

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7222987号  
(P7222987)

(45)発行日 令和5年2月15日(2023.2.15)

(24)登録日 令和5年2月7日(2023.2.7)

(51)国際特許分類	F I		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A	
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/30		
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46		
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z	
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15		
請求項の数 28 (全46頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2020-520426(P2020-520426)	(73)特許権者	517218697 システミュン, インク. SYSTEMMUNE, INC. アメリカ合衆国 9 8 0 5 2 ワシントン レドモンド ノースイースト 9 5 番 ス トリート 1 5 3 1 8
(86)(22)出願日	平成30年6月22日(2018.6.22)	(73)特許権者	522263714 バイリ-パイオ(チェンドウ)ファーマ スーティカル シーオー.,エルティー ディー. 中華人民共和国 6 1 1 1 3 0,シーチ ュアン ウェンジアンドイストリクト チ ェンドウ,バイリロード 1 6 1,ビル ディング 1
(65)公表番号	特表2020-529863(P2020-529863 A)	(74)代理人	110001139
(43)公表日	令和2年10月15日(2020.10.15)		
(86)国際出願番号	PCT/US2018/039152		
(87)国際公開番号	WO2019/005636		
(87)国際公開日	平成31年1月3日(2019.1.3)		
審査請求日	令和3年6月22日(2021.6.22)		
(31)優先権主張番号	62/524,554		
(32)優先日	平成29年6月25日(2017.6.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/524,557		
(32)優先日	平成29年6月25日(2017.6.25)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗ROR1抗体とその作製及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトROR1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又はその抗原結合断片であって、

配列番号76に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号80に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、

単離されたmAb又はその抗原結合断片。

【請求項2】

70nM以下のKdのヒトROR1に対する結合親和性を有する、請求項1に記載の単離されたmAb又は抗原結合断片。

【請求項3】

ヒトROR1への高親和性結合、ヒトROR1活性の阻害、アポトーシスの誘導、EGFRシグナル伝達経路の制御、EMT遺伝子のアップレギュレーション、T細胞活性化の増強、抗体応答の刺激、免疫抑制細胞の抑制機能の逆転、又はそれらの組み合わせから選択される1つ以上の機能特性を示す、請求項1に記載の単離されたmAb又は抗原結合断片。

【請求項4】

前記T細胞活性化の増強が、T細胞増殖、IFN- $\gamma$ 及び/又はIL-2分泌、又はそれらの組み合わせを含む、請求項3に記載の単離されたmAb又は抗原結合断片。

【請求項5】

前記単離されたm A bが、ヒト化抗体、キメラ抗体、又は組換え抗体を含む、請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

【請求項6】

前記単離されたm A bがI g Gを含む、請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

【請求項7】

前記抗原結合断片がF v、F a b、F ( a b' ) 2、s c F V又はs c F V 2断片を含む、請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

【請求項8】

前記単離されたm A bが、二重特異性抗体、三重特異性抗体、又は多重特異性抗体を含む、請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

10

【請求項9】

配列番号79に示されるアミノ酸配列を含むI g G 1重鎖を含む請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

【請求項10】

配列番号75に示されるアミノ酸配列を含むカップ軽鎖を含む請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片。

【請求項11】

請求項1に記載の単離されたm A b又は抗原結合断片をコードする単離された核酸。

【請求項12】

請求項11に記載の単離された核酸を含む発現ベクターであって、前記ベクターが細胞内で発現可能である、発現ベクター。

20

【請求項13】

請求項11に記載の核酸を含む宿主細胞であって、該宿主細胞が原核細胞又は真核細胞である宿主細胞。

【請求項14】

抗体が生産されるように請求項13に記載の宿主細胞を培養する工程を含む、抗体の生産方法。

【請求項15】

請求項1に記載の単離されたm A b又はその抗原結合断片及び薬物単位を含む免疫複合体であって、

30

前記薬物単位は、リンカーを介して、単離されたm A b又は抗原結合断片に連結され、且つ

前記リンカーは、エーテル結合、アミン結合、アミド結合、ジスルフィド結合、イミド結合、スルホン結合、リン酸結合、又はそれらの組み合わせから選択される共有結合を含む、

免疫複合体。

【請求項16】

前記薬物単位が、細胞毒性剤、免疫調節剤、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項15に記載の免疫複合体。

40

【請求項17】

前記細胞毒性剤が、チューブリン結合剤、DNAインターカレーター、DNAアルキレーター、酵素阻害剤、免疫調節因子、代謝拮抗剤、放射性同位体、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、増殖阻害剤又は化学療法剤から選択される、請求項15に記載の免疫複合体。

【請求項18】

細胞毒性剤がカリケマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオーリスタチンE、エムタンシン、それらの誘導體又は組み合わせから選択される、請求項17に記載の免疫複合体。

【請求項19】

50

免疫調節剤が、免疫細胞、T細胞、NK細胞、B細胞、マクロファージ、又は樹状細胞を活性化又は抑制する、請求項17に記載の免疫複合体。

【請求項20】

請求項1に記載の単離されたmAb又はその抗原結合断片、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項21】

カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、毒素、放射性同位体、治療薬、抗エストロゲン剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、DNA、RNA、又は蛋白質合成阻害剤、RAS阻害剤、又はそれらの組み合わせから選択される、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位をさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

10

【請求項22】

請求項18に記載の免疫複合体、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項23】

がんを有する対象の治療用の医薬組成物であって、

請求項1に記載の単離されたmAb又はその抗原結合断片の有効量を含み、

前記がんがROR1を発現する細胞を含む、

医薬組成物。

【請求項24】

前記がんが、乳がん、大腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、メラノーマ、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、神経膠腫、食道がん、鼻咽頭がん、肛門がん、直腸がん、胃がん、膀胱がん、子宮頸がん、又は脳がんを含む、請求項23に記載の医薬組成物。

20

【請求項25】

前記治療は、有効量の治療薬を同時投与する工程を含み、前記治療薬が抗体、化学療法薬、酵素、又はそれらの組み合わせを含む、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記治療薬が、カペシタビン、シスプラチン、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、エトポシド、エピルピシン、ペメトレキセド、フォリン酸、ゲミシタビン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ドセタキセル、パクリタキセル、フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、エルロチニブ、ラファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ヴァンダータニブ、アフアチニブ、イマチニブ、パゾピニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、ナブ-パリタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、トラメチニブ、ピンタフォリド、アパチニブ、クリゾチニブ、ペリフォルシン、オラパリブ、ボルテゾミブ、トファシチニブ、又はそれらの誘導体もしくは組み合わせを含む、請求項25に記載の医薬組成物。

30

【請求項27】

前記対象がヒトである、請求項23に記載の医薬組成物。

40

【請求項28】

有効濃度の請求項1に記載の単離されたmAb又はその抗原結合断片を含む溶液であって、前記溶液は、対象中の血漿である、溶液。

【発明の詳細な説明】

【関連出願への相互参照】

【0001】

この出願は、2017年8月28日に出願された米国仮特許出願第62551035号、2017年8月28日に出願された米国仮特許出願第62551032号、2017年6月25日に出願された米国仮特許出願第62524554号、2017年6月25日に出願された米国仮特許出願第62524557号、2017年6月25日に出願された米国仮特許出願第62524558号、2017年8月15日に

50

出願された米国仮特許出願第62545603号、2017年8月28日に出願された米国仮特許出願第62551032号、及び2017年8月28日に出願された米国仮特許出願第62551065号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本明細書の開示は、典型的には、抗体の技術分野に関し、より具体的には、抗ROR1抗体の作製及び使用に関する。

【背景技術】

【0003】

がんは、世界中の主要な健康問題である。米国だけでも、2016年には1,685,210の新たながんの診断がされ、595,690の死亡が推定されている(<http://www.cancer.gov>)。従って、がんによる重症度又は死亡率を低下させることができる医薬品が望ましい。

10

【0004】

免疫系において、休止T細胞は、抗原提示細胞(APC)により提示される外来抗原ペプチドによりT細胞受容体(TCR)を介して伝達される一次シグナルを通じて抗原に应答するように活性化され得る。この一次シグナルに加えて、T細胞の应答にさらに影響を与える二次的な正及び負の共刺激シグナルがある。T細胞を完全に活性化するには、二次陽性シグナルが必要である(Lafferty et al., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53:27-42 (1975))。負の二次シグナルにより、T細胞の抑制と耐性が生じ得る。

【0005】

20

チロシンプロテインキナーゼ膜貫通受容体ROR1は、神経栄養性チロシンキナーゼ、受容体関連1(NTRKR1)としても知られ、ヒトではROR1遺伝子によってコードされる酵素である。(Masiakowski P and Carroll RD, *J. Bio. Chem.* 267 (36): 26181-90, 1992、Reddy UR, et al, *Oncogene.* 13 (7): 1555-9, 1996参照)。ROR1は、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体(ROR)ファミリーのメンバーである。ROR1は卵巣がん幹細胞で発現することが最近示されており、*in vitro*での遊走/浸潤又はスフェロイド形成、及び免疫不全マウスにおける腫瘍生着の促進において機能的な役割を果たすようである。ROR1(UC-961)に特異的なヒト化mAbによる処理は、卵巣がん細胞の遊走能力、スフェロイドの形成能力、又は免疫不全マウスの生着能力を阻害し得る。さらに、そのような処置は腫瘍異種移植片の増殖を阻害し、免疫不全マウスの生着能力が低下し、CSCの特徴を持つ細胞が比較的枯渇し、UC-961での処置がCSC更新を損い得ることを示唆した。まとめると、これらの研究は、卵巣CSCがROR1を発現し、それが抗CSC療法の標的となり得ることを示す。(Zhang S, et al, *PNAS.* 111 (48): 17266-71, 2014参照)。

30

【0006】

ROR1は、多くの悪性腫瘍で発現し、正常な成人組織での発現レベルは低い。ROR1の生理学的機能と同様に、がんのROR1は、キナーゼ活性依存性又は非依存性の機能を有し得る。ROR1ノックダウン、EGFRシグナル伝達増強、及びEMT遺伝子のROR1媒介アップレギュレーションによるアポトーシスの誘導は、ROR1ががんの進行に重要な役割を果たすという概念をサポートする。ROR1過剰発現の腫瘍特異的メカニズムと、ROR1のがんの開始と進行への寄与を解明するには、さらなる研究が必要である。

40

【発明の概要】

【0007】

一態様では、本明細書の開示は、特に、抗ROR1モノクローナル抗体、その抗原結合部分、その治療用組成物、及び/又はそれをコードする核酸を提供する。

【0008】

一実施形態において、本明細書の開示は、ヒトROR1に特異的に結合する1つ以上の単離されたモノクローナル抗体(mAb)又はその抗原結合断片を提供する。一実施形態では、単離された1つ以上のmAb又は抗原結合断片は、本明細書に開示された配列を有する抗原ペプチド配列を有する。一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、本明細書に開示された配列から選択される。

50

## 【0009】

一実施形態では、単離されたモノクローナル抗体 (mAb) 又は抗原結合断片は、配列番号4、配列番号8、配列番号12、配列番号16、配列番号20、配列番号24、配列番号28、配列番号32、配列番号36、配列番号40、配列番号44、配列番号48、配列番号52、配列番号56、配列番号60、配列番号64、配列番号68、配列番号72、配列番号76、配列番号80、配列番号84、配列番号88、配列番号88、配列番号92、配列番号96、配列番号100、配列番号104、配列番号108、配列番号112、配列番号116、配列番号120、配列番号124、配列番号128、又は配列番号132とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

10

## 【0010】

一実施形態では、単離された1つ以上のmAb又は抗原結合断片は、30nM、40nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM、又は100nM以下のKdでROR1に対する結合親和性を有する。一実施形態では、ROR1はヒトROR1である。

## 【0011】

一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、1つ以上の機能的特性を示す。機能的特性の例は、限定されないが、ROR1への高親和性結合、T細胞活性化の増強、抗体応答を刺激する能力、及び/又は制御性T細胞などの免疫抑制細胞の抑制機能を逆転させる能力を含む。一実施形態では、T細胞活性化の増強は、T細胞増殖、IFN- $\gamma$ 及び/又はIL-2分泌、又はそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、免疫抑制細胞は制御細胞を含む。

20

## 【0012】

一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、ヒトフレームワーク領域を含む。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、ヒト化抗体、キメラ抗体、又は組換え抗体である。

## 【0013】

一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片はIgGである。一実施形態では、抗原結合断片は、Fv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFV、又はscFV<sub>2</sub>断片である。一実施形態では、単離されたmAbは、二重特異性抗体、三重特異性抗体、又は多重特異性抗体である。

## 【0014】

一実施形態において、本願は、ROR1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又は抗原結合断片及びIgG1重鎖を提供する。IgG重鎖は、配列番号7、配列番号15、配列番号23、配列番号31、配列番号39、配列番号47、配列番号55、配列番号63、配列番号71、配列番号79、配列番号87、配列番号91、配列番号99、配列番号107、配列番号115、配列番号123、又は配列番号131とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

30

## 【0015】

一実施形態において、本願は、ROR1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又は抗原結合断片及びカッパ軽鎖を提供する。カッパ軽鎖は、配列番号3、配列番号11、配列番号19、配列番号27、配列番号35、配列番号43、配列番号51、配列番号59、配列番号67、配列番号75、配列番号83、配列番号95、配列番号103、配列番号111、配列番号119、又は配列番号127とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

40

## 【0016】

一実施形態において、本願は、ROR1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又は抗原結合断片及び可変軽鎖を提供する。可変鎖は配列番号4、配列番号12、配列番号20、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号68、配列番号76、配列番号84、配列番号96、配列番号104、配列番号112、配列番号120、又は配列番号128とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

50

## 【0017】

一実施形態において、本願は、ROR1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又は抗原結合断片及び可変重鎖を提供する。可変重鎖は、配列番号8、配列番号16、配列番号24、配列番号32、配列番号40、配列番号48、配列番号56、配列番号64、配列番号72、配列番号80、配列番号88、配列番号92、配列番号100、配列番号108、配列番号116、配列番号124、又は配列番号132と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

## 【0018】

本願はさらに、本明細書に開示された単離されたmAb又は抗原結合断片の少なくとも一部をコードする単離された核酸を提供する。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、IgG1重鎖の配列番号7、配列番号15、配列番号23、配列番号31、配列番号39、配列番号47、配列番号55、配列番号63、配列番号71、配列番号79、配列番号87、配列番号91、配列番号99、配列番号107、配列番号115、配列番号123、又は配列番号131とパーセンテージ相同性を有する。一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、カップ軽鎖：配列番号3、配列番号11、配列番号19、配列番号27、配列番号35、配列番号43、配列番号51、配列番号59、配列番号67、配列番号75、配列番号83、配列番号95、配列番号103、配列番号111、配列番号119、又は配列番号127とのパーセンテージ相同性を有する。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、可変軽鎖：配列番号4、配列番号12、配列番号20、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号68、配列番号76、配列番号84、配列番号96、配列番号104、配列番号112、配列番号120、又は配列番号128とパーセンテージ相同性を有する。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、可変重鎖：配列番号8、配列番号16、配列番号24、配列番号32、配列番号40、配列番号48、配列番号56、配列番号64、配列番号72、配列番号80、配列番号88、配列番号92、配列番号100、配列番号108、配列番号116、配列番号124、又は配列番号132とのパーセンテージ相同性を有する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

## 【0019】

本願はさらに、本明細書に開示されたアミノ酸配列とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列をコードする単離された核酸を含む発現ベクターを提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。一実施形態では、発現ベクターは細胞内で発現可能である。

## 【0020】

本願はさらに、本明細書に開示されたアミノ酸配列とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列をコードする核酸を含む宿主細胞を提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。一実施形態では、宿主細胞は原核細胞又は真核細胞であり得る。

## 【0021】

別の態様において、本願は、ヒトROR1に対する結合特異性を有する抗体又はその抗原結合断片の生産方法を提供する。一実施形態では、この方法は、宿主細胞で発現可能な発現ベクターを含む宿主細胞を提供する工程を含み、発現ベクターは、核酸の発現により抗体を生産するために、単離されたmAb又は抗原結合断片の少なくとも一部、又は少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、又は99%の同一性を有するペプチドをコードする核酸を含む。

## 【0022】

本願はさらに免疫複合体を提供する。一実施形態では、免疫複合体は、リンカーを介して本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片と連結した薬物単位又は造影剤を含む。

## 【0023】

リンカーは、切断可能又は切断不可能であり得る。一実施形態では、リンカーは化学リンカーである。一実施形態では、リンカーは、エステル結合、エーテル結合、アミン結合

10

20

30

40

50

、アミド結合、ジスルフィド結合、イミド結合、スルホン結合、リン酸結合、リンエステル結合、ペプチド結合、ヒドラゾン結合、又はそれらの組み合わせ等の共有結合を含む。一実施形態では、リンカーは疎水性ポリ(エチレングリコール)リンカーを含む。一実施形態では、リンカーはペプチド結合を含む。

【0024】

一実施形態では、免疫複合体中の薬物単位は、カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、毒素、放射性同位体、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は細胞毒性剤を含む。一実施形態では、薬物単位は、カリケアマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオーリスチンE、エムタンシン、誘導体、又はその組み合わせを含む。一実施形態では、薬物単位は、カリケアマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオーリスチンE、エムタンシン、それらの誘導体又は組み合わせを含む。

10

【0025】

一実施形態において、薬物単位は、細胞毒性剤、免疫調節剤、造影剤又はそれらの組み合わせから選択される。一実施形態では、細胞毒性剤は、増殖阻害剤、又はチューブリン結合剤のクラスからの化学療法剤、DNAインターカレーター、DNAアルキレーター、酵素阻害剤、免疫調節因子、代謝拮抗剤、放射性同位体、又はその組み合わせから選択される。一実施形態では、細胞毒性剤はカリケアマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオーリスチンE、エムタンシン、それらの誘導体又は組み合わせから選択される。一実施形態では、免疫調節剤は、免疫細胞、T細胞、NK細胞、B細胞、マクロファージ、又は樹状細胞を活性化又は抑制する。

20

【0026】

一実施形態では、造影剤は、放射性核種、蛍光剤、量子ドット、又はそれらの組み合わせであってもよい。

【0027】

本出願はさらに医薬組成物を提供する。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片及び薬学的に許容される担体を含む。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の免疫複合体及び薬学的に許容される担体を含む。一実施形態では、医薬組成物は、カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、毒素、放射性同位体、毒素、治療剤、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位をさらに含む。

30

【0028】

さらなる態様では、本願は、本明細書に開示の単離されたmAb又はその抗原結合断片を使用したがんを有する対象の治療方法を提供する。一実施形態では、この方法は、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片の有効量を対象に投与する工程を含む。

【0029】

一実施形態では、方法は、腫瘍部位に、有効量のモノクローナル抗体、その抗原結合断片、及び本明細書に開示されている免疫複合体を直接注入する工程を含む。

【0030】

本明細書に開示のmAb、その抗原結合断片、又は組成物を使用して、さまざまな癌を治療できる。一実施形態では、癌は、ROR-1を発現する細胞を有する。癌の例は、乳がん、大腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、メラノーマ、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺癌ん、神経膠腫、食道がん、鼻咽頭がん、肛門がん、直腸がん、胃がん、膀胱がん、子宮頸がん、又は脳がんを含むが、これらに限定されない。

40

【0031】

一実施形態では、この方法はさらに、治療薬の有効量を共投与することを含む。治療薬の例は、カリケアマイシン、有糸分裂阻害剤、毒素、放射性同位体、抗体、酵素、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位である。一実施形態では、治療薬は、カペシタピン、シスプラチン、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダ

50

カルバジン、エトポシド、エピルピシン、ペメトレキセド、フォリン酸、ゲミシタピン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ドセタキセル、パクリタキセル、フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、エルロチニブ、ラファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ヴァンダータニブ、アフアチニブ、イマチニブ、パゾピニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、ナブ-パリタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、トラメチニブ、ビンタフォリド、アパチニブ、クリゾチニブ、ペリフォルシン、オラパリブ、ボルテゾミブ、トファシチニブ又はそれらの誘導体又は組み合わせであり得る。

10

#### 【0032】

治療を受ける対象はヒトであってもよい。一実施形態において、本願は、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片の有効濃度を含む溶液を提供する。ここで、溶液は被験者の血漿である。

#### 【0033】

さらに他の実施形態は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかになるであろう。ここで、考えられる最良のモードを説明する目的で実施形態を説明する。理解されるように、他の異なる実施形態が可能であり、実施形態のいくつかの詳細は、それらの精神及び範囲からすべて逸脱することなく、様々な明白な点で改変が可能である。従って、図面及び詳細な説明は、本質的に例示と見なされるべきであり、限定と見なされるべきではない。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0034】

本明細書の開示の前述及び他の特徴は、添付の図面と併せて、以下の説明及び添付の特許請求の範囲からより完全に明らかになるであろう。図面は、本明細書の開示に従って用意されたいくつかの実施形態のみを示しており、従って、その範囲を限定するものと見なされるべきではなく、本明細書の開示は、添付の図面の使用を通じてさらなる特異性及び詳細が説明され得る。

#### 【0035】

【図1】図1は、ヒト又はマウスROR1を用いたNZWウサギによる免疫戦略を示す。

30

【図2】図2は、免疫のタイムラインを示す。

【図3】図3は、ROR1免疫ウサギからの脾臓及びリンパ組織の採取を示す。

【図4】図4は、ROR1特異的IgGのB細胞培養スクリーニングとキメラウサギ/ヒトIgGのスクリーニングの概要を示す。

【図5】図5は、異なるROR1特異的ヒト化ウサギ抗体の結合及びオフレート分析を示す。

【図6】図6は、一実施形態における、免疫前後のヒト及びマウスROR1特異的IgGのウサギ血清の分析結果を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0036】

以下の詳細な説明では、本明細書の一部を形成する添付図面を参照する。図面では、文脈からそうでないことが示されない限り、同様の記号は通常は、同様のコンポーネントを識別する。詳細な説明、図面、及び特許請求の範囲に記載されている例示的な実施形態は、限定することを意図していない。本明細書に提示される主題の精神又は範囲から逸脱することなく、他の実施形態を利用することができ、他の変更を加えることができる。本明細書に一般的に記載され、図に示される本開示の様態は、多種多様な異なる構成で配置、置換、組み合わせ、分離、及び設計できることは容易に理解されよう。これらはすべて本明細書で明確に検討されている。

40

#### 【0037】

本明細書の開示は、特に、ROR1に対する特異性を有する単離された抗体、そのような抗体の作製方法、二重特異性又は多重特異性分子、そのような抗体又は抗原結合断片から

50

構成される抗体-薬物複合体及び/又は免疫複合体、抗体又は抗原結合断片、二重特異性又は多重特異性分子、抗体-薬物複合体及び/又は免疫複合体を含む医薬組成物、及び開示された抗体、抗原結合断片、及び組成物のがんの治療のための使用方法を提供する。

【0038】

一態様では、本願は、ヒト又はマウスROR1に特異的に結合するモノクローナル抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、ROR1への高親和性結合などの1つ以上の望ましい機能特性を示す。一実施形態では、抗体は、特定の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列及び/又は特定のアミノ酸配列から構成されるウサギ/ヒトキメラ抗体などの構造的特徴に由来する。

【0039】

モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ又はファージディスプレイ（レビューはSiegel. *Transfus. Clin. Biol.* 9:15-22 (2002)参照）を含むさまざまな方法を使用して、又は初代B細胞から直接抗体を分子クローニングすること（Tiller. *New Biotechnol.* 28:453-7 (2011)参照）で生産できる。一実施形態では、抗体は、ヒト又はマウスROR1細胞外ドメイン（ECD）又はマウス又はヒトROR1で一過性トランスフェクションしたHEK 293細胞のいずれかでウサギを免疫することにより作成された。ウサギは、親和性、多様性、特異性の高い抗体を作成することが知られている（Weber et al. *Exp. Mol. Med.* 49:e305）。免疫動物のB細胞をin vitroで培養し、抗ROR1抗体の生産についてスクリーニングした。組換えDNA技術を使用して抗体可変遺伝子を単離し、得られた抗体を組換え的に発現させた。この抗体発見の一般的な方法は、Seeber et al. *PLOS One.* 9:e86184 (2014)に記載されている方法と似ている。

【0040】

「抗体」という用語は最も広い意味で使用され、望ましい生物学的活性を示す限り、単一のモノクローナル抗体（アゴニスト及びアンタゴニスト抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、及び抗体断片（例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、及びFv）を具体的にカバーする。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル、ポリクローナル、キメラ、単鎖、二重特異性又は二重有効性、サル化、ヒト及びヒト化抗体、並びにその活性断片であってもよい。既知の抗原に結合する分子の活性断片の例には、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、sc Fv及びFv断片が含まれ、Fab免疫グロブリン発現ライブラリーの産物、並びに上記の抗体及び断片のいずれかのエピトープ結合断片を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、即ち抗原に免疫特異的に結合する結合部位を含む分子を含んでいてもよい。免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（IgG、IgM、IgD、IgE、IgA、及びIgY）又はクラス（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）又はサブクラスである。一実施形態では、抗体は、抗体全体及び抗体全体由来の任意の抗原結合断片であってもよい。典型的な抗体は、典型的には2本の重(H)鎖と2本の軽(L)鎖を有するヘテロテトラマー蛋白質を指す。各重鎖は、重鎖可変ドメイン（VHと略記）及び重鎖定常ドメインで構成される。各軽鎖は、軽鎖可変ドメイン（VLと略記）及び軽鎖定常ドメインで構成される。VH及びVL領域は、超可変相補性決定領域（CDR）のドメインと、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存された領域にさらに細分化できる。各可変ドメイン（VH又はVL）は典型的には、次の順序で配置された3つのCDRと4つのFRで構成される。アミノ末端からカルボキシ末端までがFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。軽鎖及び重鎖の可変領域内には、抗原と相互作用する結合領域がある。

【0041】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す。即ち、集団を含む個々の抗体は、少量存在する可能性のある自然発生突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。さらに、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を典型的に含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に向けられる。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ培養により合成され、他の免疫グロブリンにコンタミネーションされてい

ないという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるという抗体の特性を示し、特定の方法による抗体の生産を必要とすると解釈されない。例えば、本明細書の開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler & Milstein, *Nature*, 256:495 (1975)によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよく、又は組換えDNA法によって作製されてもよい(例えば、U.S. Pat. No. 4,816,567参照)。

#### 【0042】

モノクローナル抗体は、特定の種に由来する、又は特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と重鎖及び/又は軽鎖の一部が同一又は相同であり、一方、鎖の残りの部分は、所望の生物活性を示す限り、別の種に由来する、又は別の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体、並びにそのような抗体の断片の対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体(免疫グロブリン)を含んでいてもよい(U.S. Pat. No. 4,816,567、及び Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 [1984])。

10

#### 【0043】

モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ又はファージディスプレイ(レビューは Siegel, *Transfus. Clin. Biol.* 9:15-22 (2002)参照)を含むさまざまな方法を使用して、又は初代B細胞から直接抗体を分子クローニングすること(Tiller, *New Biotechnol.* 28:453-7 (2011)参照)で生産できる。本明細書の開示において、抗体は、ヒトPD-L1蛋白質及び細胞表面上でヒトPD-L1を一過性発現する細胞の両方でウサギを免疫することにより作製された。ウサギは、親和性、多様性、特異性の高い抗体を作成することが知られている(Weber et al. *Exp. Mol. Med.* 49:e305)。免疫動物のB細胞を*in vitro*で培養し、抗PD-L1抗体の生産についてスクリーニングした。抗体可変遺伝子は、組換えDNA技術を使用して単離され、得られた抗体は組換えで発現され、PD-1とPD-L1の結合を阻害する能力、非ヒト霊長類PD-L1に結合する能力、ヒトT細胞活性化を増強する能力などの所望の特徴についてさらにスクリーニングされた。この抗体発見の一般的な方法は、Seeber et al. *PLOS One*. 9:e86184 (2014)に記載されている方法と似ている。

20

#### 【0044】

「抗原又はエピトープ結合部分もしくは断片」という用語は、抗原(この場合はROR1)に結合することができる抗体の断片を指す。これらの断片は、インタクト抗体の抗原結合機能及び追加機能の能力を有していてもよい。結合断片の例は、合成リンカーによって単一ポリペプチド鎖に接続された抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなる単鎖Fv断片(scFv)、又はVL、定常軽鎖(CL)、VH、及び定常重鎖1(CH1)ドメインからなる一価断片であるFab断片を含むが、これらに限定されない。抗体断片はさらに小さいサブ断片であり、単一のCDRドメイン、特にVL及び/又はVHドメインのいずれかからのCDR3領域と同じくらい小さいドメインで構成できる(例えば、Beiboer et al., *J. Mol. Biol.* 296:833-49 (2000)参照)。抗体断片は、当業者に知られている従来の方法を使用して生産される。抗体断片は、インタクト抗体で使用される同じ技術を使用して、有用性に関してスクリーニングできる。

30

#### 【0045】

「抗原又はエピトープ結合断片」は、多くの当該技術分野で知られている技術により、本明細書の開示の抗体に由来してもよい。例えば、精製モノクローナル抗体をペプシンなどの酵素で切断し、HPLCゲルろ過にかけることができる。次に、Fab断片を含む適切な画分を収集し、膜濾過などにより濃縮できる。抗体の活性断片の単離のための一般的な技術のさらなる説明については、例えば、Khaw, B. A. et al. *J. Nucl. Med.* 23:1011-1019 (1982)、Rousseaux et al. *Methods Enzymology*, 121:663-69, Academic Press, 1986を参照。

40

#### 【0046】

抗体のパイン消化は、それぞれが単一の抗原結合部位を持つ「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と、その名前が容易に結晶化する能力を反映する残りの「Fc」断片を生成する。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有し、抗原を架橋できるF(ab

50

)<sub>2</sub>断片が生成される。

【0047】

Fab断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の最初の定常ドメイン(CH1)を含んでいてもよい。Fab断片は、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端にいくつかの残基が追加されていることにより、Fab断片とは異なる。Fab-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するFab'の本明細書における呼称である。F(ab)<sub>2</sub>抗体断片は元々、間にヒンジシステインを有するFab'断片のペアとして生成された。抗体断片の他の化学的結合も知られている。

【0048】

「Fv」は、完全な抗原認識及び結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインのダイマーで構成され、非共有結合で緊密に結合している。この構成では、各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、VH-VLダイマーの表面に抗原結合部位を規定する。集散的に、6つのCDRは抗体に抗原結合特異性を付与する。但し、単一の可変ドメイン(又は、抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分)でも、結合部位全体よりも低い親和性でありながら、抗原を認識して結合できる。

10

【0049】

脊椎動物種由来の抗体(免疫グロブリン)の「軽鎖」は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパとラムダ( )と呼ばれる2つの明確に異なるタイプのいずれかに割り当てることができる。

20

【0050】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには5つの主要なクラスがある。IgA、IgD、IgE、IgG、IgM、及びこれらのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3、IgG-4、IgA-1及びIgA-2にさらに分けられ得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、デルタ、イプシロン、及びμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造と三次元配置はよく知られている。

【0051】

「ヒト化抗体」は、非ヒトドナー免疫グロブリンに由来するCDRを有し、分子の残りの免疫グロブリン由来部分が1つ(又はそれ以上)のヒト免疫グロブリンに由来する操作された抗体のタイプを指す。さらに、フレームワークサポート残基は、結合親和性を保持するために変更されてもよい。「ヒト化抗体」を得る方法は、当業者によく知られている。(例えば、Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)参照)。

30

【0052】

本明細書で使用される「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「蛋白質」という用語は互換性があり、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸から構成される生体分子を意味すると定義される。

【0053】

本明細書で使用される「a」、「an」、及び「the」という用語は、「1つ以上」を意味すると定義され、文脈が不適切でない限り複数形を含む。

40

【0054】

「単離された」とは、それが自然に発生する成分の少なくともいくつかを含まない生体分子を意味する。「単離された」とは、本明細書に開示の様々なポリペプチドを説明するために使用される場合、発現元の細胞又は細胞培養物から同定及び分離及び/又は回収されたポリペプチドを意味する。典型的には、単離されたポリペプチドは、少なくとも1つの精製工程により調製される。「単離された抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す。

【0055】

50

「組換え」とは、外因性宿主細胞で組換え核酸技術を使用して抗体が生成されることを意味する。

【0056】

「抗原」という用語は、生物、特に動物、より具体的にはヒトを含む哺乳動物において免疫応答を誘発することができる実体又はその断片を指す。この用語は、抗原性又は抗原決定基に關与する免疫原及びその領域を含む。

【0057】

特定の抗原又はエピトープに対する「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は「特異的」とは、非特異的相互作用とは明らかに異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を持たない同様の構造の分子である対照分子の結合と比較して、分子の結合を決定することにより測定できる。例えば、特異的結合は、標的に類似した制御分子との競合により決定できる。

10

【0058】

特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約 $10^{-4}$ M、少なくとも約 $10^{-5}$ M、少なくとも約 $10^{-6}$ M、少なくとも約 $10^{-7}$ M、少なくとも約 $10^{-8}$ M、少なくとも約 $10^{-9}$ M、少なくとも約 $10^{-10}$ M、少なくとも約 $10^{-11}$ M、少なくとも約 $10^{-12}$ M、又はそれ以上の抗原又はエピトープに対するKDを有する抗体によって示され得る。ここで、KDは特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指す。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原又はエピトープに対して対照分子の20～、50～、100～、500～、1000～、5000～、10000～倍、又はより大きいKDを有してもよい。

20

【0059】

2つの配列間の「相同性」は、配列の同一性によって決定される。互いに比較される2つの配列の長さが異なる場合、配列同一性は、好ましくは、より長い配列のヌクレオチド残基と同一であるより短い配列のヌクレオチド残基の割合に関する。配列同一性は、コンピュータープログラムを使用して従来通りに決定できる。所定の配列と本明細書の開示の上記の配列との比較において現れる逸脱は、例えば、追加、欠失、置換、挿入又は組換えによって引き起こされ得る。

【0060】

本出願はさらに、リンカーを介して本明細書に開示の抗体及び抗原結合断片に連結された薬物単位を含む免疫複合体を提供する。リンカーは、切断可能又は切断不可能であってもよい。一実施形態では、リンカーは化学リンカーである。一実施形態では、リンカーは、エステル結合、エーテル結合、アミド結合、ジスルフィド結合、イミド結合、スルホン結合、リン酸結合、リンエステル結合、ペプチド結合又はそれらの組み合わせ等の共有結合を含む。一実施形態では、リンカーは疎水性ポリ(エチレングリコール)リンカーを含む。一実施形態では、リンカーはペプチド結合を含む。

30

【0061】

一実施形態では、薬物単位は、カリケアマイシン、有糸分裂阻害剤、放射性同位体、治療薬、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位であってもよい。一実施形態では、治療薬は、抗体、化学療法薬、酵素、又はそれらの組み合わせを含む。

40

【0062】

別の態様では、本願は医薬組成物を提供する。一実施形態では、医薬組成物は、抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容される担体を含む。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の免疫複合体及び薬学的に許容される担体を含む。

【0063】

本明細書の開示による抗体及び抗原結合断片又は免疫複合体は、生理学的に許容される製剤で調製することができ、公知の技術を使用して薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含むことができる。例えば、本明細書に開示の抗体は、機能的に等価な抗体又はその機能的部分を含んでいてもよく、特に、機能的に等価な抗体又はその機能的部分を含むモノクローナル抗体は、薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤と組み合

50

わされて、治療組成物を形成する。適切な医薬担体、希釈剤及び/又は賦形剤は、当技術分野でよく知られ、例えば、リン酸緩衝生理食塩水、水、油/水エマルジョンなどのエマルジョンを含む。

【0064】

医薬組成物は、例えば、特にヒト起源の、血清アルブミン又は免疫グロブリンなどの蛋白質性担体をさらに含んでもよい。一実施形態では、蛋白質性の薬学的活性物質は、1用量あたり1 ng ~ 10 mgの量で存在してもよい。一般に、投与計画は、本明細書の開示の抗体の0.1 µg ~ 10mgの範囲、特に1.0 µg ~ 1.0mgの範囲、より具体的には1.0 µg ~ 100 µgの範囲にすべきであり、これらの範囲内にある個々の数字もすべて開示の一部である。投与が連続注入により行われる場合、より適切な用量は、体重1キログラムあたり1時間あたり0.01 µg ~ 10mg単位の範囲であり、これらの範囲内にある個々の数値もすべて本明細書の開示の一部である。

10

【0065】

「薬学的に許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、又はその他の問題や合併症を伴わずにヒト又は動物の組織と接触に使用するのに適した化合物、材料、組成物、及び剤形で、合理的な利益/リスク比に見合ったものを指す。本明細書に開示の医薬組成物の製剤化は、当業者に知られている標準的な方法論に従って達成できる。

【0066】

目的の用途に応じて、本明細書の開示の医薬組成物中にさらなる生物学的に活性な薬剤が存在してもよい。一実施形態では、本明細書に開示の組成物は、生物活性/治療物質又は化合物、特に、カペシタピン、シスプラチン、トラスツズマブ、フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、エルロチニブ、ラファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾピニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、ナブ-パリタキセル、カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、モノメチルオーリスタチンE、エタンシン、オゾガマイシン、それらの誘導体又は組み合わせを含む治療薬からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む他の組成物と組み合わせ投与されてもよい。

20

【0067】

別の態様では、本出願は、抗ROR1抗体又は抗ROR1抗体の抗原結合部分を含む他の分子を使用した対象の治療方法を提供する。一実施形態では、この方法は腫瘍細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、開示された抗体又は組成物を使用して、保護的自己免疫応答を刺激し、免疫応答を修正し、又は抗原特異的免疫応答を刺激する。

30

【0068】

一実施形態において、方法は、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示の有効量の抗ROR1抗体又は他の分子又は組成物を投与する工程を含む。

【0069】

組成物は、適切な薬学的に有効な用量で、固体、液体又はエアロゾルの形態で対象に投与されてもよい。固体組成物の例には、錠剤、クリーム、及び移植可能な投与単位を含む。錠剤は経口投与してもよい。治療用クリームは局所投与してもよい。移植可能な投与単位は、局所的に、例えば、腫瘍部位に投与されてもよく、又は治療組成物のシステムチックな放出のために、例えば、皮下に移植されてもよい。液体組成物の例には、筋肉内、皮下、静脈内、動脈内への注射に適した製剤、及び局所及び眼内投与用の製剤を含む。エアロゾル製剤の例には、肺への投与用の吸入製剤を含む。

40

【0070】

組成物は、標準的な投与経路により投与され得る。典型的には、組成物は、局所、経口、直腸、鼻、皮内、腹腔内、又は非経口（例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内）経路により投与されてもよい。さらに、組成物は、生分解性ポリマーなどの徐放性マトリックスに組み込まれてもよく、ポリマーは、送達が望まれる場所の近く、例えば、腫瘍の部位に移植される。この方法は、単回投与の投与、所定の時間間隔での反復投与の投与、及び所定

50

の期間の持続投与を含む。

【0071】

一実施形態では、投与は非経口的、例えば、静脈内であってもよい。非経口投与用の製剤には、無菌の水性又は非水性の溶液、懸濁液及びエマルジョンを含む。非水性溶媒には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含むが、これらに限定されない。水性溶媒は、水、アルコール/水溶液、生理食塩水及び緩衝媒体を含むエマルジョン又は懸濁液からなる群から選択されてもよい。非経口ビヒクルは、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液、又は固定油を含む。静脈内ビヒクルは、液体及び栄養補給剤、電解質補給剤（リンゲルデキストロースに基づくものなど）などを含む。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどの防腐剤が存在してもよい。

10

【0072】

組成物の投与量は、例えば、治療されている状態、使用される特定の組成物、患者の体重、サイズ、性別、一般的な健康状態、体表面積などのその他の臨床的要因、投与される特定の化合物又は組成物、同時に投与される他の薬物、及び投与経路などの様々な要因に依存することが当業者知られている。

【0073】

「治療有効量」という用語は、ヒト又は動物に投与されたときに、そのヒト又は動物で治療効果をもたらすのに十分な応答を誘発する抗体の量を指す。有効量は、通常の手順に従って当業者により容易に決定される。

20

【0074】

開示されているmAb、抗原結合断片、又は組成物を使用して、さまざまながんを治療できる。乳がん、大腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、メラノーマ、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、神経膠腫、食道がん、鼻咽頭がん、肛門がん、直腸がん、胃がん、膀胱がん、子宮頸がん、又は脳がんを含むがんはROR1遺伝子を発現してもよい。一実施形態において、抗ROR1モノクローナル抗体又は抗原結合断片又はその免疫複合体を含む治療有効量の組成物の投与は、がんの発生又は転移を治療、予防、改善及び遅延させるために使用される。

【0075】

本明細書の開示は、本明細書に含まれる特定の実施形態の以下の詳細な説明を参照することにより、より容易に理解され得る。本明細書の開示は、その特定の実施形態の特定の詳細を参照して説明されたが、そのような詳細な説明は、開示の範囲に対する限定とみなされるべきではない。

30

【実施例】

【0076】

実施例1：抗ROR1抗体の生成

ヒトROR1に対するモノクローナル抗体を、ニュージーランドシロウサギを免疫することにより作製した。図1に示すように、完全又は不完全フロイントアジュバント（コホート1）又はTitermax Gold（コホート2）と交互のアルヒドロゲル2%（アルム）プラスCpG 2007と、1：1 v/vで混合した組換えヒト又はマウスROR1細胞外ドメイン又はマウス又はヒトROR1を一過性トランスフェクションしたHEK 293細胞で動物を皮下注射で免疫した。図2に示すように、7、14、21、28、及び37日目に追加のブーストを行った。

40

【0077】

5週目に、動物の血清を、ELISAでROR1力価について試験した。陰性対照として、各ウサギからの血清を免疫化の前に得る。免疫後、血清を各動物から再び収集し、ROR1特異的IgG抗体の存在について同じ動物からの免疫前血清と比較する。図6に示すように、ヒト及びマウスROR1で免疫した全ての動物は、検出可能な力価のヒト又はマウスROR1特異的IgG抗体を発現した。

【0078】

50

図3に示すように、最終免疫後4、13、21日目に、2匹の動物から脾臓とリンパ節を採取した。ウェルあたり1つのROR1特異的IgG + B細胞を複数の96ウェル組織培養プレートに分類し、9日間培養して形質細胞への分化と抗体の分泌を可能にした。これらの形質細胞培養物からの上清を、以下に列挙する一連の結合アッセイにおいて、ROR1特異的抗体の存在についてELISA及びフローサイトメトリーによりスクリーニングした。

【0079】

プレート上に直接コーティングされたヒトROR1 - ROR1特異的IgG ELISA検出。

【0080】

プレートに直接コーティングされたマウスROR1 - ROR1特異的IgG ELISA検出。

【0081】

プレートに直接コーティングされたヒトROR2 - ROR1特異的IgG ELISA検出。

【0082】

アビジンコーティングされたプレートに添加されたビオチン化ヒトROR1 - ROR1特異的IgG ELISA検出。

【0083】

アビジンコーティングされたプレートに添加されたビオチン化ヒトROR1「クリングルドメイン」 - ROR1-クリングル特異的IgG ELISA検出。

【0084】

アビジンコーティングされたプレートに添加されたビオチン化ヒトROR1「フリズルド-クリングルドメイン」 - ROR1-フリズルド-クリングル特異的IgG ELISA検出。

【0085】

アビジンコーティングされたプレートに添加されたビオチン化ヒトROR1「Ig-フリズルドドメイン」 - ROR1-Ig-フリズルド特異的IgG ELISA検出。

【0086】

プレート上に直接コーティングされたヒトROR1「フリズルド-クリングルドメイン」 - ROR1-フリズルドクリングル特異的IgG ELISA検出。

【0087】

プレート上に直接コーティングされたヒトROR1「Ig-フリズルドドメイン」 - ROR1-Ig-フリズルド特異的IgG ELISA検出。

【0088】

ヒトROR1-CHO細胞 - FACSによるROR1特異的IgGの検出。

【0089】

B細胞培養の9日目に、上清をB細胞から分離し、後の分析のために別のプレートに保存した。RNAlater組織保存試薬をB細胞培養プレートの各ウェルに加えて、抗体可変領域のRT-PCR増幅のためにB細胞のRNAを保存した。

【0090】

ELISA及びFACSスクリーニングにより、抗体可変領域の分子「レスキュー」に進んだ所望の抗体を有するB細胞培養ウェルを同定した。軽鎖及び重鎖の可変配列を、リーダー配列及びウサギIgG及びウサギカッパ配列の定常領域にアニールするように設計された縮重プライマーを使用した多重RT-PCRによって増幅した。二次PCRを、制限部位を含むネステッドプライマーを使用して、軽鎖と重鎖に対して別々に行った。可変重鎖PCRからのアンプリコンを、ヒトIgG1を含む発現ベクターにクローニングした。軽鎖アンプリコンを、ヒトIgKを含む発現ベクターにクローニングした。得られたクローンを配列決定して分析した。

【0091】

各ウェルから生成した重鎖及び軽鎖の発現プラスミドを、ウサギ/ヒトキメラ抗体を生産するために一過性同時トランスフェクションした。ForteBio Octet Red 96装置でのバイオレイヤー干渉分析を使用して、組換え抗体上清に抗ROR1抗体が含まれていることを確認した。抗ヒトFcバイオセンサー (Pall ForteBio) を使用して、上清中の抗体を捕捉した。ROR1への結合は、組換えヒトROR1細胞外ドメイン蛋白質を含むウェルにバイオセン

10

20

30

40

50

サーを配置することにより、リアルタイム干渉法により観察した。バイオセンサーを10Xキネティクスバッファー (Pall ForteBio) を含むウェルに移した後、解離を測定した。製造元が提供するソフトウェアを使用して、干渉測定データを分析した。

【0092】

プライマリBCCスクリーニングデータと27個の組換えキメラウサギ/ヒトIgG抗体の対応するスクリーニングデータの概要を表4a及び4bに示す。

【0093】

図4にリストされている27のキメラウサギ/ヒトIgG抗体のうち8つの重鎖及び軽鎖可変領域をヒト化した。27個の抗体のうち8個のヒト化変異体は、図5に要約されているオクテット分析により、ヒトROR1と同様の結合動態を示した。

10

【0094】

本明細書の開示は、その実施形態を参照して特に示され説明されたが、当業者は、その精神及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における前述及び他の変更がなされ得ることを理解する。本明細書の開示において引用又は言及された全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0095】

配列表

抗ROR1抗体配列

配列番号1

226E12キメラ軽鎖全長核酸配列

20

GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGA  
ATATGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC  
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCC  
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC  
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG  
CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT  
GT

30

配列番号2

226E12キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGA  
ATATGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA

40

配列番号3

226E12キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQRIYSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPS  
RFKGSVSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQQGASMVDVENMFGGGTEVVKRTVAAPSVFI  
FPSPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS  
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号4

226E12キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQRIYSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPS  
RFKGSVSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQQGASMVDVENMFGGGTEVVK

50



CATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGC  
 AGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACTATGCATCCACTCTGGCATCTGGG  
 GTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCGCCATCAGCGA  
 CCTGGAGTGTGACGATTCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTC  
 TTGATACGTTTGTCTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT  
 GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAA  
 CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
 CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC  
 TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAAGAGCTTCAACAG  
 GGGAGAGTGT

10

配列番号10

323H7キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

CAAGCCGTGGTGACCCAGACTCCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGC  
 AGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACTATGCATCCACTCTGGCATCTGGG  
 GTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCGCCATCAGCGA  
 CCTGGAGTGTGACGATTCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTC  
 TTGATACGTTTGTCTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAA

配列番号11

20

323H7キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

QAVVTQTPSSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASG  
 VSSRFKGS GSGTQFTLAISDLECD DSATYYCAGGYD TDGLDTFAFGGGTEVEVKRTVAAPS  
 VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号12

323H7キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QAVVTQTPSSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASG  
 VSSRFKGS GSGTQFTLAISDLECD DSATYYCAGGYD TDGLDTFAFGGGTEVEVK

配列番号13

30

323H7キメラ重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACT  
 CACCTGCACAGCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTCATATTTATGTTAATAATGATGACACAGAC  
 TACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCT  
 GAAGATCACAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGATG  
 TTGGTGGTGGTGGTGTCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTC  
 TCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC  
 CTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
 CGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA  
 CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG  
 CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA  
 GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAA  
 GCCGCGGGGGCACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGAT  
 CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG  
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
 GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCACCAGGA  
 CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG  
 CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG

40

50

CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA  
ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC  
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA  
GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号14

323H7キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACT  
CACCTGCACAGCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTCATATTTATGTTAATAATGATGACACAGAC  
TACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCT  
GAAGATCACCAAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGATG  
TTGGTGGTGGTGGTGTCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTC  
TCGAGC

10

配列番号15

323H7キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNNDDTD  
YASWAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGLVTVSS  
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS  
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA  
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

20

配列番号16

323H7キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNNDDTD  
YASWAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGLVTVSS

配列番号17

324C7キメラ軽鎖全長核酸配列

GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTCGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCAGTTACTGCTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTT  
ATGGGAATGCTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCA  
TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT  
GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA  
CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG  
GAGAGTGT

30

40

配列番号18

324C7キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTCGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCAGTTACTGCTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTT  
ATGGGAATGCTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGTGGTCAA

配列番号19

50

324C7キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQNI~~GS~~DLAWYQKPGQPPKLLIYTTSNLASGVPS  
RFKGS~~GS~~GTGFTLTISDLECADAA~~SYCC~~GGYFSGRNIYGN~~AF~~GGGTEVV~~KRT~~VAA~~PS~~VF  
IFPPSDEQLKSGTASV~~VCLLN~~FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD~~SKD~~STYSL~~S~~  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号20

324C7キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQNI~~GS~~DLAWYQKPGQPPKLLIYTTSNLASGVPS  
RFKGS~~GS~~GTGFTLTISDLECADAA~~SYCC~~GGYFSGRNIYGN~~AF~~GGGTEVV~~K~~

配列番号21

324C7キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
CTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCG  
AGCTGGGCAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAGCCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
CGCCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGATACTACGGCA  
TGGACCCCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA  
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC  
TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT  
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA  
AAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAAGTCTTC  
CTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG  
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG  
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC  
CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA  
GTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA  
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC  
AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT  
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTG  
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA  
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号22

324C7キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
CTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCG  
AGCTGGGCAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAGCCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
CGCCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGATACTACGGCA  
TGGACCCCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号23

324C7キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYAS  
WAKGRFTISKASTTVDLKIASPTTEDTATYFCARGYYGMDPWGQGLVTVSSASTKGPSV  
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS~~GV~~HTEFPAVLQSSGLYSLSSVV  
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV~~EP~~KSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPK  
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL

10

20

30

40

50

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号24

324C7キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYAS  
WAKGRFTISKASTTVDLKIASPTTEDTATYFCARGYYGMDPWGQGLVTVSS

配列番号25

323D10キメラ軽鎖全長核酸配列

GCCATCGATTTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAATCAC  
CATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACGAAACATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCA  
CCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCA  
GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTT  
ACGATAATGCTTTCCGCGGAGGCACCGAGGTGGAGTTCAAACGTACGGTGGCTGCACCA  
TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT  
GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA  
CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG  
GAGAGTGT

10

20

配列番号26

323D10キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCATCGATTTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAATCAC  
CATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACGAAACATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCA  
CCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCA  
GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTT  
ACGATAATGCTTTCCGCGGAGGCACCGAGGTGGAGTTCAA

配列番号27

323D10キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AIDLTPASVEAAVGGTITINCQASESISWLAWYQQKPGQRPKLLIYETSKLASGVPPR  
FSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTEVEFKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSL  
TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

配列番号28

323D10キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AIDLTPASVEAAVGGTITINCQASESISWLAWYQQKPGQRPKLLIYETSKLASGVPPR  
FSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTEVEFK

配列番号29

323D10キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTC  
CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCG  
AACTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
GACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTATAACTACG  
CCATGGACATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGC  
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCG  
CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCGGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC  
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA

40

50

CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG  
 ACAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTC  
 TTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTAC  
 ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
 ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG  
 TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA  
 CAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG  
 CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTG  
 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC  
 CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC  
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG  
 CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC  
 GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

10

配列番号30

323D10キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCG  
 AACTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
 GACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTATAACTACG  
 CCATGGACATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

20

配列番号31

323D10キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRNAMNWVRQAPGKLEYIGYISTSGTTFYAN  
 WVVKGRFTISKSTTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDYNYAMDIWGQGLVTVSSASTKGP  
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

配列番号32

323D10キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRNAMNWVRQAPGKLEYIGYISTSGTTFYAN  
WVVKGRFTISKSTTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDYNYAMDIWGQGLVTVSS

配列番号33

324E2キメラ軽鎖全長核酸配列

GCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTAATAACAACGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGA  
 AACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTACTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTC  
 CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCATTCTCACCATCAGCGACCT  
 GGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATG  
 GTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC  
 ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT  
 GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT  
 CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC  
 AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA  
 AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

40

配列番号34

324E2キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

50

GCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTAATAACAACGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGA  
 AACCAAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTACTGGGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTC  
 CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTTATTCTCACCATCAGCGACCT  
 GGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATG  
 GTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAA

配列番号35

324E2キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVNNDLAWFQQKPGQPPKRLIYWASKLASGV  
 PSRFKGSVSGTQFILTISDLECDAAATYYCAGGYSGNIYGFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFP  
 PSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL  
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号36

324E2キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVNNDLAWFQQKPGQPPKRLIYWASKLASGV  
 PSRFKGSVSGTQFILTISDLECDAAATYYCAGGYSGNIYGFGGGTEVEVK

配列番号37

324E2キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCG  
 AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAA  
 AATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGCATTAGCG  
 TCTGGGGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTC  
 TTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT  
 GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA  
 GCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC  
 GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA  
 CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTC  
 ACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTC  
 CCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT  
 GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG  
 AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTG  
 GTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGC  
 GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC  
 AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC  
 CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG  
 GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCG  
 ACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG  
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG  
 CCTCTCCCTGTCTCCGGGT

20

30

40

配列番号38

324E2キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCG  
 AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAA  
 AATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGCATTAGCG  
 TCTGGGGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC

配列番号39

50

324E2キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAITWVRQAPGKGLEIYIGIISSSGTTYASW  
AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAGAFSVWGPGLVTVSSASTKGPSVFPLA  
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD  
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
LHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号40

10

324E2キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAITWVRQAPGKGLEIYIGIISSSGTTYASW  
AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAGAFSVWGPGLVTVSS

配列番号41

324C6キメラ軽鎖全長核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAACAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGCGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTA  
GTTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCA  
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT  
GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA  
CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC  
TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG  
GGGAGAGTGT

配列番号42

20

324C6キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAACAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCA  
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGCGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTA  
GTTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAA

配列番号43

30

324C6キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DVVMQTTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIDSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASTLASGVS  
SRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQAYGVSGTSSYLYTFGGGTEVEVKRTVAAPS  
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号44

40

324C6キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DVVMQTTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIDSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASTLASGVS  
SRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQAYGVSGTSSYLYTFGGGTEVEVK

配列番号45

324C6キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCCTGGTACGCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
CTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTAATACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAACATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCG

50

AGCTGGACAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
 CACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCCTATTATGGCG  
 GTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCT  
 AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG  
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT  
 GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCA  
 GGAAGTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC  
 CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC  
 CCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGG  
 GCACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC  
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG  
 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAA  
 TGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAA  
 CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC  
 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC  
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCA  
 CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC  
 AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA  
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

10

20

配列番号46

324C6キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTAATACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAACCATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCG  
 AGCTGGACAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
 CACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCCTATTATGGCG  
 GTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

配列番号47

324C6キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYAS  
 WTKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYYGGDKTGLGIWPGTLVTVSSASTK  
 GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF  
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

配列番号48

324C6キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYAS  
 WTKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYYGGDKTGLGIWPGTLVTVSS

40

配列番号49

338H4キメラ軽鎖全長核酸配列

GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCGCGTTCAAAGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
 GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCG  
 GCGGAGGGACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTC

50

CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA  
 CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA  
 ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC  
 ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC  
 CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

配列番号50

338H4キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCGCGGTTCAAAGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTACCATCAGCGACCTGGA  
 GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCG  
 GCGGAGGGACCGAGGTGGAGGTCAA

10

配列番号51

338H4キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGQPPKRLIYLASTLASGVPS  
 RFKSSGSGTEYTLTISDLECDDAATYYCQSNYNGNYGFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

配列番号52

338H4キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGQPPKRLIYLASTLASGVPS  
 RFKSSGSGTEYTLTISDLECDDAATYYCQSNYNGNYGFGGGTEVEVK

配列番号53

338H4キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCG  
 AGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
 CACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAATTTATGACGGCA  
 TGGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA  
 TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
 CTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCC  
 TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  
 AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT  
 GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA  
 AAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTC  
 CTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG  
 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG  
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC  
 CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA  
 GTGCGCGGTCTCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA  
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC  
 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT  
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGG  
 ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA  
 GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

30

40

配列番号54

338H4キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

50

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCG  
 AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAAT  
 CACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAATTTATGACGGCA  
 TGGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

配列番号55

338H4キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIYASGSTYYAS  
 WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPPTEDTATYFCARIYDGM DLWGPGTLVTVSSASTKGPSV  
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPK  
 PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
 LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL  
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

配列番号56

338H4キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIYASGSTYYAS  
 WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPPTEDTATYFCARIYDGM DLWGPGTLVTVSS

20

配列番号57

330F11キメラ軽鎖全長核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCA  
 TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
 GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTATTGTCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTT  
 TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGAGTTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC  
 TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA  
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG  
 GTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC  
 AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT  
 CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

30

配列番号58

330F11キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
 CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCA  
 TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
 GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTATTGTCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTT  
 TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGAGTTCAA

40

配列番号59

330F11キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DVVMQTTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSINNYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPS  
 RFKGSQSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQSYNGVGRFAFGGGTEVEFKRTVAAPSVFIFPP  
 SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT  
 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号60

330F11キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DVVMQTTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSINNYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPS

50

RFKGS~~SG~~TQFTLTISDLECADAAATYYCQSYNGVGR~~TAF~~GGGTEVEFK

配列番号61

330F11キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTCCGCC  
 ACCTGGGCGACAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGCAT  
 CACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATATTCTTCTACTA  
 CTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCT  
 AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG  
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT  
 GGA~~ACT~~CAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCA  
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC  
 CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC  
 CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGG  
 GCACCGTCAAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC  
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG  
 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAA  
 TGGCAAGGAGTACAAGTGC~~CGGT~~TCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAA  
 CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC  
 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC  
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA~~ACT~~TACAAGACCA  
 CGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC  
 AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA  
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

10

20

配列番号62

330F11キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTCCGCC  
 ACCTGGGCGACAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGCAT  
 CACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATATTCTTCTACTA  
 CTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

30

配列番号63

330F11キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYWMSWVRQAPGEGLEWIGTISSGAYTWFA  
 TWATGRFTISKSTTTVDLSITSPTTEDTATYFCARYSSTTDWTFYFNIWGPGTLVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

40

配列番号64

330F11キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYWMSWVRQAPGEGLEWIGTISSGAYTWFA  
 TWATGRFTISKSTTTVDLSITSPTTEDTATYFCARYSSTTDWTFYFNIWGPGTLVTVSS

配列番号65

226E12ヒト化軽鎖全長核酸配列

50

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGTTCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGA  
 ATATGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC  
 TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
 GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCC  
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC  
 CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG  
 CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT  
 GT

10

配列番号66

226E12ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGTTCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGA  
 ATATGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

20

配列番号67

226E12ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQRIYSYLAWYQQKPKVPLKLLIYRASTLASGVPSR  
 FSGSGSDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGASMDVENMFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP  
 PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT  
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号68

226E12ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQRIYSYLAWYQQKPKVPLKLLIYRASTLASGVPSR  
 FSGSGSDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGASMDVENMFGGGTKVEIK

30

配列番号69

226E12ヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGCCATTAATGCTGACAGTGATAATACATGG  
 TACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT  
 GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAA  
 GTGTGAGTAATAATTTTCGCCGAATATAACATCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC  
 TCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC  
 CTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
 CGGTGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCCCGGCTGTCTTA  
 CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG  
 CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA  
 GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA  
 GCCGCGGGGGCACCGTCAAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGAT  
 CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG  
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
 GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCTGCACCAGGA  
 CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG

40

50

CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG  
 CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA  
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC  
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA  
 GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号70

226E12ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGCCATTAATGCTGACAGTGATAATACATGG  
 TACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGTTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT  
 GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAA  
 GTGTGAGTAATAATTTGCGCGAATATAACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC  
 TCGAGC

10

配列番号71

226E12ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGAINADSDNTW  
 YPSWVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVSNNFAEYNIWGQGLVTV  
 SSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCKTHTCPPCPAPEAA  
GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

20

配列番号72

226E12ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGAINADSDNTW  
 YPSWVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVSNNFAEYNIWGQGLVTV  
 SS

配列番号73

323H7ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGGTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGC  
 AGAAACCAGGGAAAGTTCTTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGG  
 GTCCCATCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG  
 CCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTC  
 TTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGT  
 GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA  
 CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
 CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC  
 TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG  
 GGGAGAGTGT

40

配列番号74

323H7ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGGTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGC  
 AGAAACCAGGGAAAGTTCTTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGG  
 GTCCCATCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG  
 CCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTC

50



QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号80

323H7ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNNDDTD  
YASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGGTLVT  
 VSS

10

配列番号81

324C7ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGTTCAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTT  
 ATGGGAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA  
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT  
 GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG  
 CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
 TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA  
 CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG  
 GAGAGTGT

20

配列番号82

324C7ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGTTCAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTT  
 ATGGGAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

30

配列番号83

324C7ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITCQASQNIGSDLAWYQQKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPS  
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGYFSGRNIYGNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号84

324C7ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITCQASQNIGSDLAWYQQKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPS  
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGYFSGRNIYGNAFGGGTKVEIK

40

配列番号85

324C7ヒト化重鎖全長核酸配列 - 変異体1

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTAC  
 GCGAGCAGTGCAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAT  
 ACTACGGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACC

50

AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC  
 GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
 CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTC  
 TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
 CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCG  
 TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA  
 GGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT  
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC  
 AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
 GGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCT  
 CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAT  
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA  
 CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC  
 CCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC  
 AAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
 CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号86

324C7ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列 - 変異体1

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTAC  
 GCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAT  
 ACTACGGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号87

324C7ヒト化重鎖全長アミノ酸配列 - 変異体1。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLS CAASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYA  
 SSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGTLVTVSSASTK  
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTEPAVLQSSGLYS  
LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF  
LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号88

324C7ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列 - 変異体1。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLS CAASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYA  
 SSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGTLVTVSS

配列番号89

324C7ヒト化重鎖全長核酸配列 - 変異体2

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTAC  
 GCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCAAAGACAATGCCAAGAACACGGTGG  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAT  
 ACTACGGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACC  
 AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC  
 GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
 CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTC

10

20

30

40

50

TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
 CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCG  
 TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA  
 GGTACACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT  
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC  
 AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
 GGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCT  
 CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAT  
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA  
 CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC  
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC  
 AAGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
 CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

10

配列番号90

324C7ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列 - 変異体2

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGTACATTGATAGTGGTGTACCACATACTAC  
 GCGAGCAGTGCAAAGGCAGATTCACCATCTCAAAGACAATGCCAAGAACACGGTGA  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAT  
 ACTACGGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

20

配列番号91

324C7ヒト化重鎖全長アミノ酸配列 - 変異体2。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATYYA  
 SSAKGRFTISKDNAKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGLVTVSSASTK  
 GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVF  
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

配列番号92

324C7ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列 - 変異体2。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATYYA  
 SSAKGRFTISKDNAKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGLVTVSS

配列番号93

323D10ヒト化軽鎖全長核酸配列

GCCATCGATTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGGCACAATCAC  
 CATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAACATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGATGATTTTGC AACTTATTACTGCCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTT  
 ACGATAATGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA  
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT  
 GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACG  
 CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
 TACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA  
 CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG  
 GAGAGTGT

40

50

配列番号94

323D10ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCATCGATTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGGCACAATCAC  
CATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAACATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTT  
ACGATAATGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

配列番号95

323D10ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AIDLTQSPSTLSASVGGTITINCQASESISSWLAWYQKPKGKAPKLLIYETSKLASGVPSRF  
SGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP  
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT  
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号96

323D10ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AIDLTQSPSTLSASVGGTITINCQASESISSWLAWYQKPKGKAPKLLIYETSKLASGVPSRF  
SGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTKVEIK

配列番号97

323D10ヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACCGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTAC  
GCGAACAGCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGG  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACT  
ATAACTACGCCATGGACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGC  
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC  
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGA  
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA  
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA  
AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCA  
CCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT  
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGG  
CAAGGAGTACAAGTGCAGCGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCA  
TCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG  
GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAG  
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGC  
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG  
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA  
CCTACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

20

30

40

配列番号98

323D10ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACCGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTAC  
GCGAACAGCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGG  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACT

50

ATAACTACGCCATGGACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号99

323D10ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRNAMNWVRQAPGKGLEIYIGYISTSGTTFYA  
NSVKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDYNYAMDIWGQGLVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
T  
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

配列番号100

323D10ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRNAMNWVRQAPGKGLEIYIGYISTSGTTFYA  
NSVKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDYNYAMDIWGQGLVTVSS

配列番号101

324E2ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGA  
AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTC  
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAACCT  
GCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATG  
GTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC  
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT  
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT  
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC  
AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA  
AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

20

配列番号102

324E2ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGA  
AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTC  
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAACCT  
GCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATG  
GTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

30

配列番号103

324E2ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVNNDLAWYQQKPKAPKRLIYWASKLASGV  
PSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCAGGYSGNIYGFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP  
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTL  
T  
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40

配列番号104

324E2ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVNNDLAWYQQKPKAPKRLIYWASKLASGV  
PSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCAGGYSGNIYGFGGGTKVEIK

配列番号105

324E2ヒト化重鎖全長核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
CTGTACCGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTC

50

CAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCG  
 AGCTCCGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACACCTCCAAGAACACGGTGGATCT  
 TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGGAGCATTTA  
 GCGTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCG  
 GTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG  
 CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA  
 CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  
 AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA  
 TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA  
 CTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTC  
 TTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT  
 GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG  
 TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT  
 GTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG  
 CGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAG  
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG  
 AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA  
 GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACT  
 CCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG  
 GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA  
 GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

10

20

配列番号106

324E2ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
 CTGTACCGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCG  
 AGCTCCGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACACCTCCAAGAACACGGTGGATCT  
 TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGGAGCATTTA  
 GCGTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

30

配列番号107

324E2ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLNNAITWVRQAPGKGLEIYIGIISSSGTTYASSA  
 KGRFTISKDTSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCAGAFSVWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPL  
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV  
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK  
 DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS  
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

40

配列番号108

324E2ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLNNAITWVRQAPGKGLEIYIGIISSSGTTYASSA  
 KGRFTISKDTSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCAGAFSVWGGQTLVTVSS

配列番号109

324C6ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAATCTGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTA

50

GTTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT  
 GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA  
 CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
 CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC  
 TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG  
 GGGAGAGTGT

配列番号110

324C6ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAATCTGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTA  
 GTTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

10

配列番号111

324C6ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQASQSIDSWLSWYQQKPKAPKLLIYQASTLASGVPS  
 RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSAYGVSQTSSYLYTFGGGKVEIKRTVAAPSVF  
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

配列番号112

324C6ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQASQSIDSWLSWYQQKPKAPKLLIYQASTLASGVPS  
 RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSAYGVSQTSSYLYTFGGGKVEIK

配列番号113

324C6ヒト化重鎖全長核酸配列

CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
 CTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTAATACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAACCATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCG  
 AGCTGGACAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGGATCT  
 TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCCTATT  
 ATGGCGGTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG  
 AGCGTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTC  
 TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG  
 TGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG  
 TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC  
 CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG  
 TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCC  
 GCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC  
 CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
 AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG  
 GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGCGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG  
 AGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC  
 CCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT  
 CTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA  
 AGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC  
 GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC  
 TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

30

40

50

配列番号114

324C6ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
CTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTA CTACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTC  
CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAACCATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCG  
AGCTGGACAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGGATCT  
TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCCTATT  
ATGGCGGTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG  
AGC

配列番号115

324C6ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYAS  
WTKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGGDKTGLGIWQGGLVTVSS  
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS  
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGA  
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

配列番号116

324C6ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYAS  
WTKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGGDKTGLGIWQGGLVTVSS

20

配列番号117

338H4ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAGTTCTTAAGCGCCTGATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCTCGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTTCG  
GCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTC  
CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA  
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA  
ACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC  
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC  
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

30

配列番号118

338H4ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAGTTCTTAAGCGCCTGATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCTCGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTTCG  
GCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

40

配列番号119

338H4ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSLSASVGRVTINCAQASQNIYSYLSWYQQKPKGKVPKRLIYLASTLASGVPSR  
FSGSGGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

50

配列番号120

338H4ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGKVPKRLIYLASTLASGVPSR  
FSGSGSDTYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGTKVEIK

配列番号121

338H4ヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGGAATCATTATGCTAGTGGTAGCACATACTAC  
GCGAGCTCGGCGAAAGGCAGATTACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGA  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATTT  
ATGACGGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACC  
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC  
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA  
CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC  
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCG  
TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA  
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT  
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC  
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
GGAGTACAAGTGCAGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCT  
CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT  
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGA  
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC  
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC  
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

10

20

配列番号122

338H4ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGGAATCATTATGCTAGTGGTAGCACATACTAC  
GCGAGCTCGGCGAAAGGCAGATTACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGA  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATTT  
ATGACGGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

30

配列番号123

338H4ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYAS  
SAKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDGM DLWGQGLVTVSSASTKG  
PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

40

配列番号124

338H4ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYAS

50

SAKGRFTISKDNTKNTVDLQMNLSRAEDTAVYYCARIYDGM~~DLWGQGLVTVSS~~

配列番号125

330F11ヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCA  
TCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTT  
TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC  
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA  
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG  
GTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC  
AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT  
CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGGAGAGTGT

10

配列番号126

330F11ヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCA  
TCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTT  
TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

20

配列番号127

330F11ヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQSINNYLAWYQQKPKAPKLLIYRASTLESQVPS  
RFGSGSGTEFTLTISLQPD~~DFATYYCQSYNGVGR~~AFGGGTKVEIKRTVAAPS~~VFI~~FPPS  
DEQLKSGTASVCLLNFPYPRAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLT  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号128

330F11ヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQASQSINNYLAWYQQKPKAPKLLIYRASTLESQVPS  
RFGSGSGTEFTLTISLQPD~~DFATYYCQSYNGVGR~~AFGGGTKVEIK

30

配列番号129

330F11ヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAACCATAGTAGTGGTGCATACATGGTTC  
GCCACCTGGGCGACAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATATT  
CTTCTACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC  
TCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC  
CTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
CGGTGTCGTGGA~~ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCC~~GGCTGTCTTA  
CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG  
CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA  
GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA~~ACTCACACATGCCACCGTGCC~~CAGCACCTGAA  
GCCGCGGGGGCACCGTCA~~GTCTTCCCTCTTCCCCCAA~~AACCCAAGGACACCCTCATGAT  
CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG  
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCGTCCCTACCGTCTGCACCAGGA

40

50

CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG  
 CCCCATCCC GGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG  
 CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC  
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA  
 GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号130

330F11ヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTC  
 GCCACCTGGGCGACAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATATT  
 CTTCTACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCCACCGTC  
 TCGAGC

10

配列番号131

330F11ヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLNNYWMSWVRQAPGKGLEWIGTISSGAYTWF  
 ATWATGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSSTTDWTFYFNIWGQGLVTV  
 SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEAA  
 GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

20

配列番号132

330F11ヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLNNYWMSWVRQAPGKGLEWIGTISSGAYTWF  
 ATWATGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSSTTDWTFYFNIWGQGLVTV  
 SS

30

【図面】

【図1】

【図2】

図1は免疫戦略を示す

免疫番号	日	抗原	アジュバント		ウサギあたりの用量
			コホート1	Cohort 2	
1	0	ヒト ROR1 ECD	完全フロイント	Titermax	30 ug
2	7	ヒト ROR1 細胞	アルム/CpG 2007	アルム/CpG 2007	10 x 10e6
3	14	マウス ROR1 ECD	不完全フロイント	Titermax	10 ug
4	21	マウス ROR1 細胞	アルム/CpG 2007	アルム/CpG 2007	10 x 10e6
5	28	ヒト ROR1 ECD	不完全フロイント	Titermax	10 ug
6	37	ヒト ROR1 細胞	非アジュバント-IPのみ	非アジュバント-IPのみ	10 x 10e6

図2は免疫スケジュールを示す

免疫原	9月				10月				11月
	9	16	23	30	7	16	20	30	6
ヒト ROR1-HIS	0								
ヒト ROR1-細胞		7							
マウス ROR1-HIS			14						
マウス ROR1-細胞				21					
ヒト ROR1-HIS					28				
血清日	29-35								
ヒト ROR1-細胞						37			
免疫後4日目の採取							41		
免疫後14日目の採取								51	
免疫後21日目の採取									58

40



【図 6 A】

図 6 ヒト及びマウス ROR1 に結合するウサギ血清 IgG の ELISA 分析

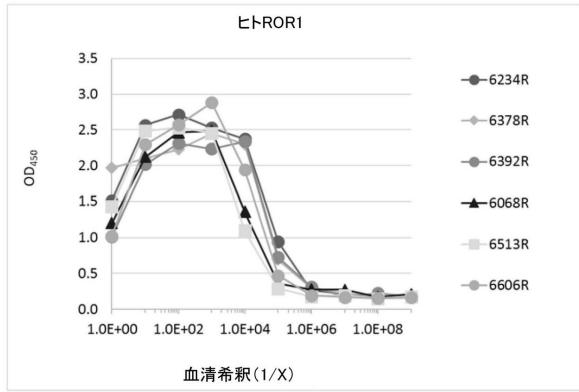


図 6A ROR1 を発現したヒト及びマウス細胞で免疫したウサギの血清について、ELISA によって組換えヒト ROR1 の IgG 結合を分析

【図 6 B】

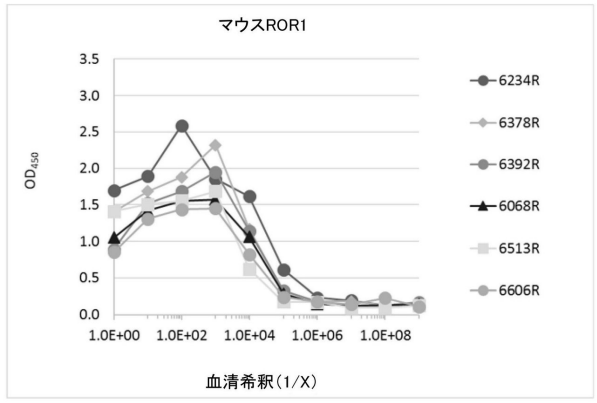


図 6B ROR1 を発現したヒト及びマウス細胞で免疫したウサギの血清について、ELISA によって組換えマウス ROR1 の IgG 結合を分析

10

【図 6 C】

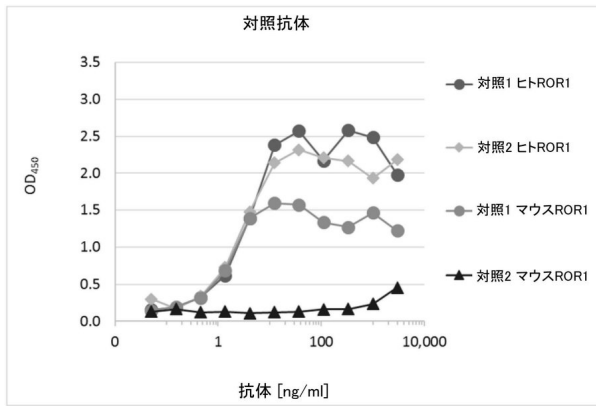


図 6C 対照ヒト IgG1 抗体について、ELISA によって組換えヒト又はマウス ROR1 への結合を分析

20

【配列表】

0007222987000001.app

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/704	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	1 2 1

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/524,558

## (32)優先日 平成29年6月25日(2017.6.25)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/545,603

## (32)優先日 平成29年8月15日(2017.8.15)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/551,035

## (32)優先日 平成29年8月28日(2017.8.28)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/551,032

## (32)優先日 平成29年8月28日(2017.8.28)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/551,065

## (32)優先日 平成29年8月28日(2017.8.28)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

S K 弁理士法人

## (74)代理人 100130328

弁理士 奥野 彰彦

## (74)代理人 100130672

弁理士 伊藤 寛之

## (72)発明者 オルセン, オーレ

アメリカ合衆国 9 8 2 0 8 ワシントン, エバレット, 1 1 7 番ストリート・サウスイースト  
5 3 0 9

## (72)発明者 タン, フィル

アメリカ合衆国 9 8 0 2 6 ワシントン, エドモンズ, 2 0 0 番ストリート・サウスウエスト  
8 7 0 4

## (72)発明者 シア, ドン

アメリカ合衆国 9 8 0 5 2 ワシントン, レドモンド, ノースイースト 9 7 番ウェイ 1 7 4 0 1

## (72)発明者 ジェリーマン, デイビッド

アメリカ合衆国 9 8 0 1 9 ワシントン, デュヴァル, ノースイースト・バージニア・ストリ

- ート 26918
- (72)発明者 コヴァセヴィチ, ブライアン  
アメリカ合衆国 98296 ワシントン, スノホミッシュ, 233番ストリート・サウスイースト 13916
- (72)発明者 ブレイディ, ビル  
アメリカ合衆国 98021 ワシントン, ボセル, 219番プレイス サウスウエスト 618
- (72)発明者 レンショー, ブレア  
アメリカ合衆国 98058 ワシントン, レントン, サウスイースト 166番コート 16210
- (72)発明者 ガオ, ゼレン  
アメリカ合衆国 98053 ワシントン, レドモンド, 229番レーン ノースイースト 9816
- (72)発明者 ツー, イ  
中華人民共和国 シーチュアン, チェンドウ, ウーホウ ディストリクト, リドゥ ロード, ナンバー6, ビルディング6. 8-24
- 審査官 小金井 悟
- (56)参考文献 国際公開第2012/076066(WO, A2)  
特表2015-532644(JP, A)  
米国特許出願公開第2013/0251642(US, A1)  
Clin. Cancer Res., 2017年06月15日, Vol.23, No.12, pp.3061-3071
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C12N 15/00 - 15/90  
C07K 1/00 - 19/00  
UniProt/GeneSeq  
PubMed  
Google/Google Scholar