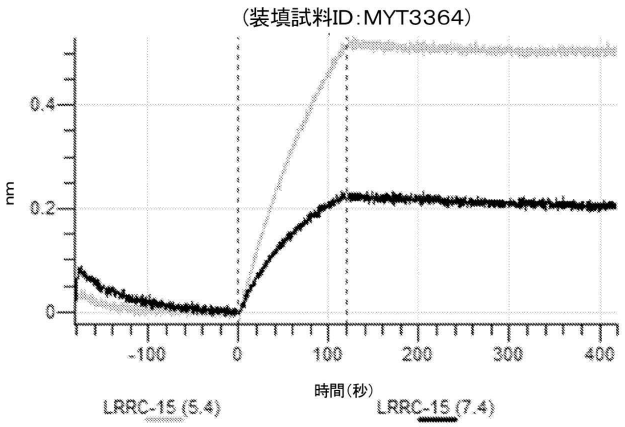
【図２３ＡＭ】

【図23AM】



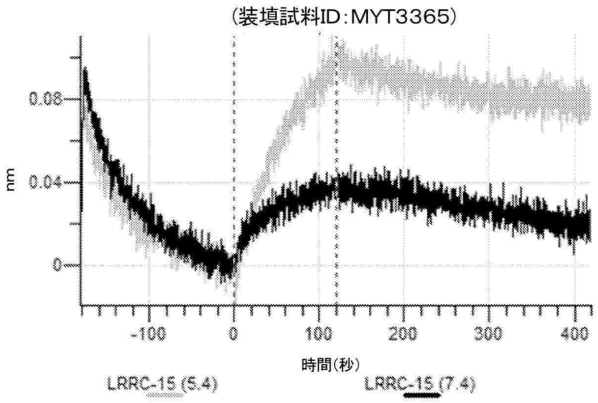
【図２３ＡＮ】

【図23AN】



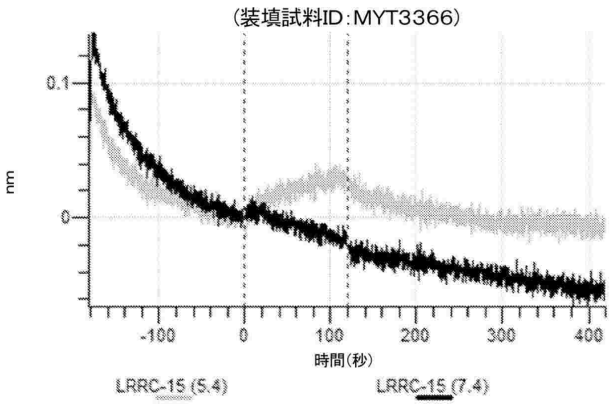
【図２３ＡＯ】

【図23AO】



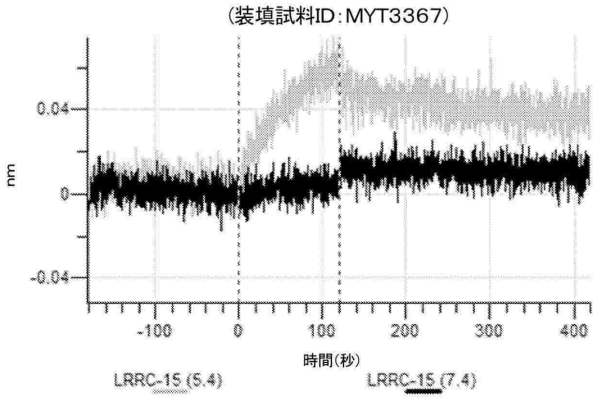
【図２３ＡＰ】

【図23AP】



【図２３ＡＱ】

【図23AQ】



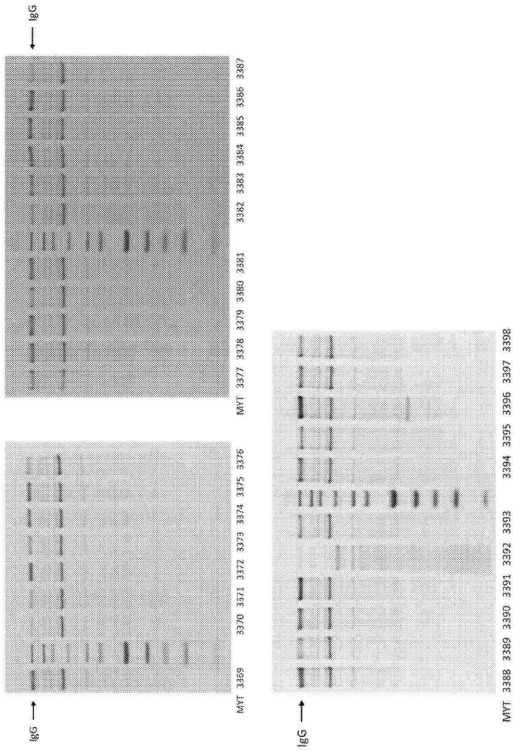
【図２４】

【図24】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT3326	186	179						
MYT3327	187	179						
MYT3328	188	179						
MYT3329	189	179						
MYT3330	190	179						
MYT3331	191	179						
MYT3332	192	179						
MYT3333	193	179						
MYT3334	194	179						
MYT3335	195	179						
MYT3336	196	179						
MYT3337	197	179						
MYT3338	198	179						
MYT3339	199	179						
MYT3340	200	179						
MYT3341	201	179						
MYT3342	202	179						
MYT3343	203	179						
MYT3344	204	179						
MYT3345	205	179						
MYT3346	206	179						
MYT3347	207	179						
MYT3348	208	179						
MYT3349	209	179						
MYT3350	210	179						
MYT3351	211	179						
MYT3352	212	179						
MYT3353	213	179						
MYT3354	214	179						
MYT3355	215	179						
MYT3356	216	179						
MYT3357	217	179						
MYT3358	218	179						
MYT3359	219	179						
MYT3360	220	179						
MYT3361	221	179						
MYT3362	222	179						
MYT3363	223	179						
MYT3364	224	179						
MYT3365	225	179						
MYT3366	226	179						
MYT3367	227	179						

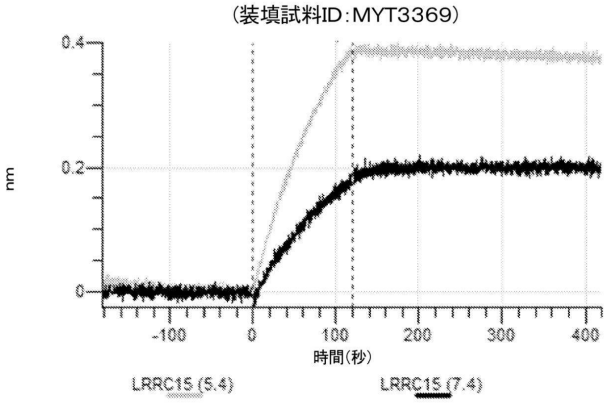
【図２５】

【図25】



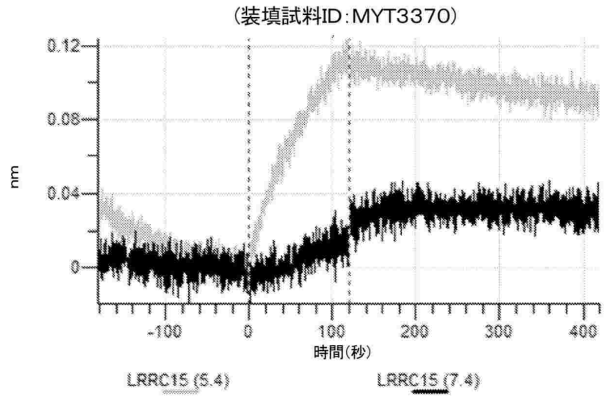
【図２６Ａ】

【図26A】



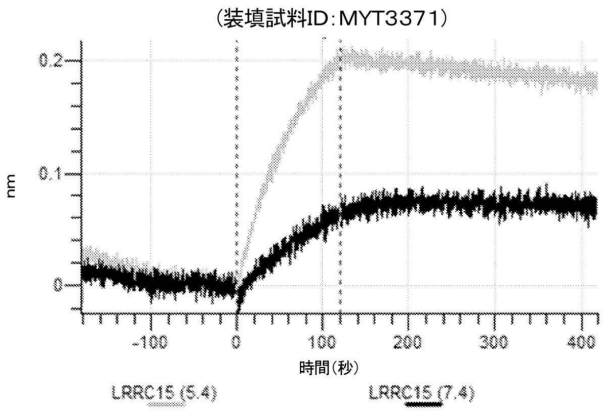
【図２６Ｂ】

【図26B】



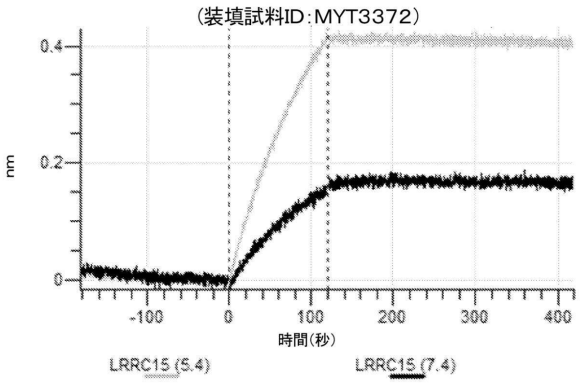
【図２６Ｃ】

【図26C】



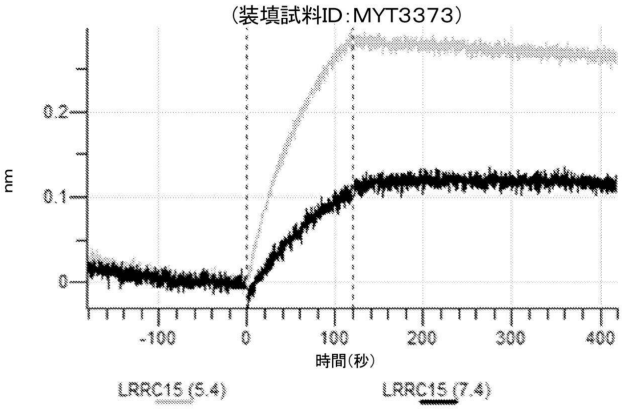
【図２６Ｄ】

【図26D】



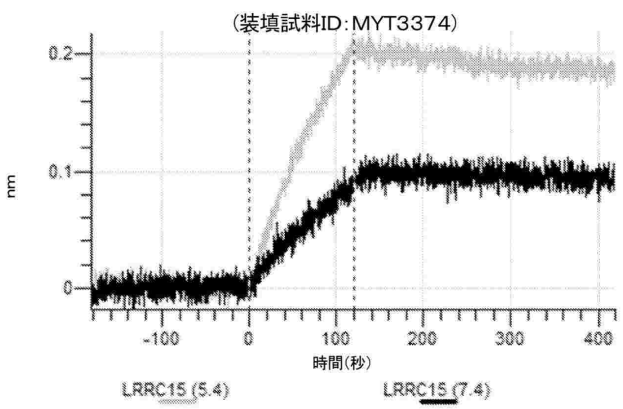
【図２６Ｅ】

【図26E】



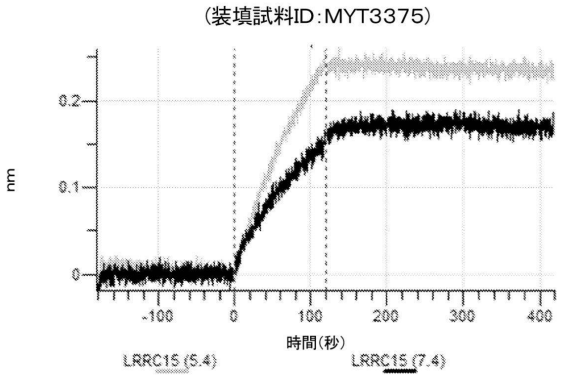
【図２６Ｆ】

【図26F】



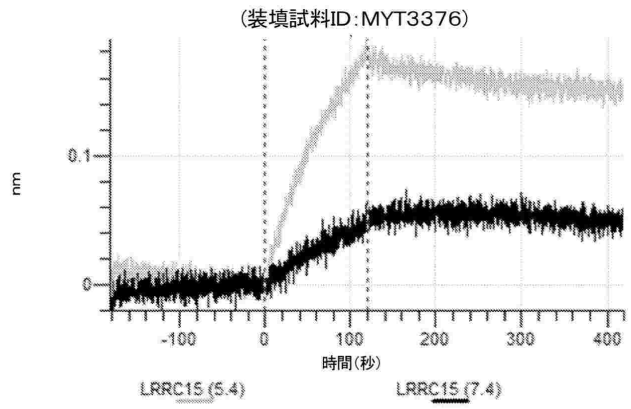
【図２６Ｇ】

【図26G】



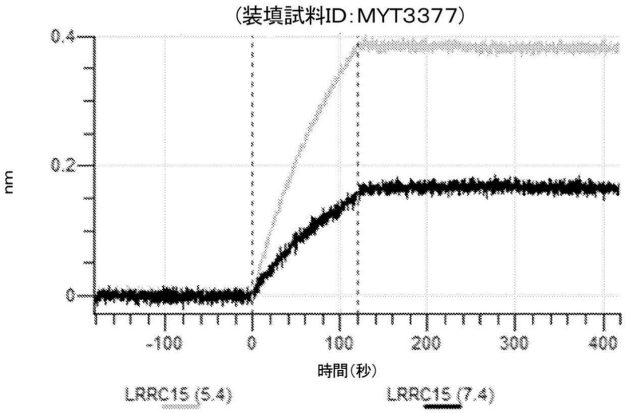
【図２６Ｈ】

【図26H】



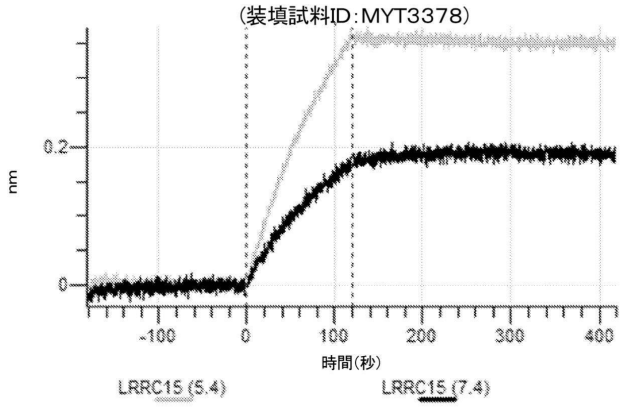
【図２６Ｉ】

【図26I】



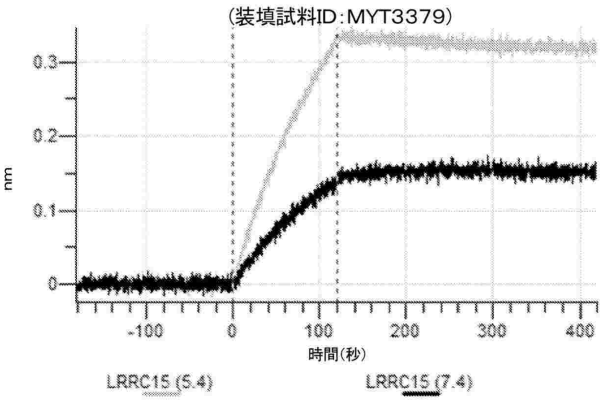
【図２６Ｊ】

【図26J】



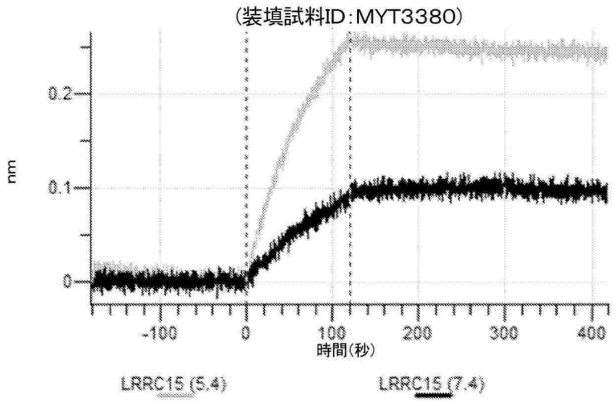
【図２６Ｋ】

【図26K】



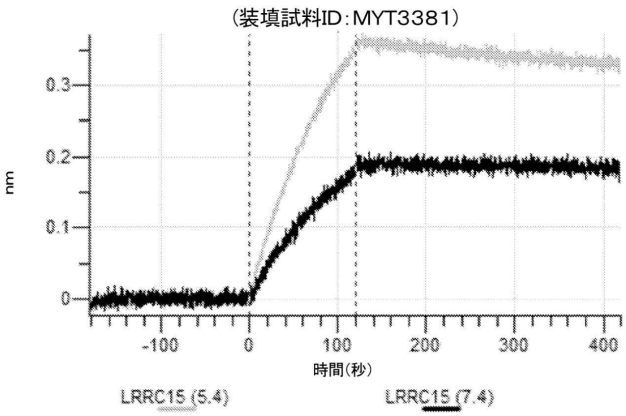
【図２６Ｌ】

【図26L】



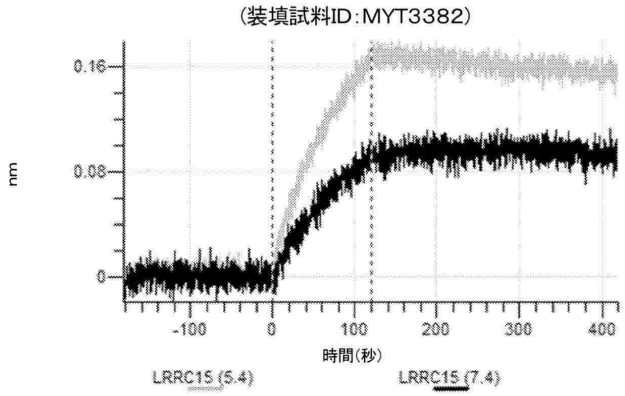
【図２６Ｍ】

【図26M】



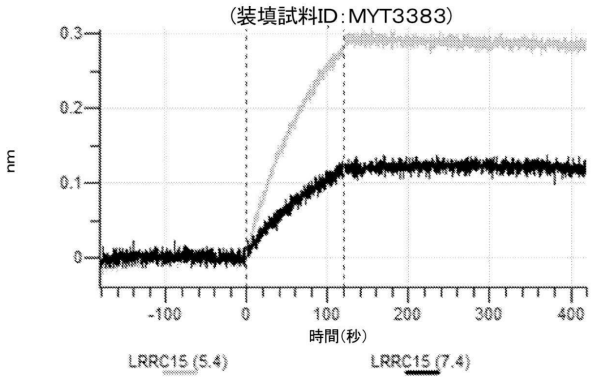
【図２６Ｎ】

【図26N】



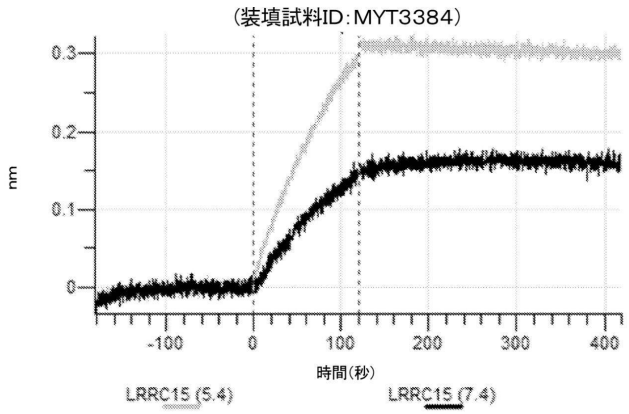
【図２６Ｏ】

【図26O】



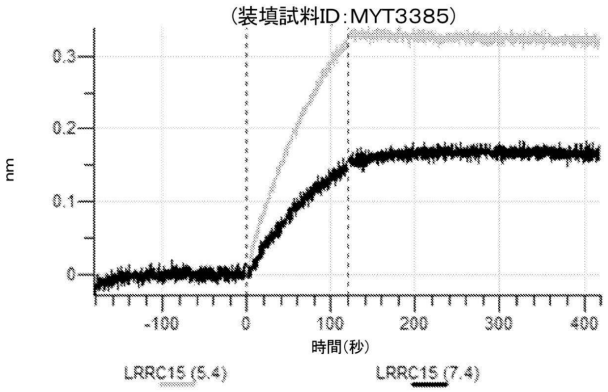
【図２６Ｐ】

【図26P】



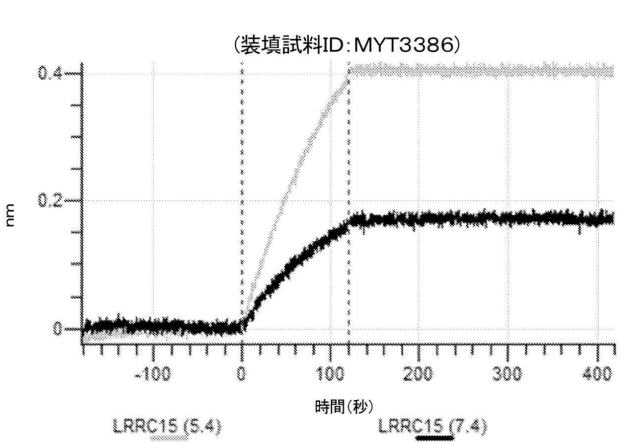
【図２６Ｑ】

【図26Q】



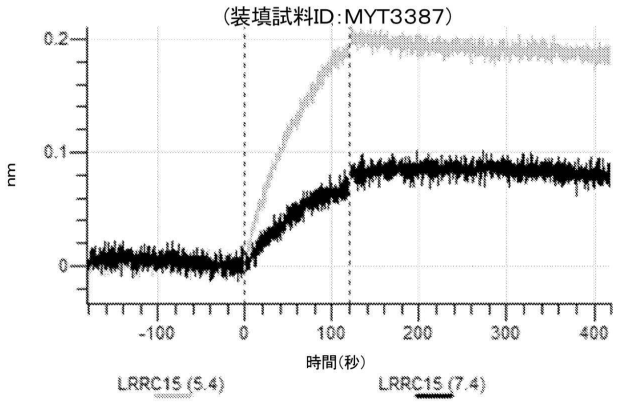
【図２６Ｒ】

【図26R】



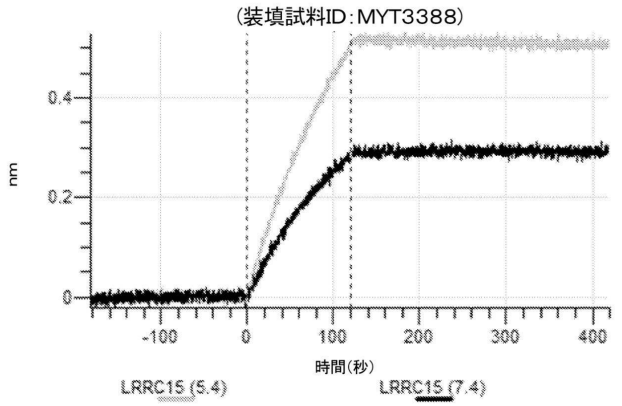
【図２６Ｓ】

【図26S】



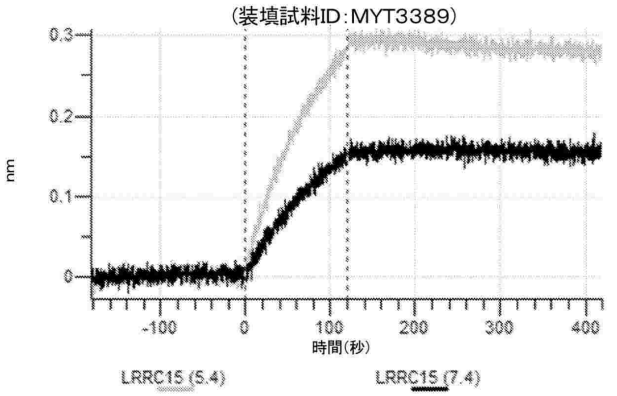
【図２６Ｔ】

【図26T】



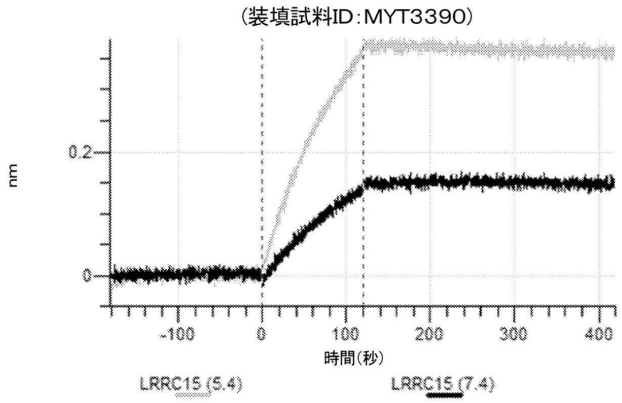
【図２６Ｕ】

【図26U】



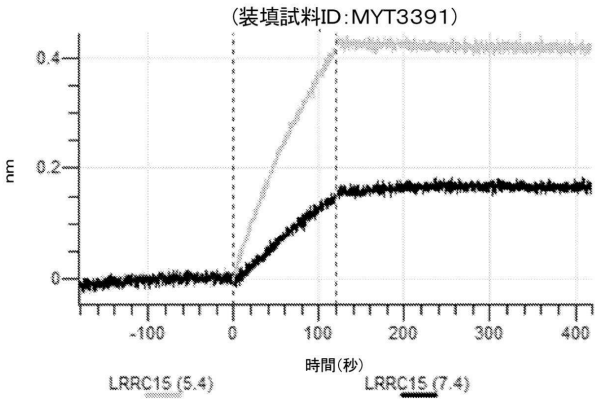
【図２６Ｖ】

【図26V】



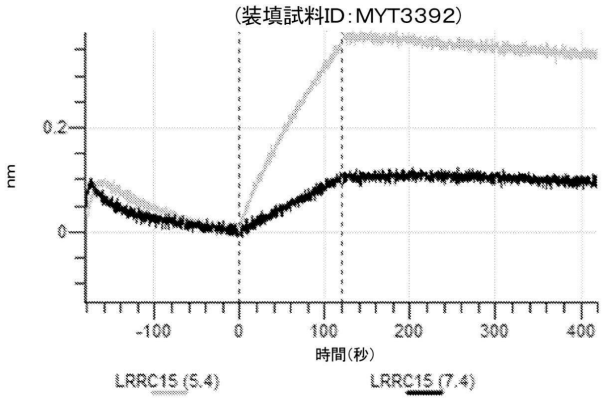
【図２６Ｗ】

【図26W】



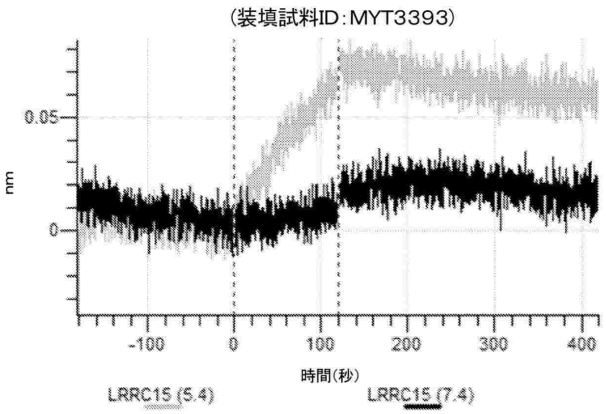
【図２６Ｘ】

【図26X】



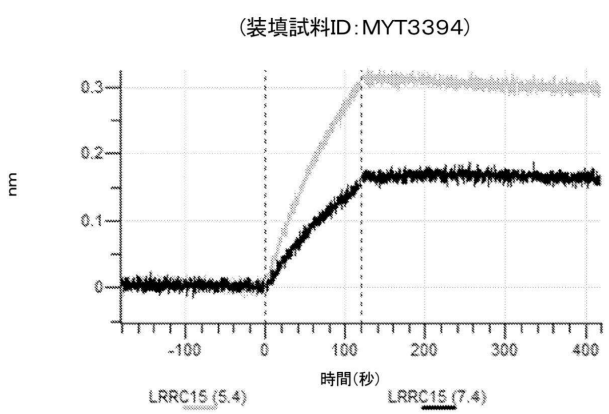
【図２６Ｙ】

【図26Y】



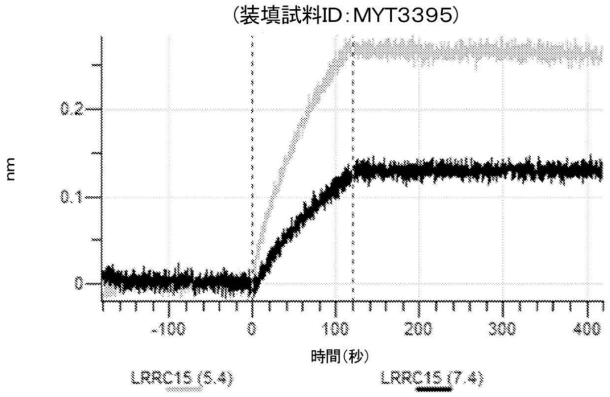
【図２６Ｚ】

【図26Z】



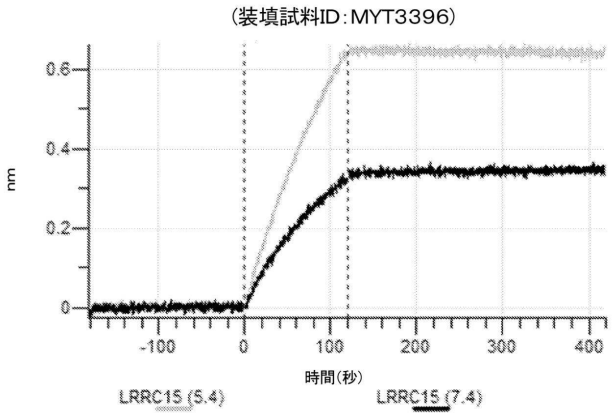
【図２６ＡＡ】

【図26AA】



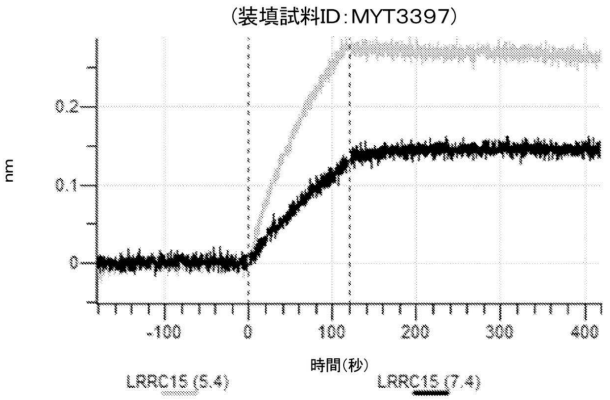
【図２６ＡＢ】

【図26AB】



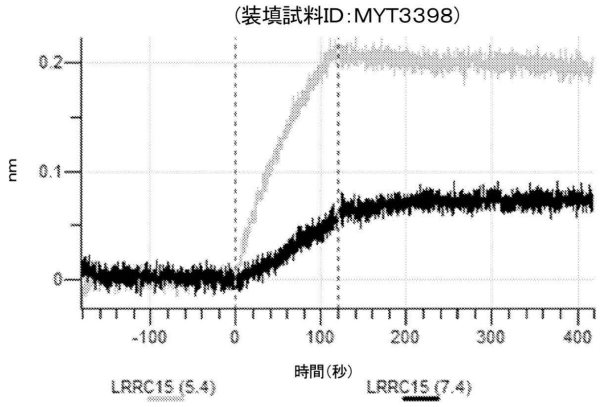
【図２６ＡＣ】

【図26AC】



【図２６ＡＤ】

【図26AD】



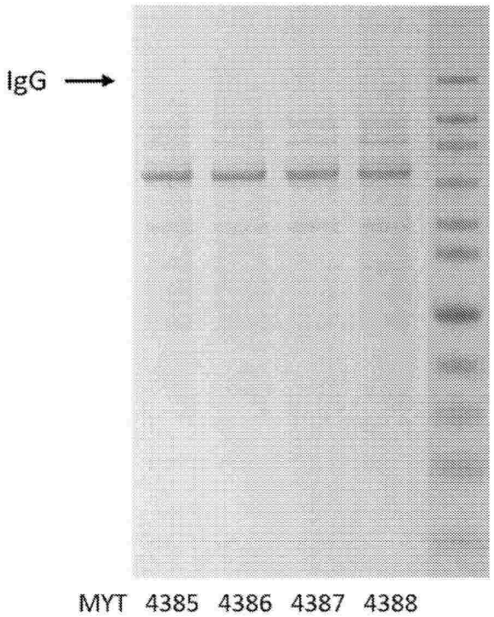
【図２７】

【図27】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT3369	178	228						
MYT3370	178	229						
MYT3371	178	230						
MYT3372	178	231						
MYT3373	178	232						
MYT3374	178	233						
MYT3375	178	234						
MYT3376	178	235						
MYT3377	178	236						
MYT3378	178	237						
MYT3379	178	238						
MYT3380	178	239						
MYT3381	178	240						
MYT3382	178	241						
MYT3383	178	242						
MYT3384	178	243						
MYT3385	178	244						
MYT3386	178	245						
MYT3387	178	246						
MYT3388	178	247						
MYT3389	178	248						
MYT3390	178	249						
MYT3391	178	250						
MYT3392	178	251						
MYT3393	178	252						
MYT3394	178	253						
MYT3395	178	254						
MYT3396	178	255						
MYT3397	178	256						
MYT3398	178	257						

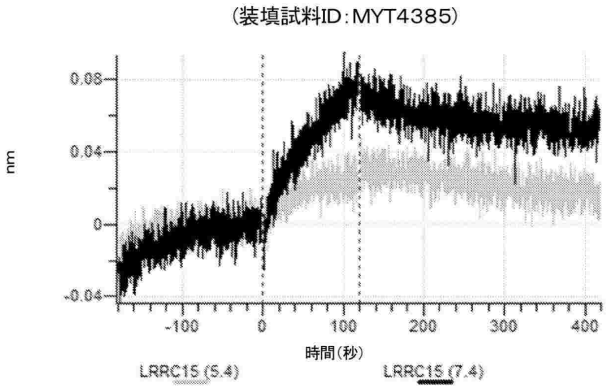
【図２８】

【図28】



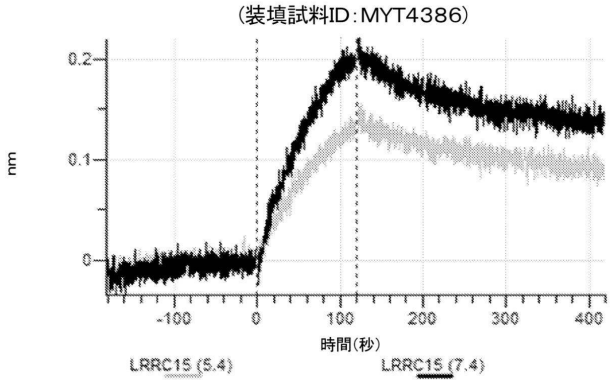
【図２９Ａ】

【図29A】



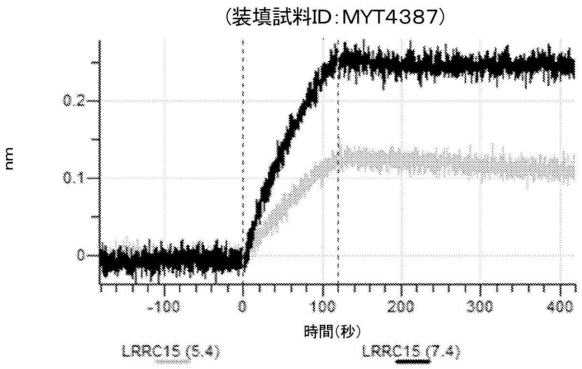
【図２９Ｂ】

【図29B】



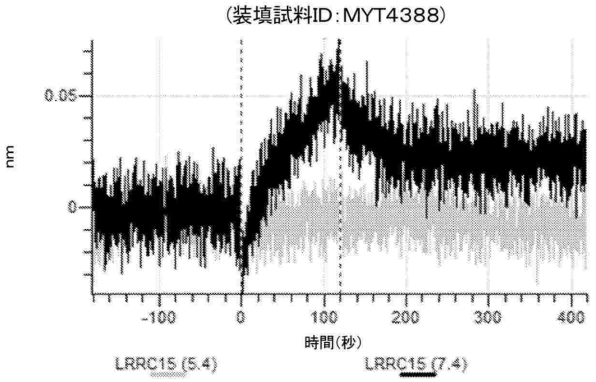
【図２９Ｃ】

【図29C】



【図２９Ｄ】

【図29D】



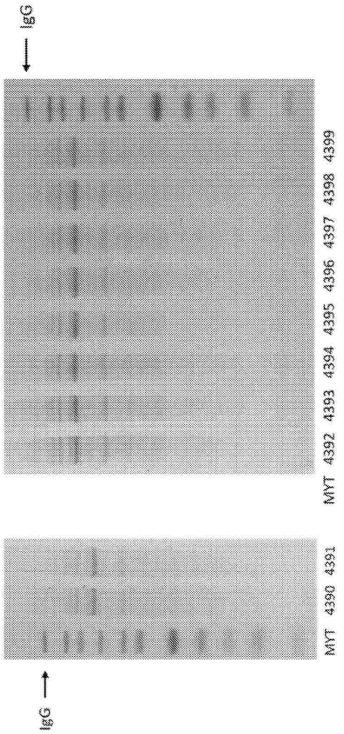
【図３０】

【図30】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT4385	258	179						
MYT4386	259	179						
MYT4387	260	179						
MYT4388	261	179						

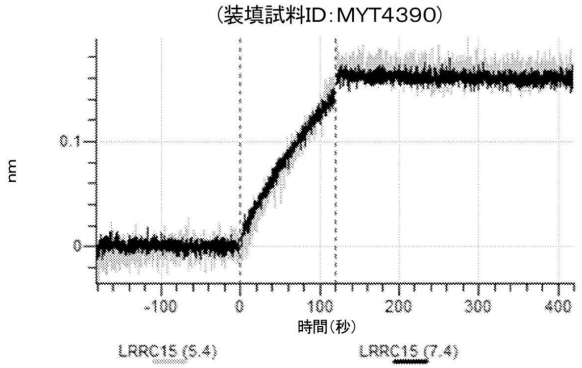
【図３１】

【図31】



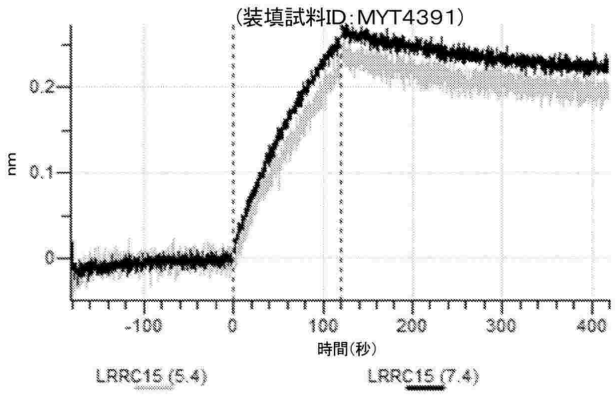
【図３２Ａ】

【図32A】



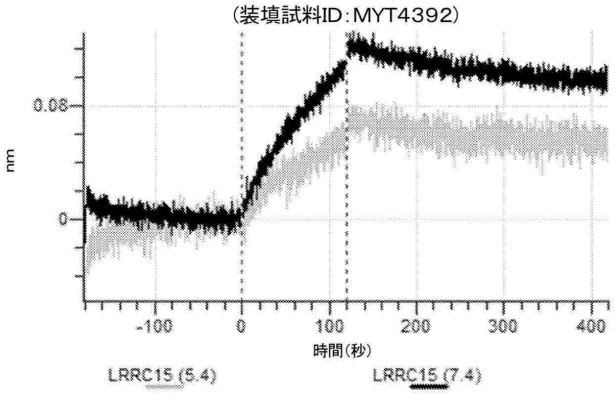
【図３２Ｂ】

【図32B】



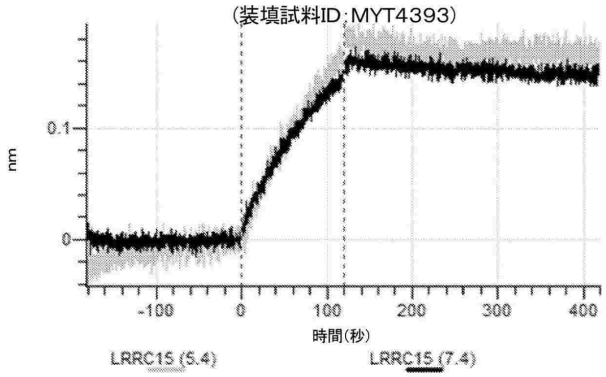
【図３２Ｃ】

【図32C】



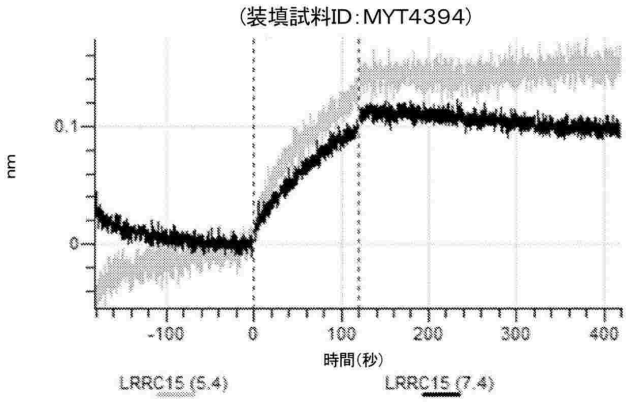
【図３２Ｄ】

【図32D】



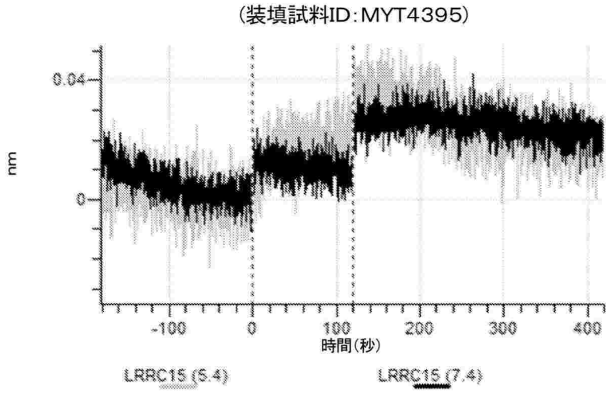
【図３２Ｅ】

【図32E】



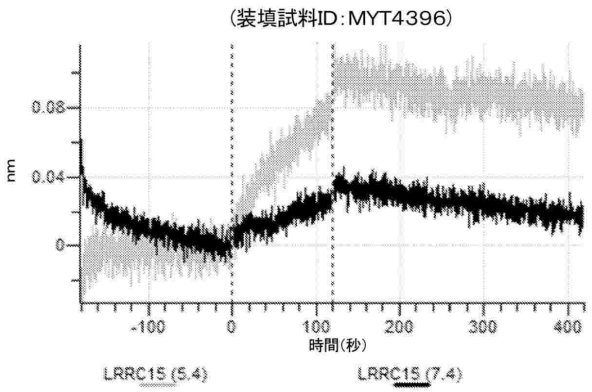
【図３２Ｆ】

【図32F】



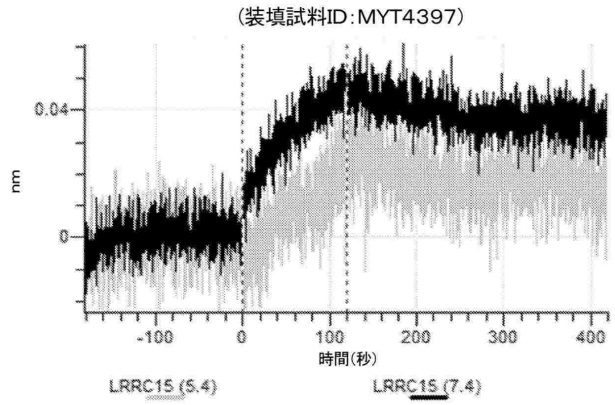
【図３２Ｇ】

【図32G】



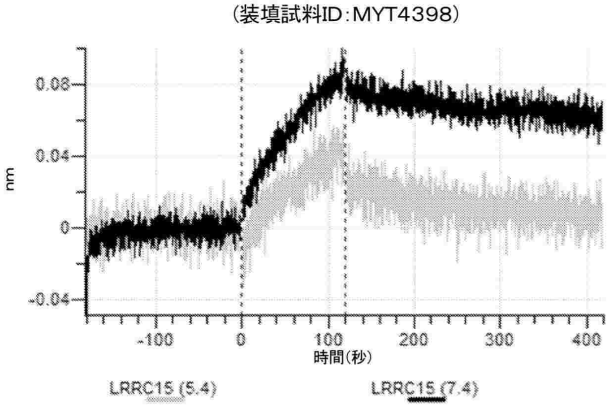
【図３２Ｈ】

【図32H】



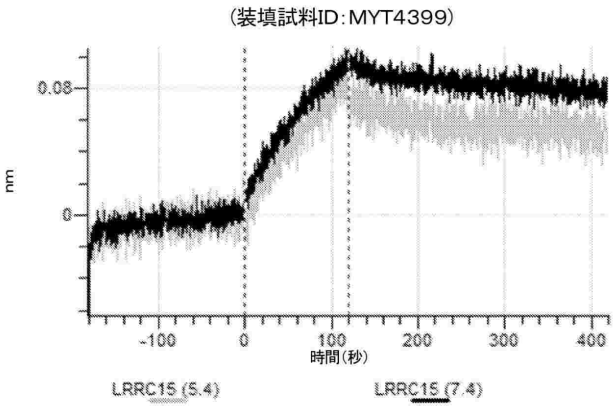
【図３２Ｉ】

【図32I】



【図３２Ｊ】

【図32J】



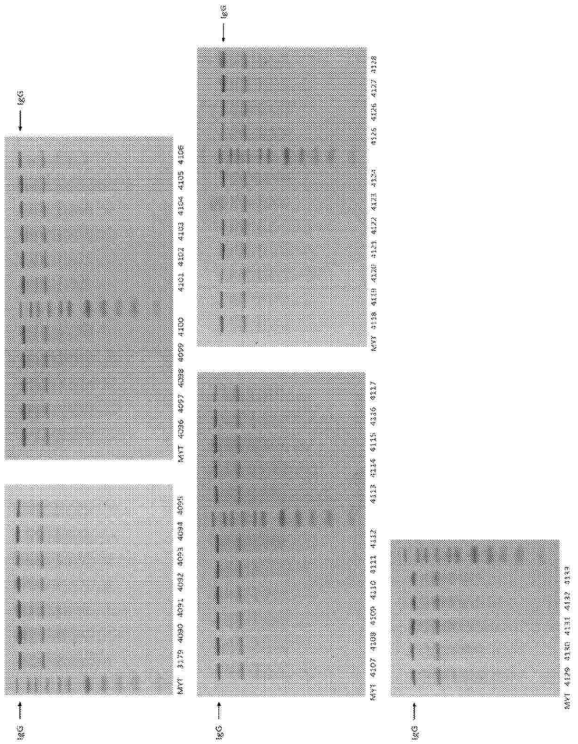
【図３３】

【図33】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184
MYT4390	178	262					
MYT4391	178	263					
MYT4392	178	264					
MYT4393	178	265					
MYT4394	178	266					
MYT4395	178	267					
MYT4396	178	268					
MYT4397	178	269					
MYT4398	178	270					
MYT4399	178	271					

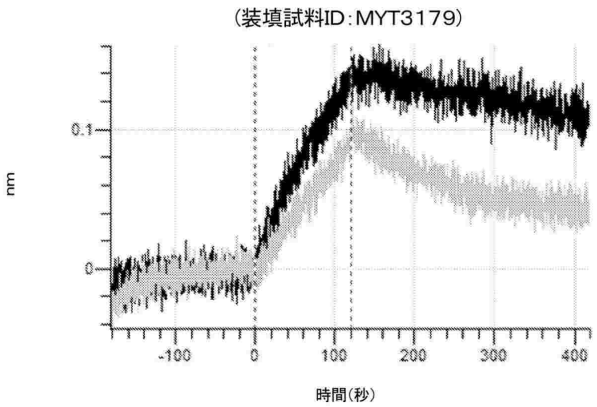
【図３４】

【図34】



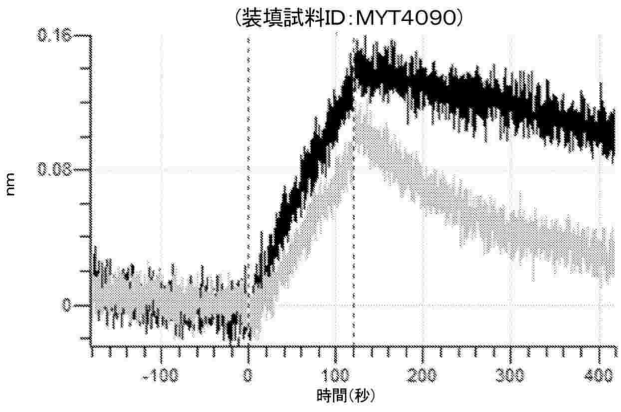
【図３５Ａ】

【図35A】



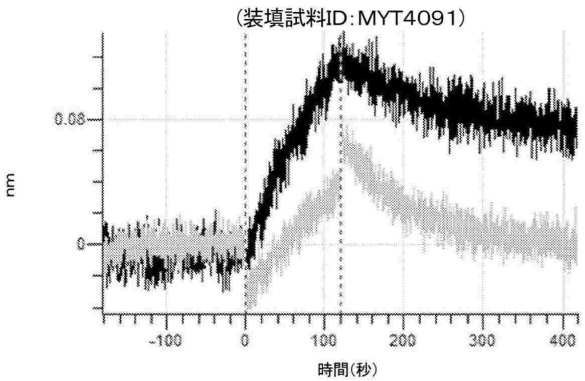
【図３５Ｂ】

【図35B】



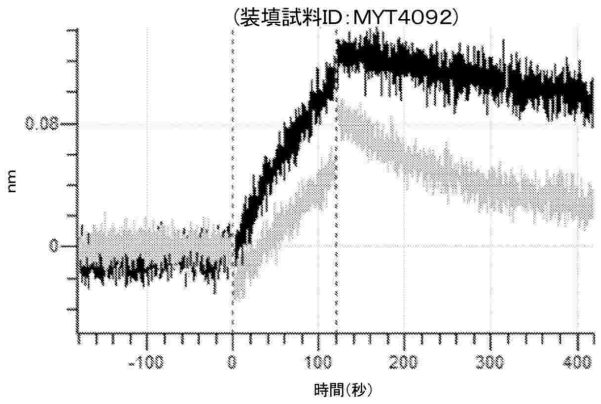
【図３５Ｃ】

【図35C】



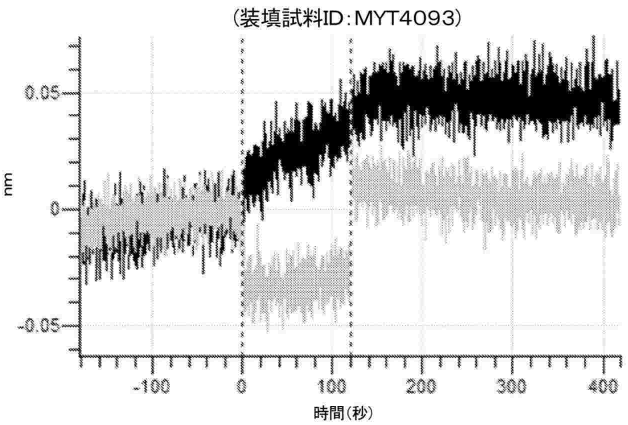
【図３５Ｄ】

【図35D】



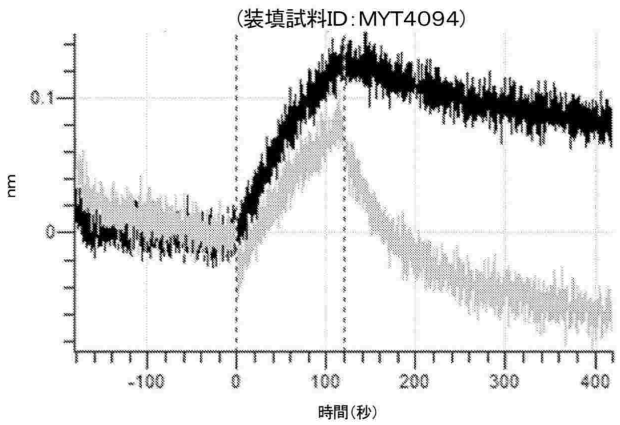
【図３５Ｅ】

【図35E】



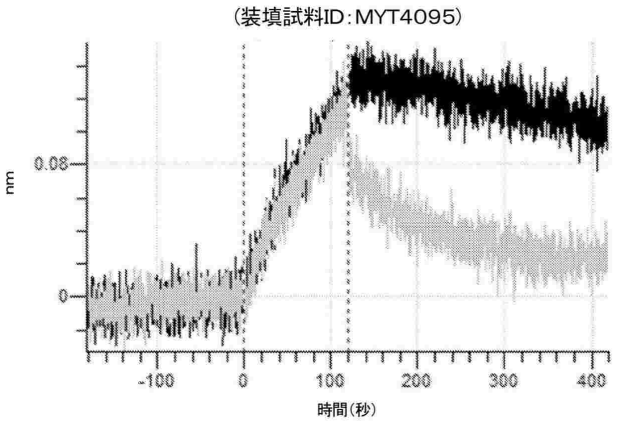
【図３５Ｆ】

【図35F】



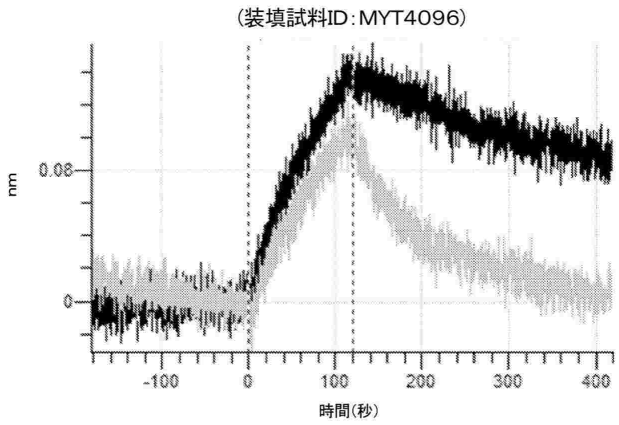
【図３５Ｇ】

【図35G】



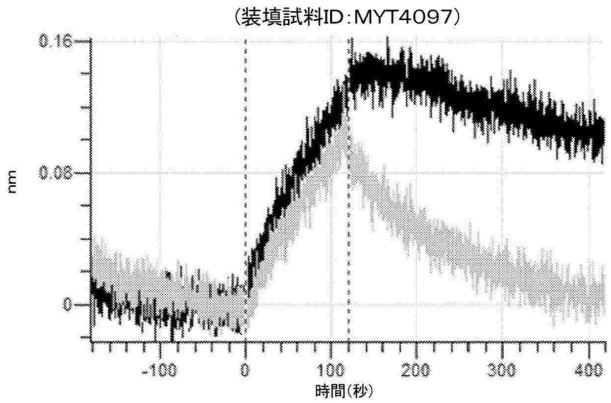
【図３５Ｈ】

【図35H】



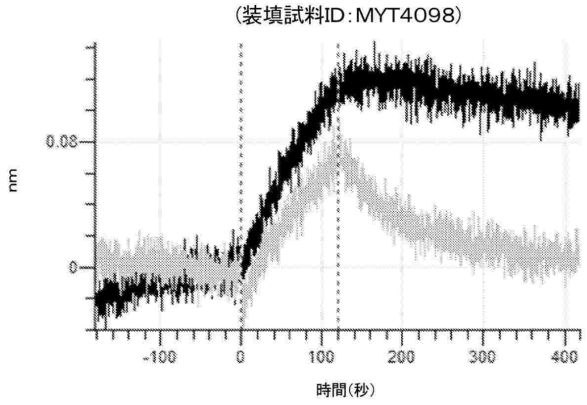
【図３５Ｉ】

【図35I】



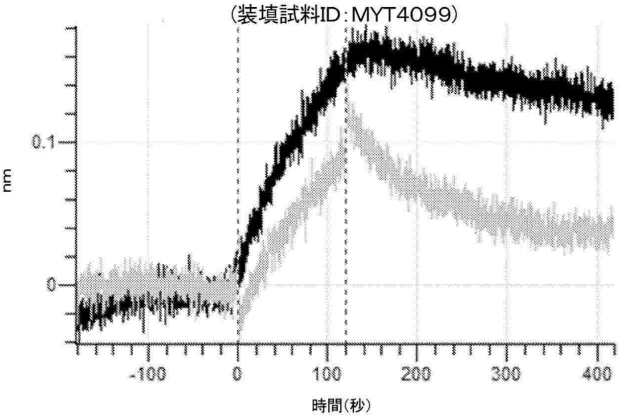
【図３５Ｊ】

【図35J】



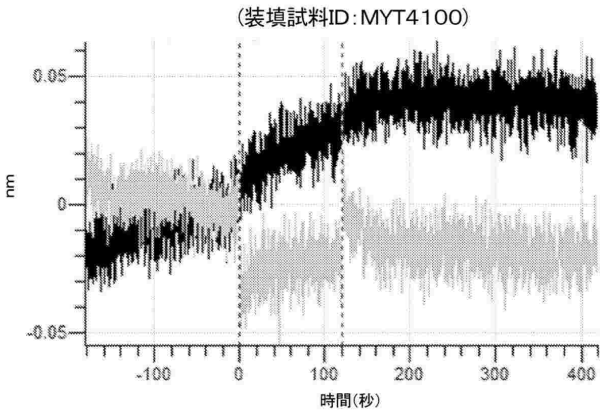
【図３５Ｋ】

【図35K】



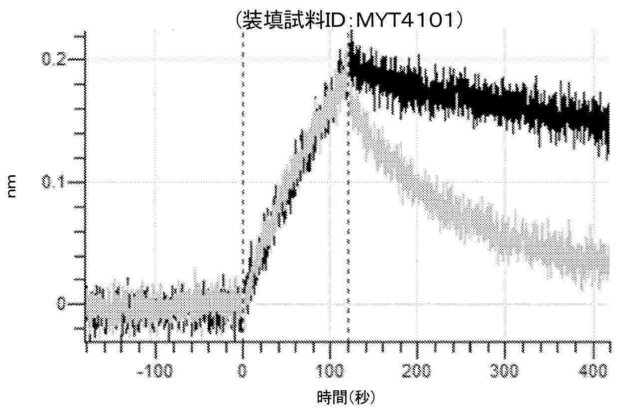
【図３５Ｌ】

【図35L】



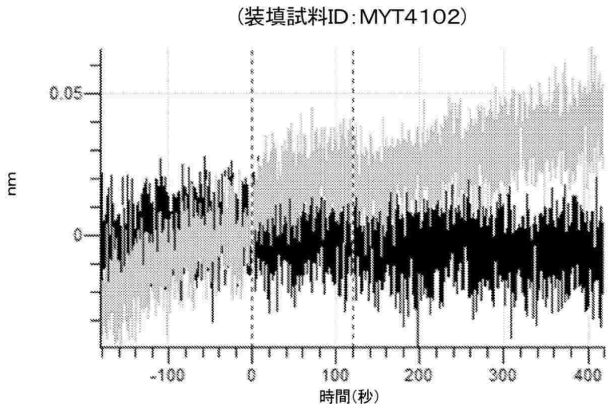
【図３５Ｍ】

【図35M】



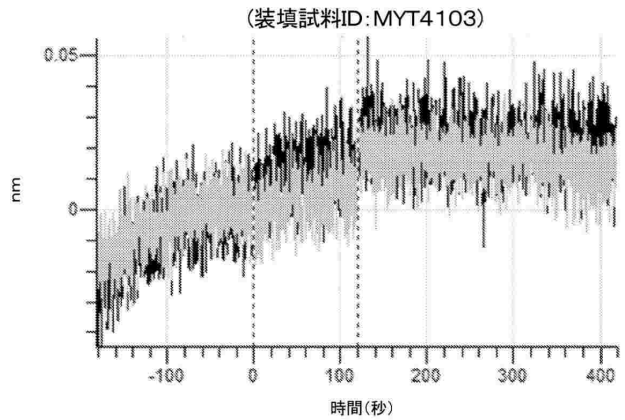
【図３５Ｎ】

【図35N】



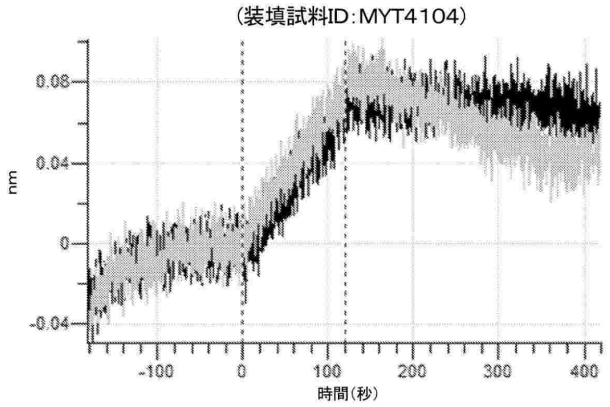
【図３５Ｏ】

【図35O】



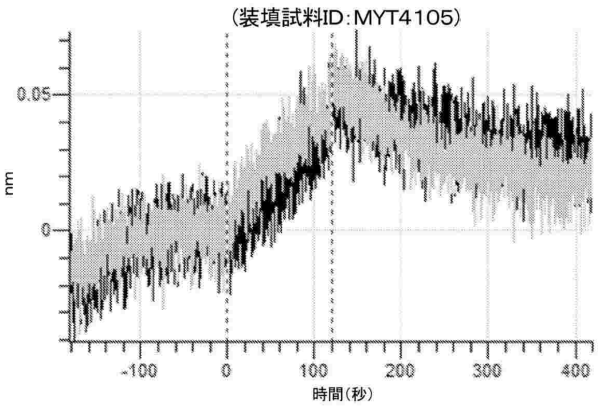
【図３５Ｐ】

【図35P】



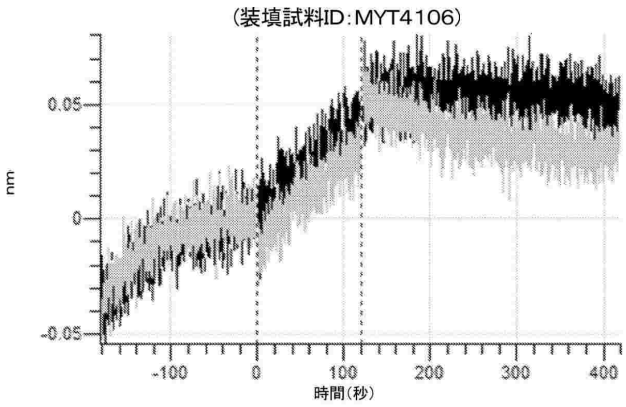
【図３５Ｑ】

【図35Q】



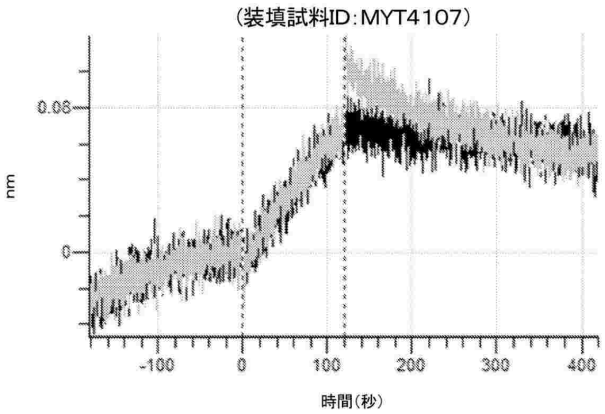
【図３５Ｒ】

【図35R】

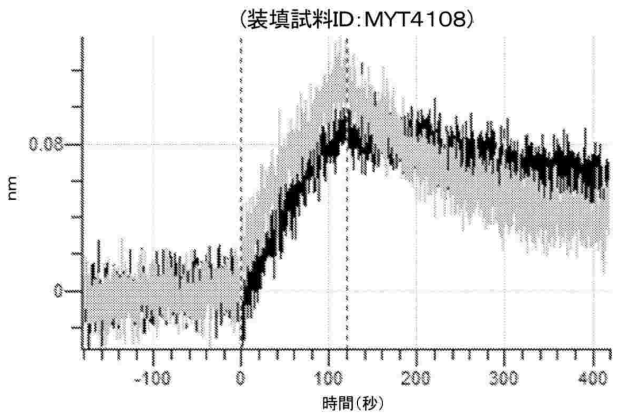


【図３５Ｓ】

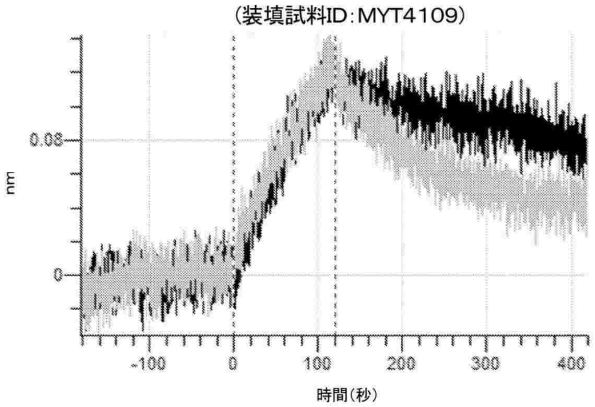
【図35S】



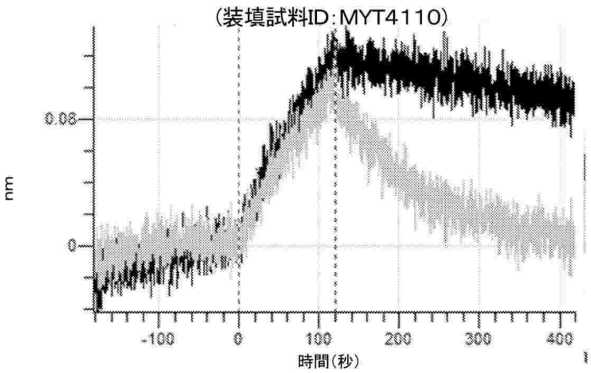
【図３５Ｔ】
【図35T】



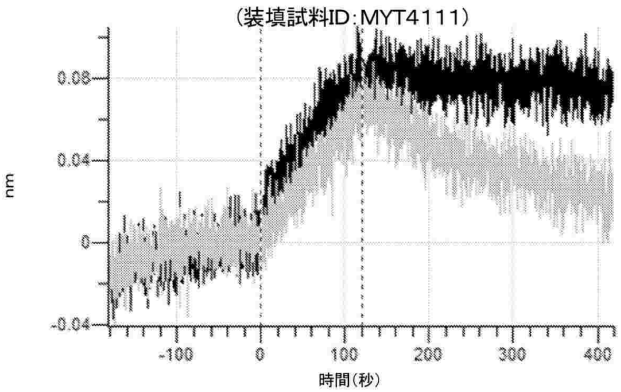
【図３５Ｕ】
【図35U】



【図３５Ｖ】
【図35V】

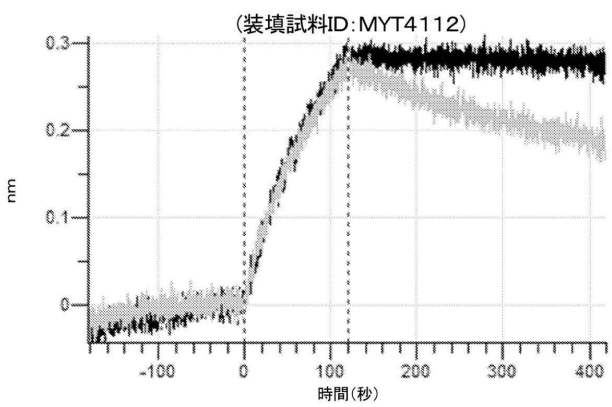


【図３５Ｗ】
【図35W】



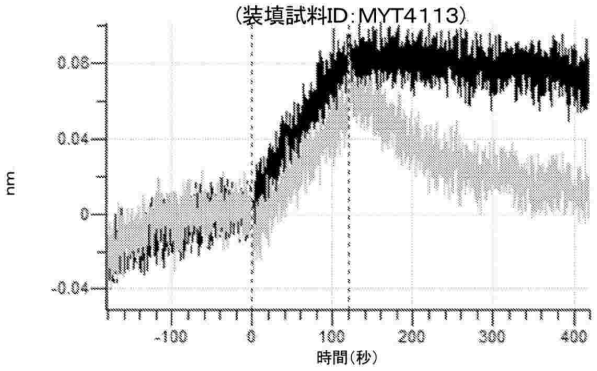
【図３５Ｘ】

【図35X】



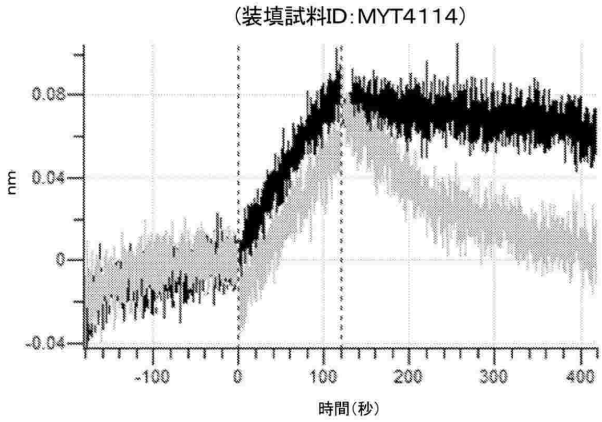
【図３５Ｙ】

【図35Y】



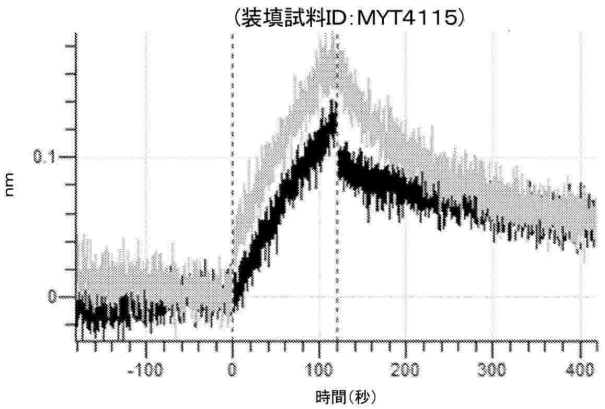
【図３５Ｚ】

【図35Z】



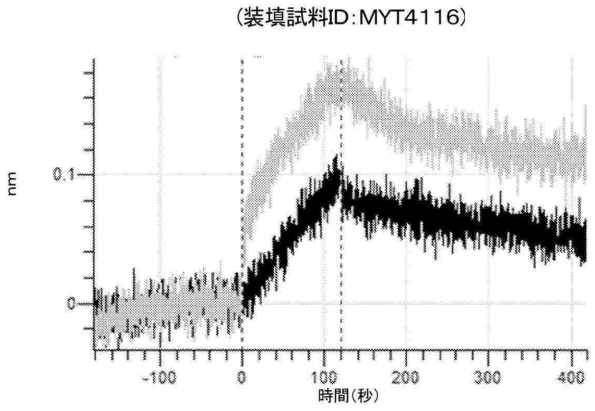
【図３５ＡＡ】

【図35AA】



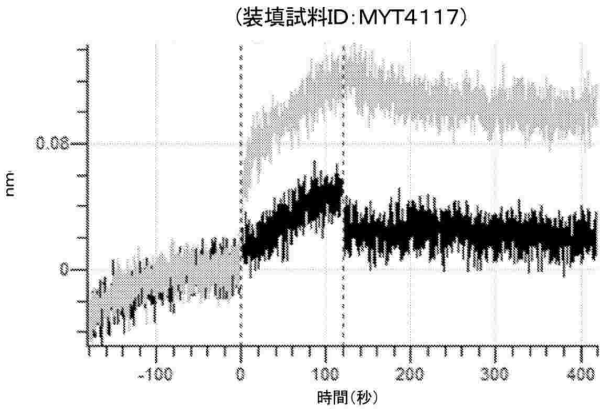
【図３５ＡＢ】

【図35AB】



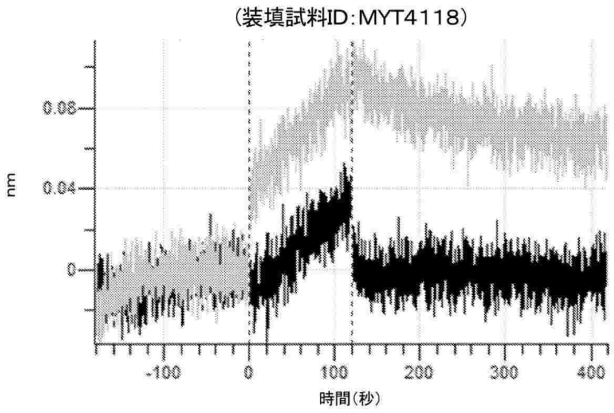
【図３５ＡＣ】

【図35AC】



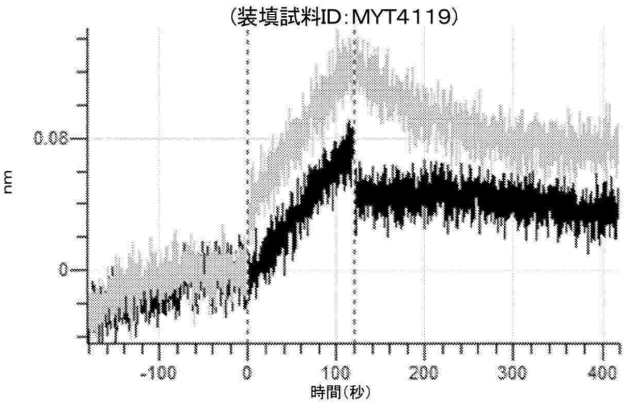
【図３５ＡＤ】

【図35AD】



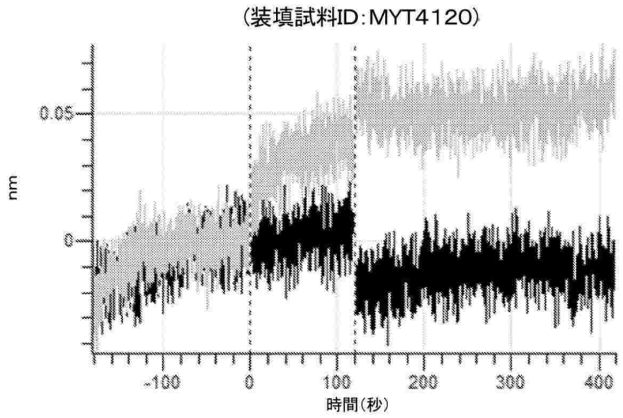
【図３５ＡＥ】

【図35AE】



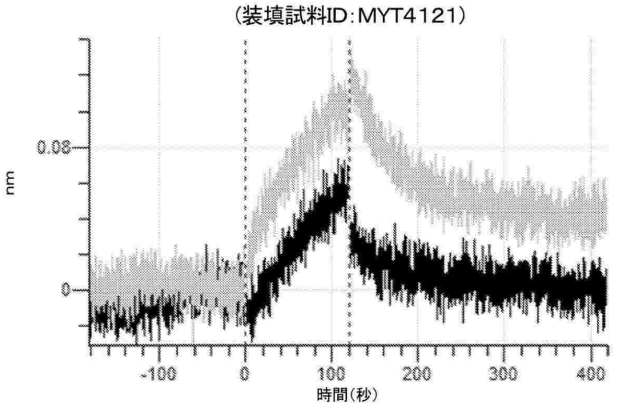
【図３５ＡＦ】

【図35AF】



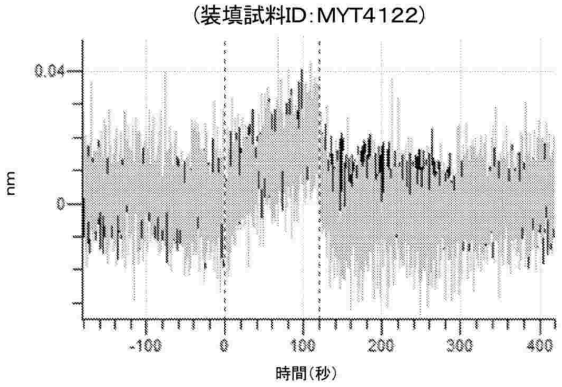
【図３５ＡＧ】

【図35AG】



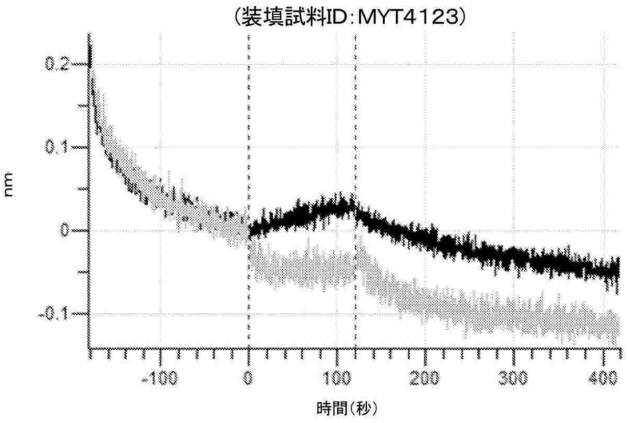
【図３５ＡＨ】

【図35AH】

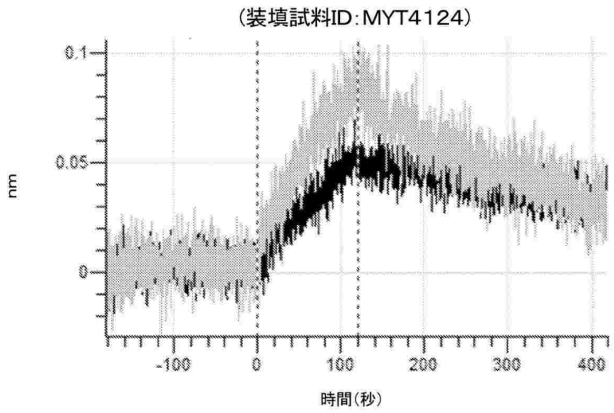


【図３５ＡＩ】

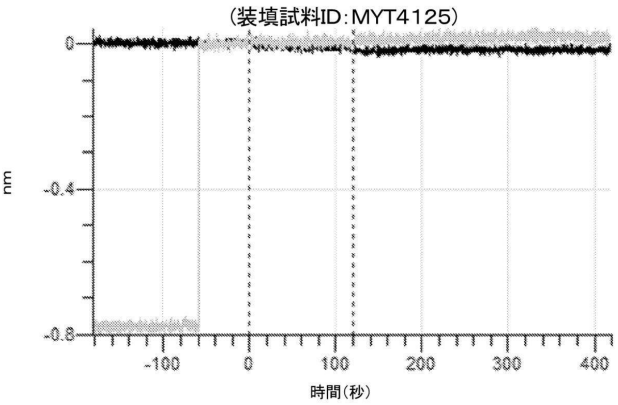
【図35AI】



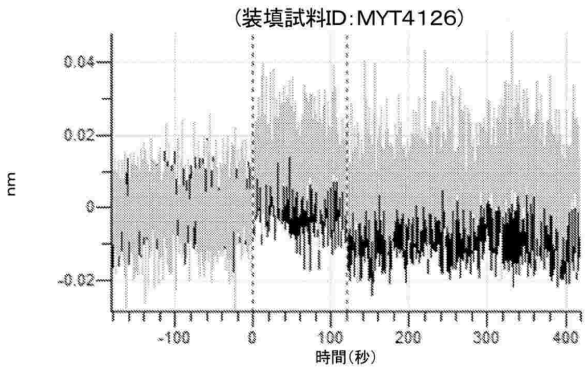
【図３５ＡＪ】
【図35AJ】



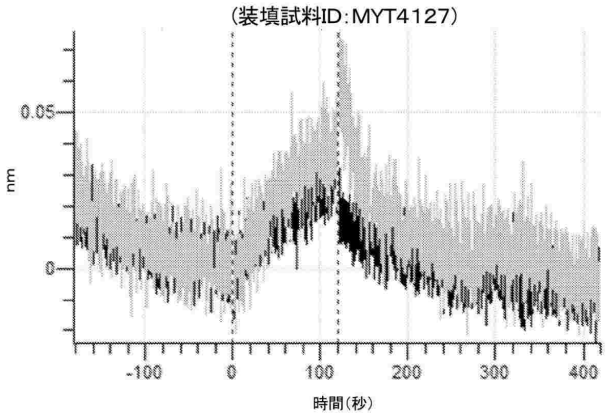
【図３５ＡＫ】
【図35AK】



【図３５ＡＬ】
【図35AL】

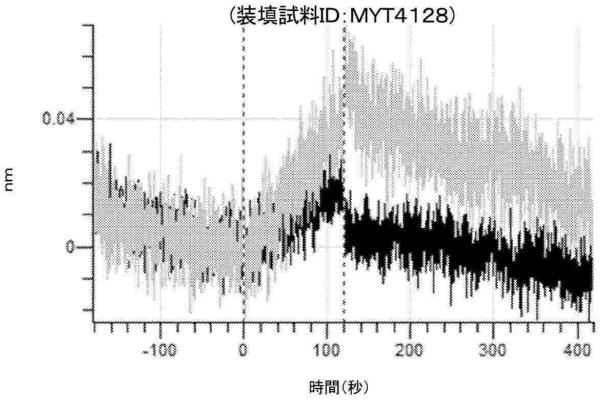


【図３５ＡＭ】
【図35AM】



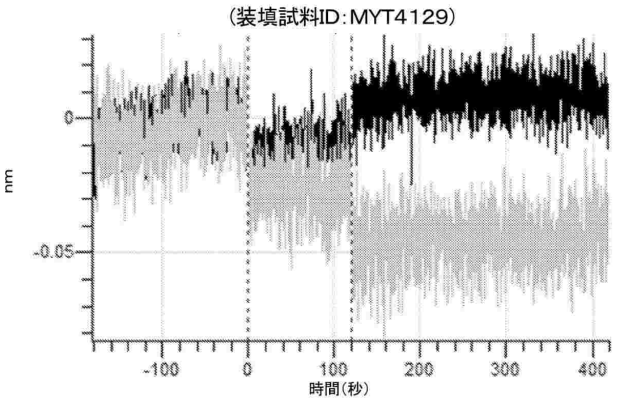
【図３５ＡＮ】

【図35AN】



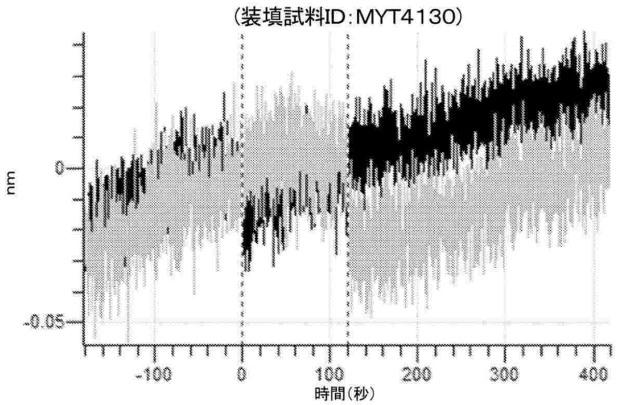
【図３５ＡＯ】

【図35AO】



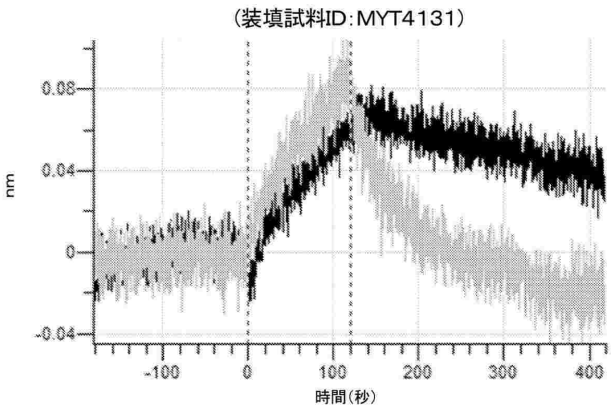
【図３５ＡＰ】

【図35AP】



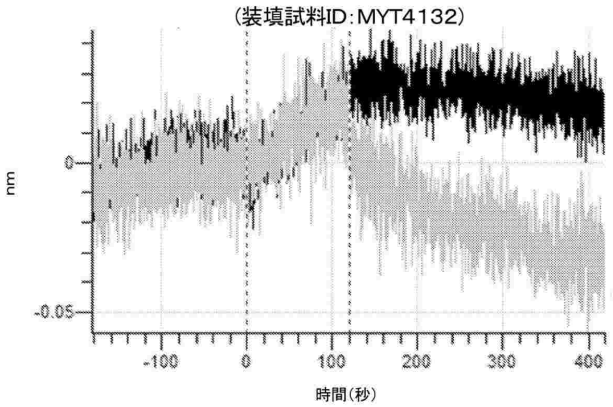
【図３５ＡＱ】

【図35AQ】



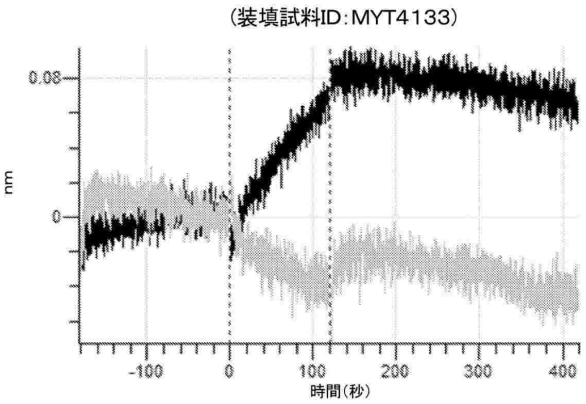
【図３５ＡＲ】

【図35AR】



【図３５ＡＳ】

【図35AS】



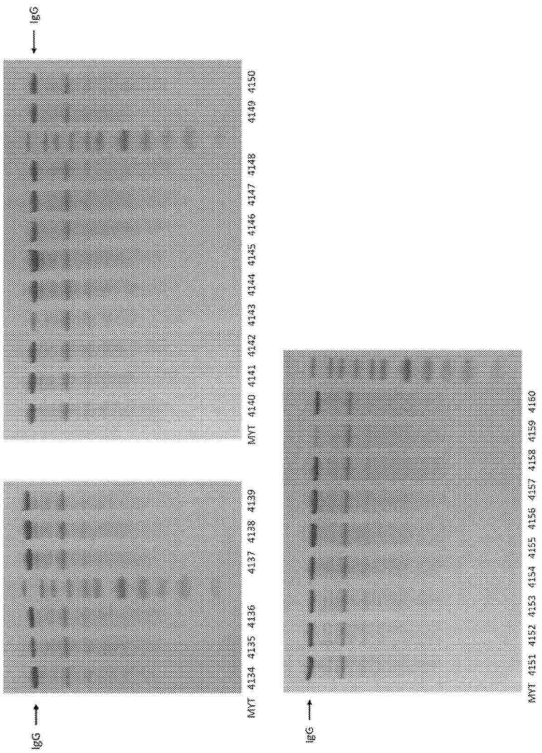
【図３６】

【図36】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3179 (huAD208.12.1)	272	273	274	275	276	277	278	279
MYT4090	280	273						
MYT4091	281	273						
MYT4092	282	273						
MYT4093	283	273						
MYT4094	284	273						
MYT4095	285	273						
MYT4096	286	273						
MYT4097	287	273						
MYT4098	288	273						
MYT4099	289	273						
MYT4100	290	273						
MYT4101	291	273						
MYT4102	292	273						
MYT4103	293	273						
MYT4104	294	273						
MYT4105	295	273						
MYT4106	296	273						
MYT4107	297	273						
MYT4108	298	273						
MYT4109	299	273						
MYT4110	300	273						
MYT4111	301	273						
MYT4112	302	273						
MYT4113	303	273						
MYT4114	304	273						
MYT4115	305	273						
MYT4116	306	273						
MYT4117	307	273						
MYT4118	308	273						
MYT4119	309	273						
MYT4120	310	273						
MYT4121	311	273						
MYT4122	312	273						
MYT4123	313	273						
MYT4124	314	273						
MYT4125	315	273						
MYT4126	316	273						
MYT4127	317	273						
MYT4128	318	273						
MYT4129	319	273						
MYT4130	320	273						
MYT4131	321	273						
MYT4132	322	273						
MYT4133	323	273						

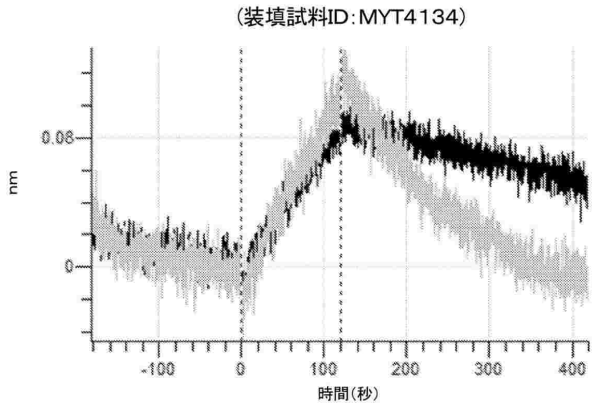
【図３７】

【図37】



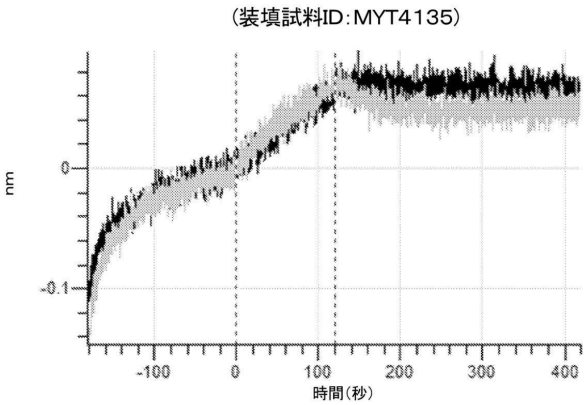
【図３８Ａ】

【図38A】



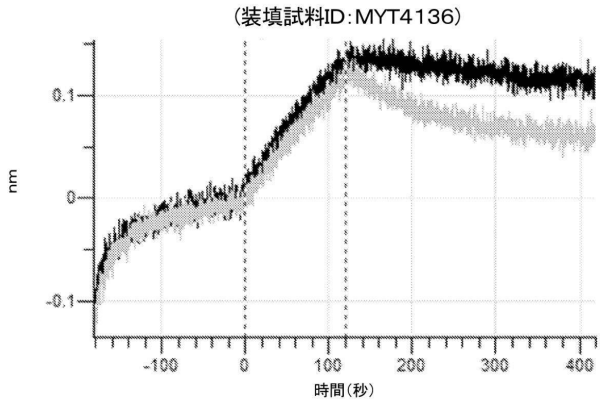
【図３８Ｂ】

【図38B】



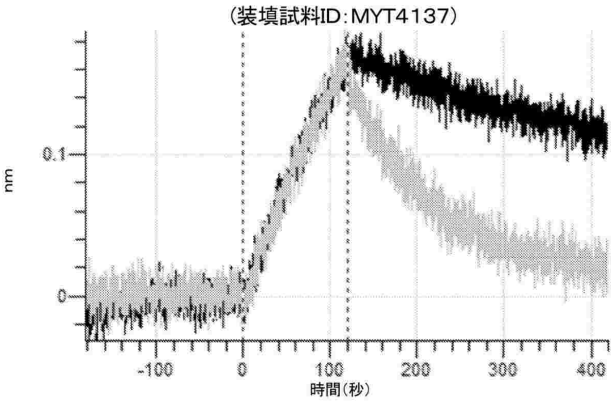
【図３８Ｃ】

【図38C】



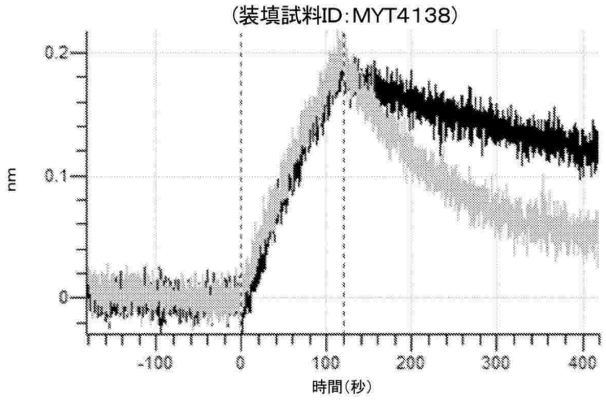
【図３８Ｄ】

【図38D】



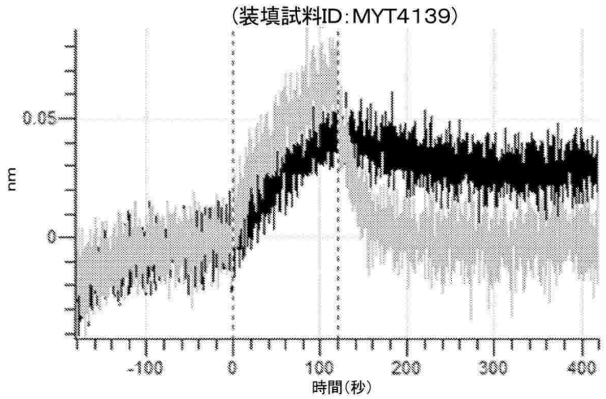
【図３８Ｅ】

【図38E】



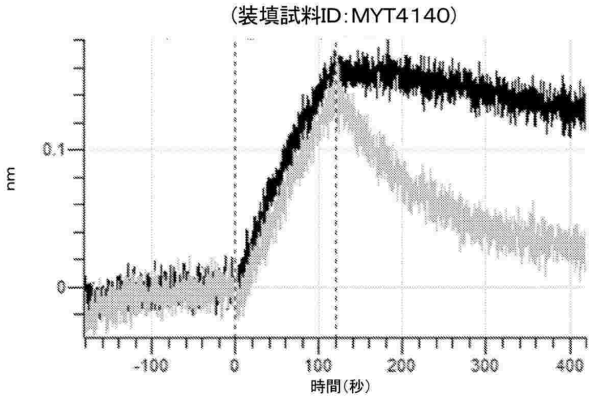
【図３８Ｆ】

【図38F】



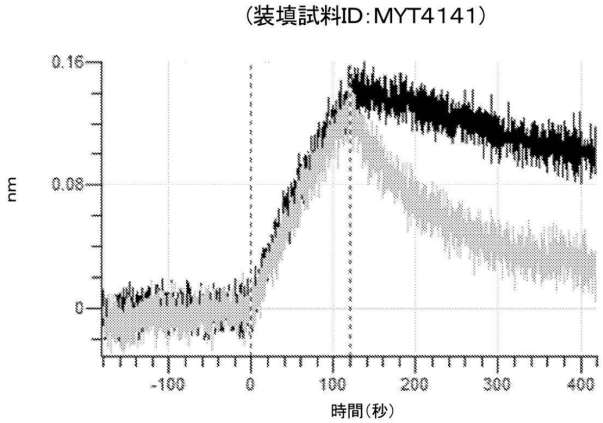
【図３８Ｇ】

【図38G】

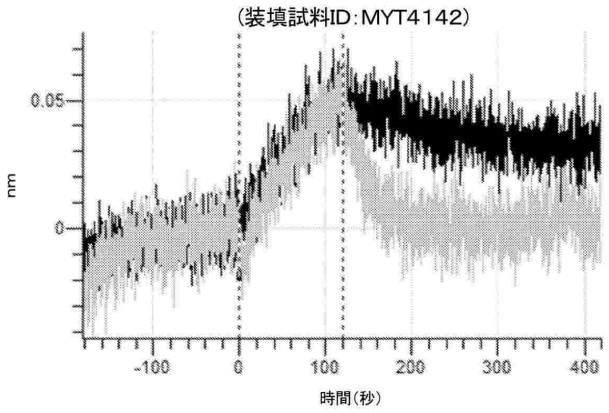


【図３８Ｈ】

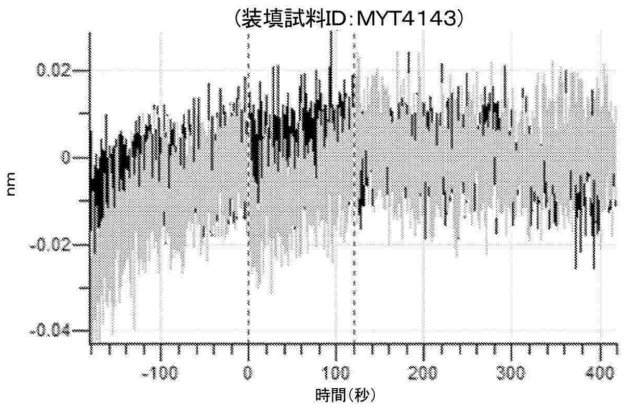
【図38H】



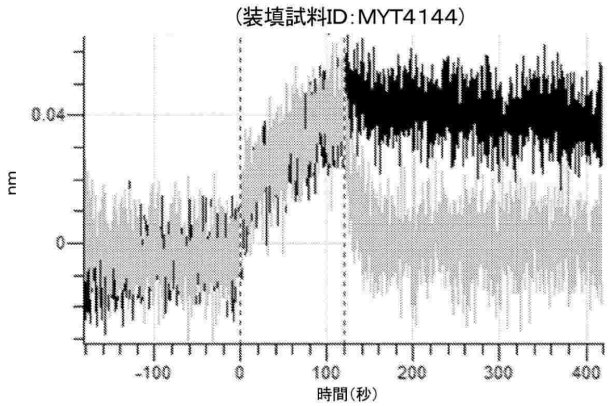
【図３８Ｉ】
【図38I】



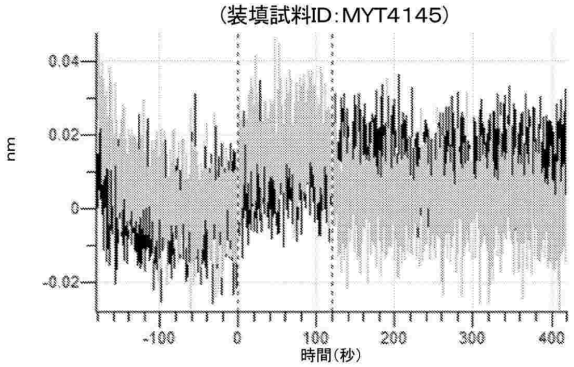
【図３８Ｊ】
【図38J】



【図３８Ｋ】
【図38K】

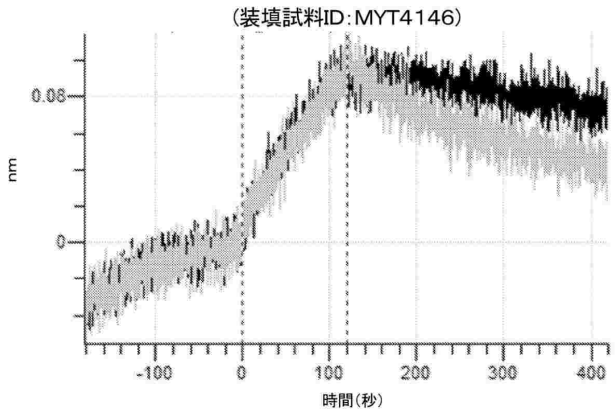


【図３８Ｌ】
【図38L】



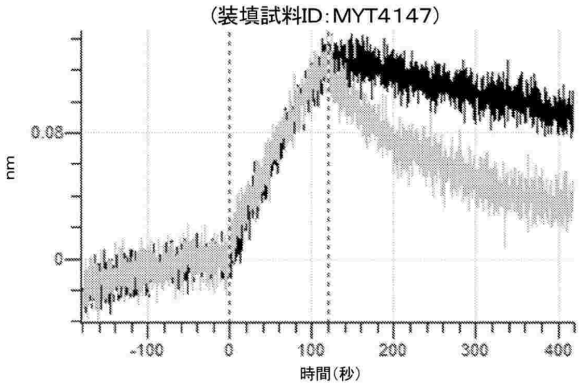
【図３８Ｍ】

【図38M】



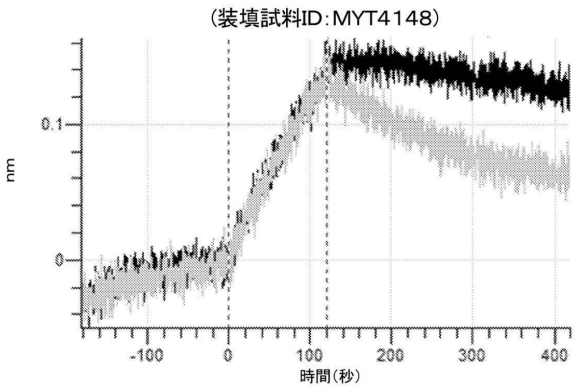
【図３８Ｎ】

【図38N】



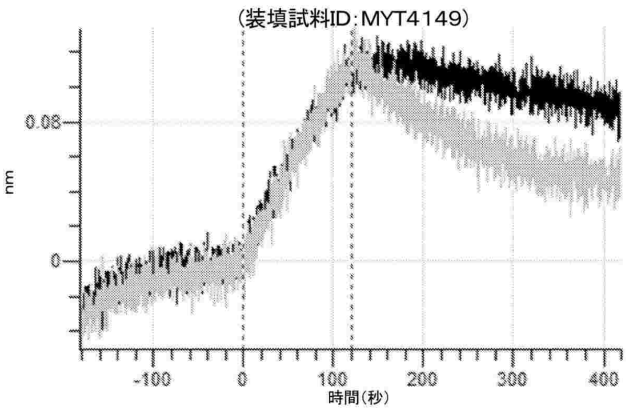
【図３８Ｏ】

【図38O】



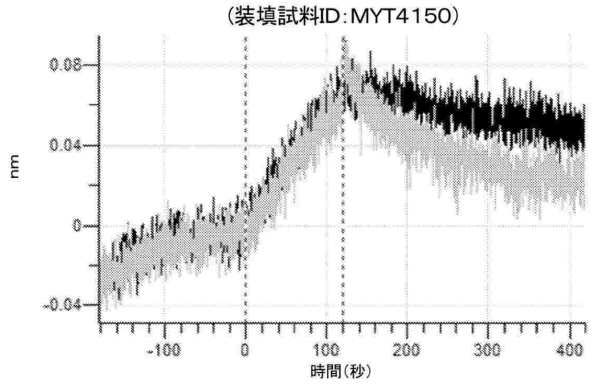
【図３８Ｐ】

【図38P】



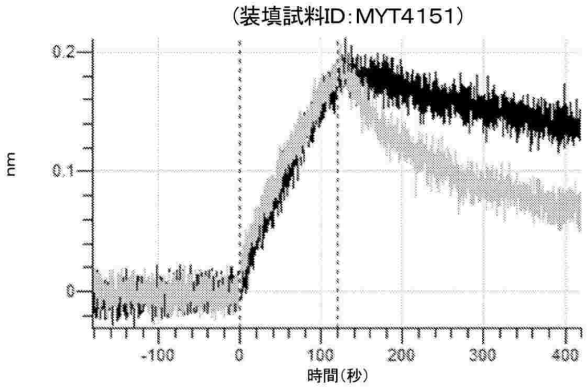
【図３８Ｑ】

【図38Q】



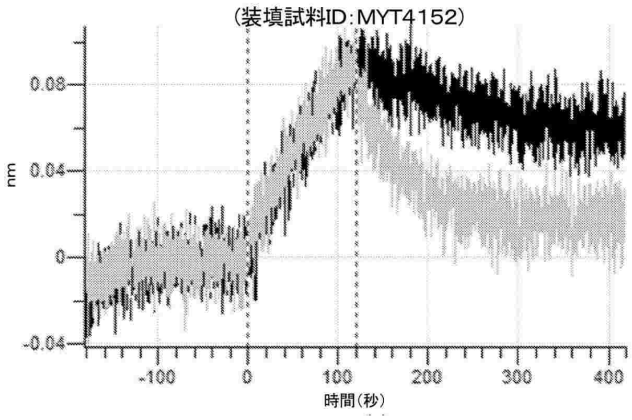
【図３８Ｒ】

【図38R】



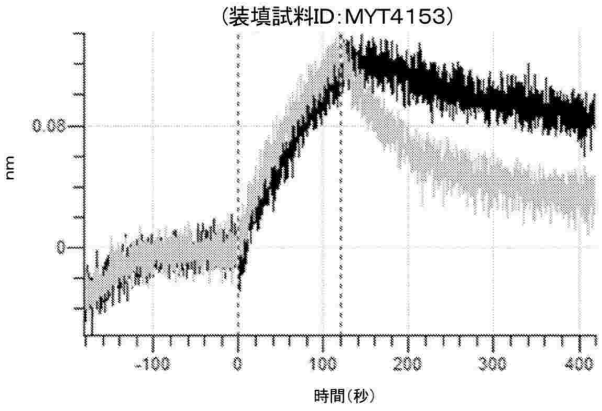
【図３８Ｓ】

【図38S】

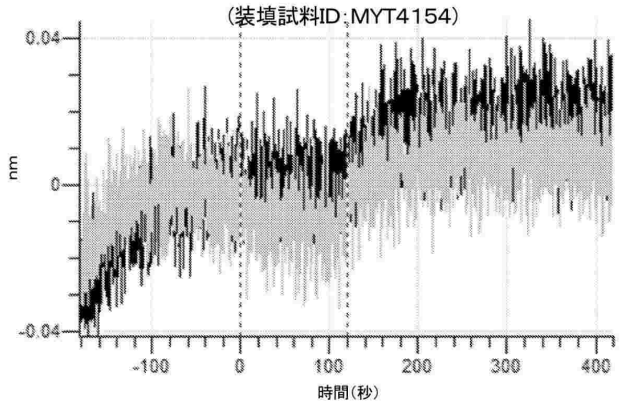


【図３８Ｔ】

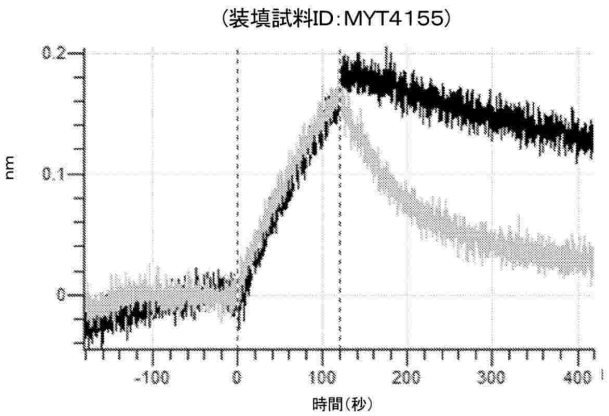
【図38T】



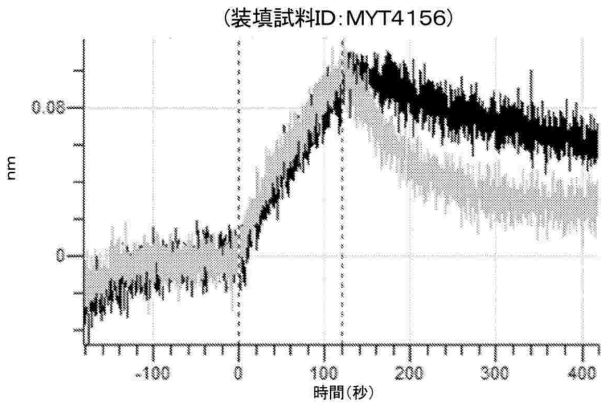
【図３８Ｕ】
【図38U】



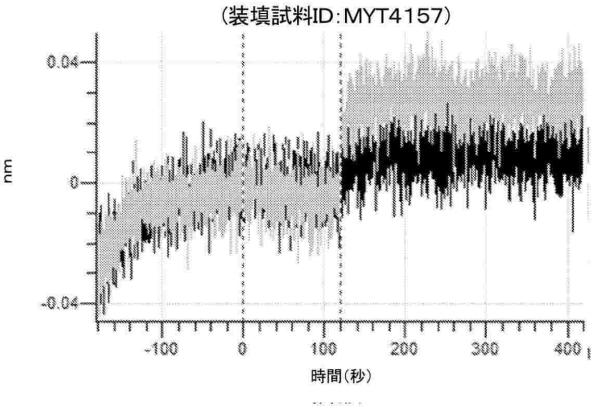
【図３８Ｖ】
【図38V】



【図３８Ｗ】
【図38W】

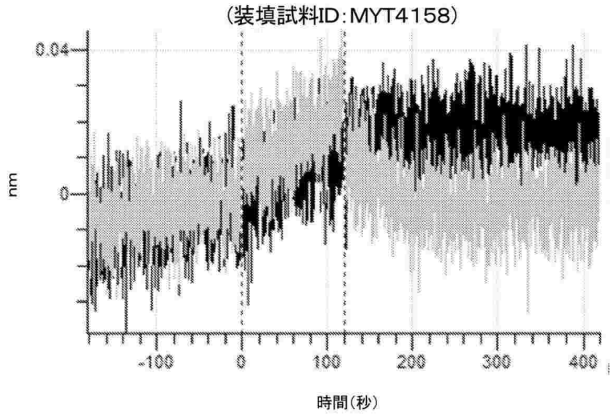


【図３８Ｘ】
【図38X】



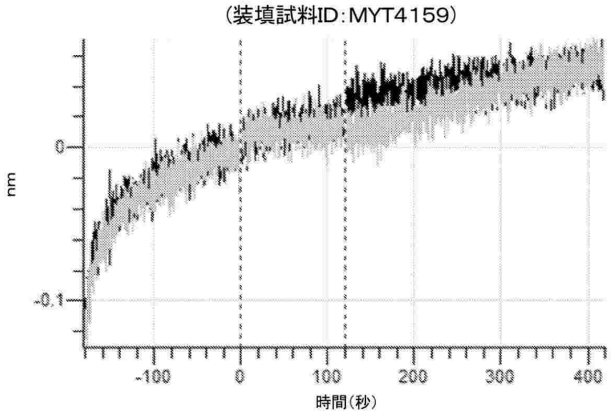
【図３８Ｙ】

【図38Y】



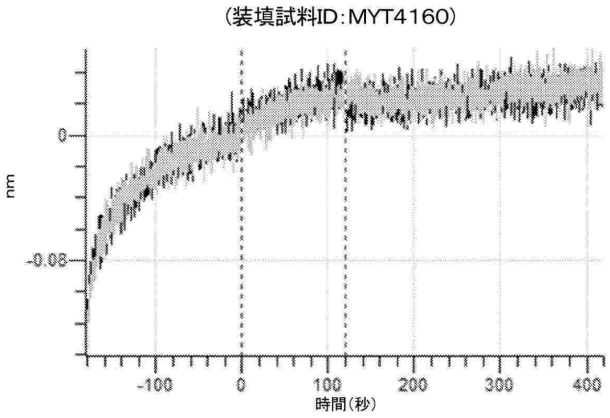
【図３８Ｚ】

【図38Z】



【図３８ＡＡ】

【図38AA】



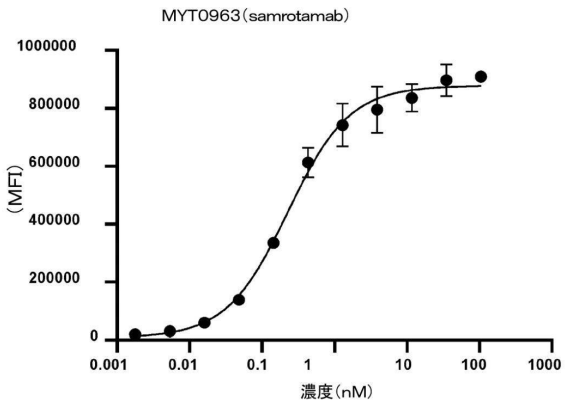
【図３９】

【図39】

	重鎖	軽鎖	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3179 (huAD208.12.1)	272	273	274	275	276	277	278	279
MYT4134	272	324						
MYT4135	272	325						
MYT4136	272	326						
MYT4137	272	327						
MYT4138	272	328						
MYT4139	272	329						
MYT4140	272	330						
MYT4141	272	331						
MYT4142	272	332						
MYT4143	272	333						
MYT4144	272	334						
MYT4145	272	335						
MYT4146	272	336						
MYT4147	272	337						
MYT4148	272	338						
MYT4149	272	339						
MYT4150	272	340						
MYT4151	272	341						
MYT4152	272	342						
MYT4153	272	343						
MYT4154	272	344						
MYT4155	272	345						
MYT4156	272	346						
MYT4157	272	347						
MYT4158	272	348						
MYT4159	272	349						
MYT4160	272	350						

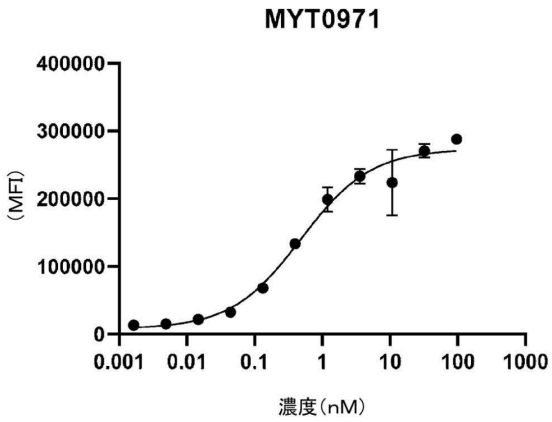
【図４０Ａ】

【図40A】



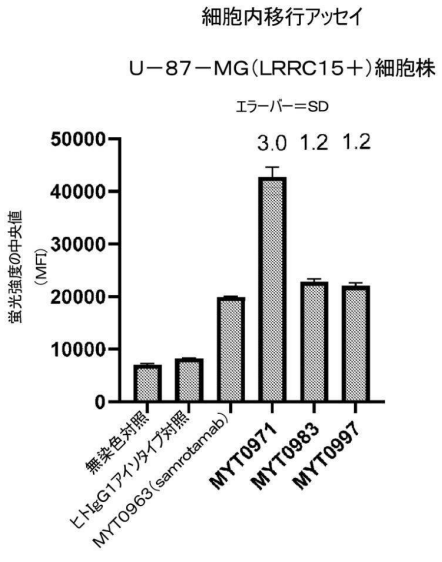
【図４０Ｂ】

【図40B】



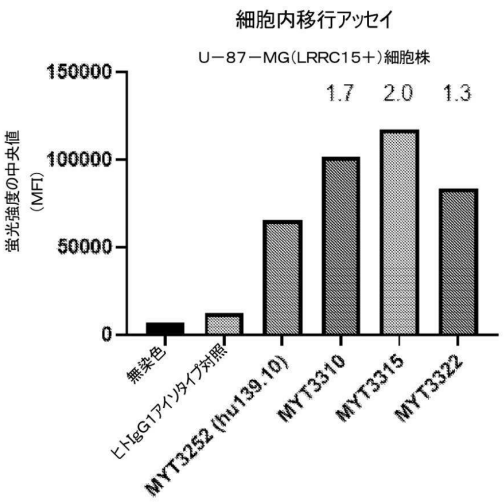
【図４１Ａ】

【図41A】



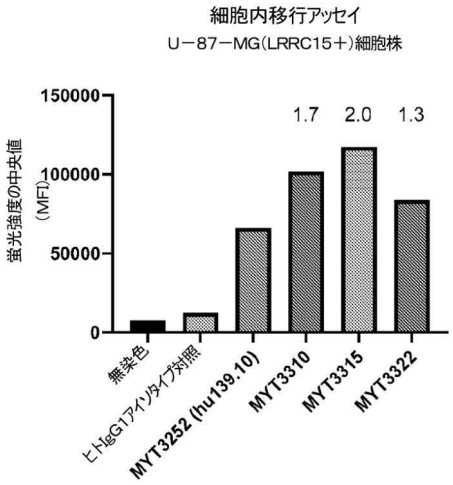
【図４１Ｂ】

【図41B】



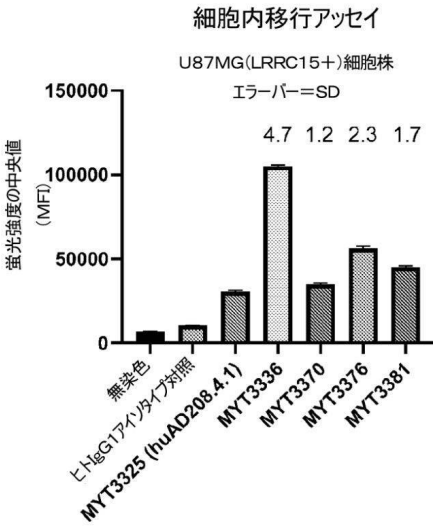
【図４１Ｃ】

【図41C】



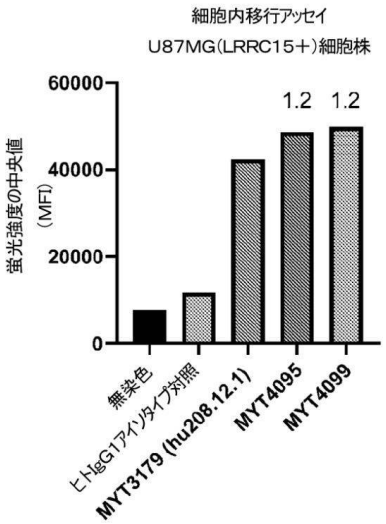
【図４１Ｄ】

【図41D】



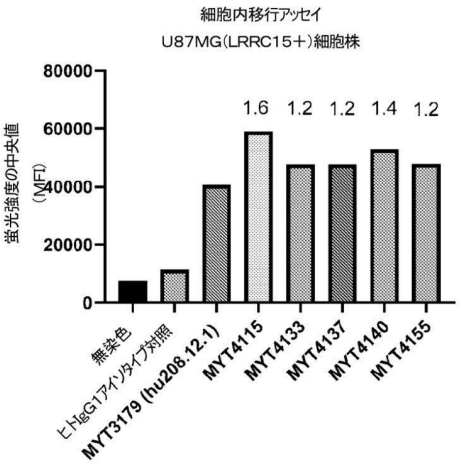
【図４１Ｅ】

【図41E】

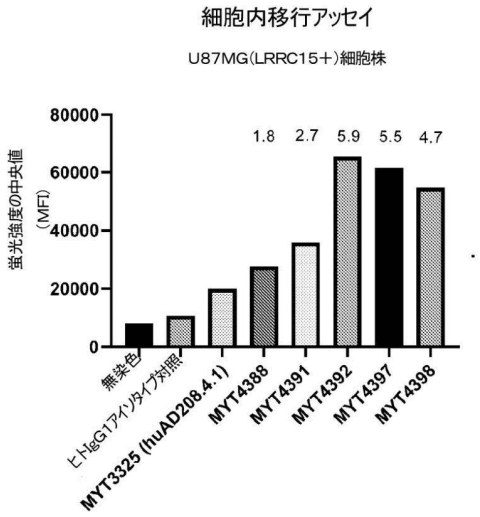


【図４１Ｆ】

【図41F】



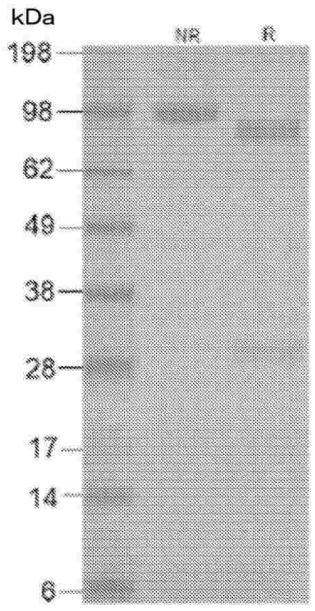
【図４１Ｇ】
【図41G】



【図４２】
【図42】

	Tm1(℃)	Tm2(℃)
MYT0963(samrotamab)	70.4	77.8
MYT0971	70.6	76.2

【図４３】
【図43】



【配列表】
20245132440000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/023402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K47/68 C07K16/30
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 A61K

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JAMES W. PURCELL ET AL: "LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates", CANCER RESEARCH, vol. 78, no. 14, 15 July 2018 (2018-07-15) , pages 4059-4072, XP055745280, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0327 e.g. abstract; the whole document -----	1-70
Y	CA 3 142 735 A1 (MYTHIC THERAPEUTICS INC [US]) 10 December 2020 (2020-12-10) e.g. claims 1-27; the whole document -----	1-70
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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
25 July 2022	26/09/2022

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

Authorized officer
Gruber, Andreas

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/023402

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/084060 A1 (SILVERBACK THERAPEUTICS INC [US]) 2 May 2019 (2019-05-02) e.g. SEQID: 527 and SEQID: 526; the whole document	1-70
Y	WO 2017/015431 A1 (DYAX CORP [US]) 26 January 2017 (2017-01-26) e.g. SEQ ID NO: 120; the whole document	1-70
Y	WO 2017/186928 A1 (CUREVAC AG [DE]) 2 November 2017 (2017-11-02) e.g. Claim 24; SEQ ID NO 1069; SEQ ID NO 857; the whole document	1-70
Y	WO 2016/168392 A1 (MEDIMMUNE LLC [US]) 20 October 2016 (2016-10-20) e.g. claims 1-7; pages 7-8; SEQ ID NO: 2; the whole document	1-70
Y	WO 2013/165690 A1 (MEDIMMUNE LLC [US]) 7 November 2013 (2013-11-07) e.g. SEQ ID NO: 33; the whole document	1-70
Y	WO 2017/095808 A1 (ABBVIE INC [US]; ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 8 June 2017 (2017-06-08) e.g. paragraph 78; the whole document	1-70
Y	WO 2016/049214 A1 (GENENTECH INC [US]) 31 March 2016 (2016-03-31) e.g. SEQ ID NO: 38; the whole document	1-70
Y	WO 2021/050871 A1 (MYTHIC THERAPEUTICS INC [US]) 18 March 2021 (2021-03-18) e.g. claims 1-40; legends to the figures starting on page 27; the whole document	1-70

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023402

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:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023402

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:

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.:

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.:
1-70 (partially)

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/US2022/023402

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-70(partially)

antibody of claim 1,37, composition of claim 31,65, kit of claim 32, method of claim 33-36,67,68, all comprising an antibody with heavy/light chain SEQ ID NO: 1 and 2

---

2. claims: 1-70(partially)

antibody of claim 1,37, composition of claim 31,65, kit of claim 32, method of claim 33-36,67,68, all comprising an antibody comprising heavy/light chain SEQ ID NO: 84 and 85

---

3. claims: 1-70(partially)

antibody of claim 1,37, composition of claim 31,65, kit of claim 32, method of claim 33-36,67,68, all comprising an antibody comprising heavy/light chain SEQ ID NO: 178 and 179

---

4. claims: 1-70(partially)

antibody of claim 1,37, composition of claim 31,65, kit of claim 32, method of claim 33-36,67,68, all comprising an antibody comprising heavy/light chain SEQ ID NO:272 and 273

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/023402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 3142735 A1	10-12-2020	AU 2020287165 A1	03-02-2022
		CA 3142735 A1	10-12-2020
		CN 114786732 A	22-07-2022
		EP 3980127 A1	13-04-2022
		JP 2022534808 A	03-08-2022
		WO 2020247827 A1	10-12-2020
WO 2019084060 A1	02-05-2019	US 2021115109 A1	22-04-2021
		WO 2019084060 A1	02-05-2019
WO 2017015431 A1	26-01-2017	AU 2016297018 A1	08-02-2018
		BR 112018001202 A2	25-09-2018
		CA 2993026 A1	26-01-2017
		CN 108137705 A	08-06-2018
		CO 2018001599 A2	10-05-2018
		EA 201890340 A1	28-09-2018
		EP 3325516 A1	30-05-2018
		EP 4011916 A1	15-06-2022
		HK 1255423 A1	16-08-2019
		IL 257047 A	29-03-2018
		JP 7068160 B2	16-05-2022
		JP 2018520684 A	02-08-2018
		JP 2021121615 A	26-08-2021
		KR 20180096567 A	29-08-2018
		US 2019002584 A1	03-01-2019
		US 2021230299 A1	29-07-2021
		WO 2017015431 A1	26-01-2017
WO 2017186928 A1	02-11-2017	EP 3448427 A1	06-03-2019
		US 2020023076 A1	23-01-2020
		WO 2017186928 A1	02-11-2017
WO 2016168392 A1	20-10-2016	AU 2016248128 A1	19-10-2017
		AU 2019202858 A1	16-05-2019
		CA 2982358 A1	20-10-2016
		CN 107708729 A	16-02-2018
		EP 3283103 A1	21-02-2018
		HK 1246196 A1	07-09-2018
		JP 2018517670 A	05-07-2018
		US 2018085458 A1	29-03-2018
		WO 2016168392 A1	20-10-2016
WO 2013165690 A1	07-11-2013	AU 2013256802 A1	11-12-2014
		AU 2018201534 A1	22-03-2018
		CA 2871934 A1	07-11-2013
		EP 2844289 A1	11-03-2015
		ES 2746103 T3	04-03-2020
		JP 6391564 B2	19-09-2018
		JP 2015523320 A	13-08-2015
		JP 2018184399 A	22-11-2018
		US 2015125444 A1	07-05-2015
		US 2018258178 A1	13-09-2018
		WO 2013165690 A1	07-11-2013
WO 2017095808 A1	08-06-2017	AU 2016365117 A1	31-05-2018
		CA 3006610 A1	08-06-2017
		EP 3383910 A1	10-10-2018
		JP 2019501124 A	17-01-2019

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/023402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2017151344 A1	01-06-2017
		US 2019099431 A1	04-04-2019
		WO 2017095808 A1	08-06-2017
WO 2016049214 A1	31-03-2016	AU 2015320678 A1	18-01-2018
		AU 2021203918 A1	08-07-2021
		CA 2979671 A1	31-03-2016
		CA 3069221 A1	31-03-2016
		DK 3262071 T3	15-06-2020
		EP 3262071 A1	03-01-2018
		EP 3689910 A2	05-08-2020
		ES 2796903 T3	30-11-2020
		HK 1248252 A1	12-10-2018
		HR P20200924 T1	18-09-2020
		HU E049175 T2	28-09-2020
		LT 3262071 T	25-06-2020
		PL 3262071 T3	10-08-2020
		PT 3262071 T	16-06-2020
		SI 3262071 T1	31-07-2020
		US 2016082120 A1	24-03-2016
		US 2017304438 A1	26-10-2017
		US 2019201382 A1	04-07-2019
		US 2021346352 A1	11-11-2021
		US 2022040153 A1	10-02-2022
		WO 2016049214 A1	31-03-2016
WO 2021050871 A1	18-03-2021	AU 2020347257 A1	28-04-2022
		CA 3154072 A1	18-03-2021
		EP 4028420 A1	20-07-2022
		WO 2021050871 A1	18-03-2021

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

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）
A61K	*51/10*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61K	51/10	100	
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	A61K	39/395	E	
			A61K	39/395	T	
			A61P	35/04		
			C12N	15/13		

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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,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

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ニコルズ， アレクサンダー ジェイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７７３， リンカン， モーニングサイド レーン ２５

(72)発明者　フィスク， ブライアン ピー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， プロスペクト ストリート ３８０ ナンバー３

(72)発明者　ゲラ， ニミッシュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１， ウォルサム， パイン ヒル サークル ７８

Fターム（参考）　4C076　AA95 CC26 CC27 CC41 EE41 EE59 FF63
4C084　AA12 AA19 NA03 NA05 ZB21 ZB26 ZC75
4C085　AA13 AA14 AA21 AA27 BB31 CC22 CC23 DD62 EE01 EE03
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 BA72 DA76 EA20 EA28 FA72
FA74 GA23 GA26