(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-503614
(P2025-503614A)
(43)公表日　令和7年2月4日(2025.2.4)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	4B065
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	NZNA 4C084
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61K	48/00	4C085
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	4H045
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全116頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-540897(P2024-540897)
(86)(22)出願日　令和5年1月6日(2023.1.6)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月21日(2024.8.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/060207
(87)国際公開番号　WO2023/133486
(87)国際公開日　令和5年7月13日(2023.7.13)
(31)優先権主張番号　63/266,549
(32)優先日　令和4年1月7日(2022.1.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524235898
ヴィリディアン セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国、０２４５３ マサチューセッツ州、ウォルサム スイート １０３Ａ、クレセント ストリート ２２１
(74)代理人　100136629
弁理士　鎌田 光宜
(74)代理人　100080791
弁理士　高島 一
(74)代理人　100125070
弁理士　土井 京子
(74)代理人　100121212
弁理士　田村 弥栄子
(74)代理人　100174296
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　甲状腺眼疾患を治療するための組成物及び方法

(57)【要約】
ＩＧＦ－１Ｒに対する抗体及び組成物、ならびにこれらの使用が本明細書で提供される。
【選択図】図１

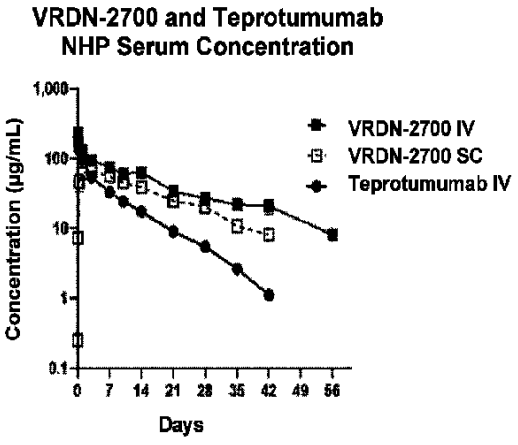


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、及び１７０からなる群から選択される重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）配列と、
配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、及び１９８からなる群から選択される軽鎖ＣＤＲ（ＬＣＤＲ）配列と
を含む、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項２】
配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４及び６５からなる群から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）配列と、
配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、及び５４からなる群から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）配列と
を含む、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項３】
前記抗体が、インスリン様成長因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に結合する、請求項１または２のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項４】
前記抗体が、モノクローナル抗体である、請求項１～３のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項５】
前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項６】
前記抗体が、ｓｃＦｖ抗体である、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項７】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４もしくは６５に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含むＶＨペプチドを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項８】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、もしくは５４に記載されるアミノ酸配列、またはその任意のバリアントを含むＶＬペプチドを含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項９】
抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域であって、前記ＨＣＤＲ１配列が、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、もしくは１４７アミノ酸配列、前記ＨＣＤＲ２が、配列番号１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、もしくは１５４のアミノ酸配列、前記ＨＣＤＲ３配列が、配列番号１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、もしくは１７０のアミノ酸配列

、または前述のいずれかのバリアントを有する、前記重鎖可変領域と、（ｉｉ）ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域であって、前記ＬＣＤＲ１配列が、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、もしくは１８１のアミノ酸配列、前記ＬＣＤＲ２配列が、配列番号１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、もしくは１９０のアミノ酸配列、前記ＬＣＤＲ３配列が、配列番号１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、もしくは１９８のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、前記軽鎖可変領域とを含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１０】

配列番号６６～１３７のアミノ酸配列またはそのバリアントを含むＶＨ及びＶＬペアを含む、抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１１】

前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、リンカーによって連結されていない、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１２】

前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、ペプチドリンカーで連結されている、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１３】

前記ペプチドリンカーが、次の配列：（ＧＧＧＧＳ）$_n$（配列番号２１１）、（ＧＧＧＡ）$_n$（配列番号２１２）、またはこれらの任意の組み合わせ（式中、各ｎは独立して１～５である）を含む、請求項１２に記載の抗体。

【請求項１４】

前記バリアントが、１～１０個の置換、欠失、または挿入を有する、請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１５】

前記バリアントが、１～１０個の保存的置換を有する、請求項１～１４のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１６】

前記バリアントが、配列番号１～６５の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１７】

前記バリアントが、配列番号６６～１３７の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１８】

前記バリアントが、配列番号１３８～１９８の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１９】

前記抗体が、ｓｃＦｖ抗体である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項２０】

前記抗体が、モノクローナル抗体である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項２１】

前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項２２】

前記抗体が、Ｆｃ領域を含む、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項２３】

前記Ｆｃ領域が、配列番号１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５

、及び２０６からなる群から選択される、請求項２２に記載の抗体。
【請求項２４】
前記Ｆｃ領域が、前記Ｆｃ領域に連結されたときの前記抗体の半減期を延長する変異を含む、請求項１～２３のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２５】
前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｌ２３４Ｆ、Ｐ３３１Ｓ変異、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項２６】
前記Ｆｃ領域が、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項２７】
前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ及びＬ２３５Ｅ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項２８】
前記Ｆｃ領域が、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、及びＰ３３１Ｓ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項２９】
前記Ｆｃ領域が、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２２８Ｐ及びＬ２３５Ｅ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項３０】
前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、及びＮ４３４Ｓ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項３１】
前記Ｆｃ領域が、Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項３２】
前記Ｆｃ領域が、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、Ｐ３３１Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む、請求項２４に記載の抗体。
【請求項３３】
前記抗体が、単離抗体である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項３４】
請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする、核酸分子。
【請求項３５】
請求項３４に記載の核酸分子を含む、ベクター。
【請求項３６】
請求項３４に記載の核酸分子または請求項３５に記載のベクターを含む核酸を含む、細胞。
【請求項３７】
請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または前記抗体をコードする核酸分子を含む、医薬組成物。
【請求項３８】
前記組成物が、注射可能な医薬組成物である、請求項３７に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
前記医薬的組成物が、静脈内投与または皮下投与される、請求項３７または３８に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）もしくはＴＡＯの症状の治療方法、またはＴＡＯの重症度もしくはＴＡＯの症状の軽減方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項４１】
甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、目の眼球突出を軽減する方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項４２】
対象における甲状腺眼疾患を治療する方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項４３】
対象における甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）の低下方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項４４】
甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、ａ）眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させる、及び、ｂ）臨床活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項４５】
眼球突出が少なくとも２ｍｍ減少する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４６】
眼球突出が少なくとも３ｍｍ減少する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
眼球突出が少なくとも４ｍｍ減少する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が少なくとも２ポイント低下する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４９】
前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が、イチ（１）まで低下する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５０】
前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が、ゼロ（０）まで低下する、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３６～３８のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、対象における、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の治療方法、またはＴＡＯの重症度の低下方法であって、前記抗体による治療が、（ｉ）目における眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させ；（ｉｉ）他方（即ち、他眼）における２ｍｍ以上の悪化を伴わず；かつ（ｉｉｉ）前記対象におけるＣＡＳを、（１）またはゼロ（０）まで低下させる、前記方法。
【請求項５２】
甲状腺関連眼病（ＴＡＯ、グレーブス眼病／グレーブス眼症とも呼ばれる）を患う対象における、生活の質の改善方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項５３】
前記生活の質が、グレーブス眼病の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）調査、または、その目視機能化もしくは外観サブスケールのいずれかにより測定される、請求項５２に記載の方法

。
【請求項５４】
前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬにおいて８ポイント以上の改善をもたらす、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬの機能化サブスケールの改善をもたらす、請求項５３に記載の方法。
【請求項５６】
前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬの外観サブスケールの改善をもたらす、請求項５３に記載の方法。
【請求項５７】
甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、複視の治療方法、または複視の重症度の低下方法であって、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項５８】
前記複視が定常性複視である、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記複視が非定常性複視である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６０】
前記複視が断続性複視である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６１】
複視の重症度の改善または軽減が、抗体投与を中断した後、少なくとも２０週間持続する、請求項５７に記載の方法。
【請求項６２】
複視の重症度の改善または軽減が、抗体投与を中断した後、少なくとも５０週間持続する、請求項５７に記載の方法。
【請求項６３】
前記抗体が、第１用量として約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、請求項４０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
前記抗体が、第１用量として約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、請求項４０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
前記抗体が、後続用量で約５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、請求項４０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
前記抗体が次の量：第１用量として約１０ｍｇ／ｋｇの抗体；及び、後続用量で約２０ｍｇ／ｋｇの抗体で投与される、請求項４０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６７】
前記後続用量が、少なくとも２１週間の間、３週間ごとに投与される、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体、精製抗体、ダイアボディ、一本鎖抗体、多重特異性抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ＦｖまたはｓｃＦｖである、請求項４０～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６９】
前記抗体またはその抗原結合断片が、薬学的に許容される希釈剤または賦形剤または担体を追加で含む医薬組成物で投与される、請求項４０～６８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７０】
前記医薬組成物が、ＴＡＯの治療のための、１種以上の薬学的に活性な化合物をさらに含む、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記医薬組成物が、コルチコステロイド；リツキシマブもしくは他の抗ＣＤ２０抗体；トシリズマブもしくは他の抗ＩＬ－６抗体；または、セレン、インフリキシマブ、もしくは他の抗ＴＮＦα抗体、もしくは甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）阻害剤をさらに含む、請求項６９または７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記抗体またはその抗原結合断片が、目、目の前眼房、目の硝子体眼房、脈絡膜上空間、または眼窩後腔に直接投与される、請求項４～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
前記抗体またはその抗原結合断片が、注射により投与される、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記注射が、硝子体内注射、眼窩内注射、眼窩後注射、脈絡膜上注射、または腔内注射である、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
細胞におけるＩＧＦ－１Ｒの内在化を増加させる方法であって、前記方法が、前記細胞を、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項７６】
前記接触させることが、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、請求項７４に記載の方法。
【請求項７７】
前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
細胞における、ＩＧＦ－１刺激受容体リン酸化の阻害方法であって、前記方法が、前記細胞を、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項７９】
前記接触させることが、対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体または請求項３６～３８のいずれか１項を含む医薬組成物を投与することを含む、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
前記抗体が、約０．２ｎｍ、０．１５ｎｍ、０．１０ｎｍ、０．０９ｎｍ以下のＩＣ５０を有する、請求項７８～８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
前記ＩＣ５０が、本明細書で提供するアッセイなどのインビトロアッセイで測定される、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記細胞が、Ａ５４９細胞またはＨＯＣＦ細胞である、請求項７８～８２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８４】
対象における甲状腺眼疾患の治療方法であって、前記方法が、請求項１～３３のいずれ

か１項に記載の抗体、または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記抗体が、前記対象において、投与の少なくとも１、２、または３週間後に、少なくとも、または、約７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、または１０５μｇ／ｍＬの血清濃度を有する、前記方法。

【請求項８５】

前記抗体または前記医薬組成物が、静脈内投与される、請求項８４に記載の方法。

【請求項８６】

前記抗体または前記医薬組成物が、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項８４～８５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８７】

前記抗体または前記医薬組成物が、少なくとも、または約、週に１回、２週に１回、３週に１回、または４週に１回投与される、請求項８４～８６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８８】

細胞におけるＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化を少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％または１００％阻害する方法であって、前記方法が、前記細胞を、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体、または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項８９】

前記ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化の阻害が、前記抗体または前記医薬組成物不存在下での誘発性の受容体自己リン酸化と比較して測定される、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】

前記接触させることが、対象に、前記抗体、または、前記抗体を含む医薬組成物を投与することを含む、請求項８８または８９に記載の方法。

【請求項９１】

前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、請求項９０に記載の方法。

【請求項９２】

ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化を少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％または１００％阻害することを、それを必要とする対象において行う方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体、または請求項３７～３９のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項９３】

前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、請求項９２に記載の方法。

【請求項９４】

前記抗体または前記医薬組成物が、静脈内投与される、請求項９２または９３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９５】

前記抗体が、ＶＲＤＮ－１１００のＣＤＲを含む、請求項８８～９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９６】

前記抗体が、ＶＲＤＮ－１１００の抗体のＣＤＲまたはＶＲＤＮ－２７００のＣＤＲを含む、請求項８８～９５のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２２年１月７日に出願された米国仮出願第６３／２６６，５４９号の優先権を主張し、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【０００２】

電子的に提出された配列表への言及

本出願は、ＸＭＬファイル形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に援用される。２０２３年１月４日に作成された当該ＸＭＬのコピーは「２５７６３５＿０００８０２＿Ｓｅｑ．ＸＭＬ」という名称であり、サイズは２３８，５９４バイトである。

【背景技術】

【０００３】

甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）、グレーブス眼病または眼症（ＧＯ）、甲状腺中毒性眼球突出症、甲状腺機能不全眼病、及び他のいくつかの用語としても知られている、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）は、甲状腺機能障害と関連した眼症である。ＴＡＯは、２種類に分けられる。通常１～３年続く活性ＴＡＯは、眼窩の軟組織における、進行性自己免疫／炎症反応を特徴とする。活性ＴＡＯは、眼軟組織の膨張及び再構築を担う。活性ＴＡＯの自己免疫／炎症反応は自然に解決し、状態は、不活性ＴＡＯに移行する。不活性ＴＡＯは、活性ＴＡＯの長期／永続性続発症を説明するために用いられる用語である。ＴＡＯの原因は不明である。ＴＡＯは通常、グレーブ甲状腺機能亢進症と関連しているが、甲状腺に影響を及ぼし、眼窩及び眼窩周囲組織、ならびに、稀ではあるが、脛骨前部皮膚（脛骨前部粘液水腫）または指趾（甲状腺棍棒状指端肥大症）における病状を生み出す他の自己免疫性状態の一部としてもまた発症する可能性がある。ＴＡＯは、眼窩及び眼周囲軟組織が主に影響を受け、目及び視覚が二次的に影響を受ける、自己免疫性眼症である。ＴＡＯでは、眼窩軟組織、主に眼筋及び脂肪の炎症及び膨張の結果として、眼球が、眼窩から前方に押し出される（膨らむ）（眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）または眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）と呼ばれる現象）。ＴＡＯの大部分の症例は、失明をもたらさないものの、この病状は、視力を脅かす兎眼性角膜症、面倒な複視（二重視）、及び、圧迫性甲状腺機能不全視神経症を引き起こす可能性がある。ＴＡＯは、甲状腺不全の全身性合併症より前に発症する、これと同時に発症する、または、この後に発症する可能性がある。ＴＡＯの眼での徴候としては、上まぶたの後退、まぶたの遅れ、腫れ、赤み（紅斑）、結膜炎、及び眼球の膨れ（眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）または眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ））、結膜浮腫、眼窩周囲浮腫、ならびに、著しい機能上、社会上、及び美容上の影響を伴う、眼運動性の変化が挙げられる。眼球突出及び眼鬱血を含む、ＴＡＯの多くの徴候及び症状は、眼窩脂肪組織及び眼周囲筋の膨張に起因する。脂肪組織の体積は、ある程度は、眼窩脂肪内の脂肪細胞成長（脂肪生成）が原因である。眼窩脂肪組織内、及び眼外筋線維間の筋周囲結合組織内での、親水性グリコサミノグリカン（主にヒアルロン酸）の蓄積は、脂肪区画をさらに膨張させ、眼外筋体を拡張する。ヒアルロン酸は、眼窩脂肪及び眼外筋の中にある線維芽細胞により生成され、インビトロでのヒアルロン酸の合成は、ＩＬ－１β、インターフェロンγ、血小板由来成長因子、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）、及びインスリン様成長因子（ＩＧＦ－１）を含むいくつかのサイトカイン及び成長因子により刺激される。

【０００４】

インスリン様成長因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－ＩＲ）を活性化する抗体は、活性ＴＡＯでもまた検出されており、及び、示唆されている。いかなる理論に束縛されるものでもないが、ＴＳＨＲ及びＩＧＦ－ＩＲは、眼窩線維芽細胞内で物理的及び機能的複合体を形成し、ＩＧＦ－ＩＲを遮断すると、ＩＧＦ－１及びＴＳＨ依存性シグナル伝達の両方が弱められるようであると考えられている。抗体アンタゴニストを用いてＩＧＦ－ＩＲを遮断すると、ＴＳＨＲ及びＩＧＦ－Ｉ依存性シグナル伝達の両方が低下し得、故に、いずれかの受容体でアゴニストとして作用する自己抗体の病理学的活性が妨げられ得ることが示唆されている。

【０００５】
ＩＧＦ－ＩＲは、多くの細胞型において、増殖及び代謝機能の制御に関与する、広範に発現したヘテロ四量体タンパク質である。ＩＧＦ－ＩＲは、２個のサブユニットを含むチロシンキナーゼ受容体である。ＩＧＦ－ＩＲαはリガンド結合ドメインを含有する一方で、ＩＧＦ－ＩＲβはシグナル伝達に関与し、チロシンリン酸化部位を含有する。
【０００６】
グレーブス病が原因の甲状腺機能亢進症に対する現行の治療法は、疾患の根本にある、特定の病原性自己免疫機序を標的にする治療法を欠いているために、不完全である。中等度～重症な活性ＴＡＯの治療は、さらに一層複雑である。近年では、ＴＡＯの病因はよりよく理解されてきているものの、ＴＡＯは治療上の課題であり、難問題のままである。活性ＴＡＯを治療するための薬剤は、認可されていない。静脈内糖質コルチコイド（ｉｖＧＣ）及び経口糖質コルチコイドを使用して、中等度～重症な活性ＴＡＯを患う患者が治療されているが、満足のいく結果がもたらされたことは滅多にない。部分反応は頻発し、投薬中止後の再発（リバウンド）は珍しいことではない。有害事象は実際に生じており、多くの患者は、病状が不活性ＴＡＯに移行した際に、結果的にリハビリテーションのための手術を必要とする。したがって、ＴＡＯ及びその関連症状に対する代替治療法を提供することが、依然として必要とされている。
【発明の概要】
【０００７】
本明細書において、抗体またはその抗原結合断片が提供される。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、及び１７０からなる群から選択される重鎖相補性決定領域配列と、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、及び１９８からなる群から選択される軽鎖ＣＤＲ配列とを含む。
【０００８】
いくつかの実施形態では、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４及び６５からなる群から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）配列と、配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、及び５４からなる群から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）配列とを含む、抗体またはその抗原結合断片が本明細書で提供される。
【０００９】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される任意の抗体またはその抗原結合断片は、インスリン様成長因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に結合する。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ｓｃＦｖ抗体である。
【００１０】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４もしくは６５に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含む、ＶＨペプチドを含む。
【００１１】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２、３０、３１、

３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、もしくは５４に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含む、ＶＬペプチドを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域であって、ＨＣＤＲ１配列が、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、もしくは１４７のアミノ酸配列、ＨＣＤＲ２が、配列番号１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、もしくは１５４のアミノ酸配列、ＨＣＤＲ３配列が、配列番号１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、もしくは１７０のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、重鎖可変領域と、（ｉｉ）ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域であって、ＬＣＤＲ１配列が、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、もしくは１８１のアミノ酸配列、ＬＣＤＲ２配列が、配列番号１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、もしくは１９０のアミノ酸配列、ＬＣＤＲ３配列が、配列番号１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、もしくは１９８のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、軽鎖可変領域とを含む、抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【００１３】

いくつかの実施形態では、配列番号６６～１３７のアミノ酸配列またはそのバリアントを含むＶＨとＶＬのペアを含む、抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【００１４】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）もしくはＴＡＯの症状の治療方法、またはＴＡＯの重症度もしくはＴＡＯの症状の軽減方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、目の眼球突出を軽減する方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、対象における甲状腺眼疾患を治療する方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与すること、対象への投与を含む、方法が提供される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、対象における甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）の低下方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、ａ）眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させる、及び、ｂ）臨床活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与すること、対象への投与を含む、方法が提供される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、複視の治療方法、または複視の重症度の低下方法であって、対象に、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、細胞におけるＩＧＦ－１Ｒの内在化を増加させる方法であっ

て、当該方法が、当該細胞を、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、細胞における、ＩＧＦ－１刺激受容体リン酸化の阻害方法であって、当該方法が、当該細胞を、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、対象における甲状腺眼疾患の治療方法であって、当該方法が、本明細書で開示されるいずれかの抗体または本明細書で開示されるいずれかの医薬組成物を当該対象に投与することを含み、当該抗体が、当該対象において、投与の少なくとも１、２、または３週間後に、少なくとも、または、約７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、または１０５μｇ／ｍＬの血清濃度を有する、方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１】本明細書で提供される様々な抗体及び実施形態の、ＮＨＰ（非ヒト霊長類）血清濃度を示す。

【図２】本明細書で提供される抗体の様々な特性を示す。

【図３】本明細書で提供される抗体の様々な特性を示す。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

ＩＧＦ－１Ｒに結合し、ＩＧＦ－１Ｒの活性を制御する抗体を本明細書で提供する。抗体を使用して、例えば、甲状腺眼疾患を治療することができる。

【００２５】

本明細書で使用する場合、「甲状腺関連眼病」（ＴＡＯ）、「甲状腺眼疾患」（ＴＥＤ）、「グレーブス眼病」、または「グレーブス眼症」（ＧＯ）は、同じ障害または病状を指し、同じ意味で用いられる。これらは全て、いくつかの自己免疫性甲状腺障害、最も一般的には、「グレーブス病」（ＧＤ）、しかし場合によっては他の疾患、例えば橋本甲状腺炎と関連する、炎症性眼窩病状を意味する。

【００２６】

用語「眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）」及び「眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）（眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）、眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｉａ）、または眼球突出（ｅｘｏｒｂｉｔｉｓｍ）としても知られている）は、器官の前方への突起、移動、膨らみ、または突出を意味する。本明細書で使用する場合、この用語は、目の、前方への突起、移動、膨らみ、または、眼窩から前方への突出を意味する。眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）及び眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）は、当業者によっては、同じ意味を持ち、多くの場合交換可能に用いられると考えられているが、中には、その意味にわずかな違いがあるとしている当業者もいる。眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）は、人によっては、深刻な眼球突出を意味するように；または、内分泌腺関連眼球突出を意味するように用いられる。さらに他の人は、例えば、ＴＡＯ（ＴＥＤまたはＧＯ）を患う対象の目に関連する眼球突出を説明する際に、眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）という用語を用いる。

【００２７】

本明細書で使用する場合、「眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）」及び「眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）」は同じ意味で用いられ、目の、前方への突起、移動、膨らみ、または、眼窩から前方への突出を意味する。眼窩は、拡張のための前方開口部のみを有しているという、堅い骨構造のために、側面、または後部から生じる眼窩軟組織含有量の何らかの増加は、眼球を前方に追い出してしまう。眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）または眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）は、感染症、炎症、腫瘍、外傷、転移、内分泌腺病変、血管疾患、及び眼窩外病変を含むいくつかの疾患プロセスの結果である可能性があ

る。ＴＡＯ（ＴＥＤまたはＧＯ）は現在、成人における眼球突出の、最も一般的な原因と認識されている。眼球突出は、多くの場合ＴＡＯ（ＴＥＤもしくはＧＯ）に見られるように、両側性、または、（多くの場合眼窩腫瘍で見られるように）片側性のいずれかであることができる。

【００２８】

眼球突出の程度の測定は、例えば、目の前方への移動度を測定するために使用される器具である、眼球突出計を使用して実施することができる。この装置により眼窩横縁から角膜前部への距離の測定が可能となる。コンピュータトモグラフィ（ＣＴ）走査法、及び磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）もまた、眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）または眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）の程度を計測するために使用することができる。ＣＴ走査法は、ＴＡＯの診断にとって優れた撮像手法である。拡大した眼外筋の映像化が可能となることに加えて、ＣＴスキャンは、外科医または臨床医に、眼窩減圧が必要となる際に、眼窩の骨解剖の描写をもたらす。ＭＲＩは、その多断面及び固有の対比能力により、ＣＴスキャン調査と関連する放射線照射を伴うことなく、眼窩の容積の優れた撮像をもたらす。ＭＲＩは、視神経、眼窩脂肪、及び眼外筋のより良い撮像をもたらすが、ＣＴスキャンスキャンは、眼窩の骨構造のより良い眺めをもたらす。高い信頼度を伴って素早く行うことができるため、眼窩超音波検査もまた、ＴＡＯの診断及び評価に使用することができる。眼外筋の高反射率及び肥大は容易に測定され、連続超音波画像検査を使用して、眼病の進行または安全性を調査することもまたできる。現在利用可能な科学技術、または、将来的に利用可能となるであろう科学技術に基づき、当業者は、眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）または眼球突出（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）を診断及び調査するための最良の手段を決定することができる。

【００２９】

本明細書で使用する場合、「抗体」という用語は、所望の生物活性を示す任意の形態の抗体を意味する。したがって、この用語は最も広い意味で用いられ、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化、完全ヒト抗体、キメラ抗体、及びラクダ化単一ドメイン抗体に限定されるものではないが、これらを具体的にカバーする。「親抗体」とは、使用目的のために抗体を修飾する、例えば、ヒト治療用抗体として使用するために抗体をヒト化する前に、免疫系を抗原に曝露することで得られる抗体である。

【００３０】

本明細書で使用する場合、特に断りのない限り、「抗体断片」または「抗原結合断片」とは、抗体の抗原結合断片、即ち、完全長抗体により結合される抗原に特異的に結合する能力を維持する抗体断片、例えば、１つ以上のＣＤＲ領域を維持する断片を意味する。抗体結合断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ断片；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子、例えば、ｓｃ－Ｆｖ；抗体断片から形成されるナノボディ及び多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

「Ｆａｂ断片」は、１個の軽鎖、ならびに１個の重鎖のC_H1及び可変領域で構成される。Ｆａｂ分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。

【００３２】

「Ｆｃ」領域は、抗体のC_H1及びC_H2ドメインを含む２個の重鎖断片を含有する。２個の重鎖断片は、２つ以上のジスルフィド結合により、及び、C_H3ドメインの疎水性相互作用により、互いに保持している。

【００３３】

いくつかの実施形態では、本明細書の抗体、または抗原断片は、Ｆｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｆｃ領域に結合したときに、抗体の半減期を延ばす変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｌ２３４Ｆ、Ｐ３３１Ｓ変異、またはこれらのいずれかの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ２

５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む。Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異（まとめて、「ＹＴＥ変異」）を含むＦｃ領域の非限定例は、配列番号８９の配列に見出すことができる。いくつかの実施形態では、ＹＴＥ変異を含むＦｃ領域は、配列番号８９とは、Ｃ末端リジン（Ｋ）残基の存在が異なる、配列番号９０の配列を含む。Ｆｃ領域の番号付けは、Ｆｃ領域に関してはＫａｂａｔ番号付けシステムに従うことができる。

【００３４】

いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ及びＬ２３５Ｅ変異を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、及びＰ３３１Ｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２２８Ｐ、及びＬ２３５Ｅ変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、及びＮ４３４Ｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、Ｐ３３１Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む。Ｆｃ領域における変異は、ＵＳ２００７０４１９７２Ａ１、ＥＰ２２３５０５９Ｂ１、米国特許第８，３９４，９２５号、及び、Ｍｕｅｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９７ Ａｐｒ；３４（６）：４４１－５２にもまた記載されており、これらそれぞれの全体が参照により援用されている。本明細書で参照される番号付けは、Ｆｃ領域に関しては、Ｋａｂａｔ番号付けシステムを指す。

【００３５】

いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、以下から選択される配列を含む：

ＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９９）；

ＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２００）；

ＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０１）；

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０２）；

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ

ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２０３）；
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０４）；
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０５）；または
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２０６）。

【００３６】

「Ｆａｂ’断片」は、１個の軽鎖と、V_Hドメイン及びC_H1ドメイン、ならびに、C_H1とC_H2ドメインとの間の領域もまた含有する、１個の重鎖の一部または断片と、を、鎖間ジスルフィド結合が、２個のＦａｂ’断片の２個の重鎖の間に形成されて、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子を形成することができるように含有する。

【００３７】

「Ｆ（ａｂ’）$_2$断片」は、２個の軽鎖と、C_H1とC_H^2ドメインとの間の定常領域の一部を含有する２個の重鎖と、を、鎖間ジスルフィド結合が２個の重鎖間に形成されるように含有する。したがって、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、２個の重鎖間のジスルフィド結合により互いに結合した、２個のＦａｂ’断片で構成される。

【００３８】

「Ｆｖ領域」は、重鎖及び軽鎖の両方に由来する可変領域を含むが、定常領域を欠いている。

【００３９】

「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体という用語は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含み、これらのドメインが単一ポリペプチド鎖内に存在する抗体断片を意味する。一般に

、ＦｖポリペプチドはＶＨとＶＬドメインとの間のポリペプチドリンカーをさらに含む。ｓｃＦｖに関する概説については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ（１９９４）Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。また、国際特許出願公報第８８／０１６４９号、ならびに米国特許番号第４，９４６，７７８号及び同第５，２６０，２０３号を参照されたい。

【００４０】

「ドメイン抗体」とは、重鎖の可変領域、または、軽鎖の可変領域のみを含有する、免疫学上機能的な免疫グロブリン断片である。場合によっては、２個以上のＶＨ領域がペプチドリンカーと共有結合し、二価ドメイン抗体を作製する。二価ドメイン抗体の２個のＶＨ領域は、同一または異なる抗原を標的にすることができる。

【００４１】

「二価抗体」は、２個の抗原結合部位を含む。場合によっては、２個の結合部位は同じ抗原特異性を有する。しかし、二価抗体は二重特異的であってよい（以下を参照されたい）。

【００４２】

特定の実施形態では、本明細書のモノクローナル抗体は、ラクダ化単一ドメイン抗体もまた含む。例えば、Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２６：２３０；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：２５；ＷＯ９４／０４６７８；ＷＯ９４／２５５９１；米国特許第６，００５，０７９号を参照されたい。一実施形態では、本発明は、単一ドメイン抗体が形成されるように修飾された、２個のＶＨドメインを含む単一ドメイン抗体を提供する。

【００４３】

本明細書で使用する場合、「ダイアボディ」という用語は、２個の抗原結合部位を有する小さな抗体断片を指し、これらの断片は、同じポリペプチド鎖内の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に接続した重鎖可変ドメイン（ＶＨ）（ＶＨ－ＶＬ、またはＶＬ－ＶＨ）を含む。同じ鎖上の２つのドメイン間での対合を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対合させ、２つの抗原結合部位を生成することができる。ダイアボディは、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；及びＨｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８により完全に記載されている。組換え抗体バリアントの概説については、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ（２００５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１２６－１１３６を参照されたい。

【００４４】

通常、本明細書で提供する抗体のバリアント抗体または抗原結合断片は、活性がモル基準で発現する際に、（修飾された親抗体と比較すると）そのＩＧＦ－１Ｒ結合活性の少なくとも１０％を保持する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供する抗体のバリアント抗体（もしくはその抗原断片）、または抗原結合断片は、親抗体としてのＩＧＦ－１Ｒ結合親和性の、少なくとも２０％、５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％以上を保持する。本明細書に記載するように、本発明の抗体または抗原結合断片は、その生物学的活性を実質的に変化させない、抗体の「保存的バリアント」または「機能保存バリアント」とも呼ぶことができる、保存的または非保存的アミノ酸置換を含むことができることもまた意図される。

【００４５】

「単離抗体」とは、精製状態の結合化合物を意味し、このような文脈においては、分子が、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または他の物質（細胞破片及び増殖培地など）といった他の生体分子を実質的に含有しないことを意味する。一般に、「単離された」と

いう用語は、本明細書に記載する結合化合物の実験用または治療用の使用と実質的に干渉する量で存在しない限り、そのような物質が完全に存在しないこと、または、水、緩衝液、もしくは塩が存在しないことを意味することを意図しない。

【００４６】

本明細書で使用する場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団を意味する、即ち、少量で存在し得る、可能性のある自然に存在する変異を除いて、当該集団を含む抗体分子がアミノ酸配列中で同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は通常、多くの場合、異なるエピトープに対して特異的な、可変ドメイン（特にＣＤＲ）に異なるアミノ酸配列を有する、多数の異なる抗体を含む。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明による使用対象のモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５が初めて述べたハイブリドーマ法によって作製してもよく、または組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）によって作製してもよい。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３５２：６２４－６２８（１９９１）及びＭａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７に記載の技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離され得る。例えば、Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１を参照されたい。

【００４７】

本明細書で使用する場合、「キメラ抗体」とは、第１の抗体由来の可変ドメインと、第２の抗体由来の定常ドメインと、を有し、第１及び第２抗体が異なる種に由来する、抗体である（米国特許第４，８１６，５６７号、及び、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：　６８５１－６８５５）。通常、可変ドメインは、げっ歯類などの実験用動物由来の抗体（「親抗体」）から入手され、定常ドメイン配列はヒト抗体から入手されるため、得られるキメラ抗体は、親（例えば、げっ歯類）抗体よりも、ヒト対象において有害な免疫応答を誘発する可能性が低い。

【００４８】

本明細書で使用する場合、「ヒト化抗体」という用語は、ヒト及び非ヒト（例えば、マウス、ラット）抗体の両方に由来する配列を含有する抗体の形態を意味する。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、フレームワーク（ＦＲ）領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲである。ヒト化抗体は任意選択的に、ヒト免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部を含んでよい。

【００４９】

「完全ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を意味する。完全ヒト抗体は、マウス、マウス細胞、または、マウス細胞由来のハイブリドーマで作製される場合、マウス糖鎖を含有してよい。同様に、「マウス抗体」とは、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。あるいは、完全ヒト抗体は、ラット、ラット細胞、または、ラット細胞由来のハイブリドーマで作製される場合、ラット糖鎖を含有してよい。同様に、「ラット抗体」とは、ラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。

【００５０】

一般的に、基本的な抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、２つの同一のポリペプチド鎖対で構成され、各対は、１つの「軽鎖」（約２５ｋＤａ）及び１つの「重鎖」（約５０～７０ｋＤａ）を含む。各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識に関与する約１００～１１０以上のアミノ酸長の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、主にエフェクター機能に関与する定常領域を画定し得る。通常、ヒト軽鎖は、κ及びλ軽鎖として分

類される。さらに、ヒト重鎖は通常、μ、δ、γ、α、またはεとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、及びＩｇＥとして定義する。軽鎖及び重鎖内では、可変及び定常領域は、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域により結合され、重鎖は、約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域もまた含む。一般的には、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．，ｅｄ．，２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）を参照されたい。

【００５１】

各軽／重鎖ペアの可変領域は、抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、インタクトな抗体は２個の結合部位を有する。二官能性または二重特異性抗体を除いて、２個の結合部位は一般に同じである。

【００５２】

通常、重鎖及び軽鎖の両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）内に位置する、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれる３個の超可変領域を含む。ＣＤＲは通常、フレームワーク領域によりアラインされ、特定のエピトープへの結合を可能にする。一般に、Ｎ末端からＣ末端にかけて、軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方は、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４を含む。各ドメインのアミノ酸の割り当ては一般に、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５ｔｈ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８） Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７） Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７またはＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３の定義に従う。

【００５３】

本明細書で使用する場合、「超可変領域」という用語は、抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」、即ち「ＣＤＲ」由来のアミノ酸残基（即ち、軽鎖可変ドメイン内の残基２４～３４（ＣＤＲＬ１）、５０～５６（ＣＤＲＬ２）、及び８９～９７（ＣＤＲＬ３）、ならびに、重鎖可変ドメイン内の残基３１～３５（ＣＤＲＨ１）、５０～６５（ＣＤＲＨ２）、及び９５～１０２（ＣＤＲＨ３）；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）、及び／または、「超可変ループ」由来のこれらの残基（即ち、軽鎖可変ドメイン内の残基２６～３２（ＣＤＲＬ１）、５０～５２（ＣＤＲＬ２）、及び９１～９６（ＣＤＲＬ３）、ならびに、重鎖可変ドメイン内の２６～３２（ＣＤＲＨ１）、５３～５５（ＣＤＲＨ２）、及び９６～１０１（ＣＤＲＨ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７）を含む。本明細書で使用する場合、「フレームワーク」または「ＦＲ」という用語は、ＣＤＲ残基として本明細書で定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を意味する。ＣＤＲは、抗体を抗原またはエピトープに結合させるための、接触残基の大部分を提供する。対象となるＣＤＲは、ドナー抗体の可変重鎖及び軽鎖配列に由来することができ、自然に存在するＣＤＲのアナログもまた含み、これらのアナログは、これらが由来するドナー抗体と同じ抗原結合特異性及び／または中和能を共有する、または保持する。

【００５４】

抗体は、米国特許または特許公報ＵＳ７，４１７，１３０、ＵＳ２００４／１３２０９４、ＵＳ５，８３１，０１２、ＵＳ２００４／０２３３３４、ＵＳ７，２５０，２９７、ＵＳ６，８１８，４１８、ＵＳ２００４／２０９２４３、ＵＳ７，８３８，６２９、ＵＳ７，１８６，５２４、ＵＳ６，００４，７４６、ＵＳ５，４７５，０９６、ＵＳ２００４

／１４６９３８、ＵＳ２００４／１５７２０９、ＵＳ６，９９４，９８２、ＵＳ６，７９４，１４４、ＵＳ２０１０／２３９６３３、ＵＳ７，８０３，９０７、ＵＳ２０１０／１１９４４６、及び／またはＵＳ７，１６６，６９７（これらそれぞれの内容全体が、参照により本明細書に援用されている）に記載されているとおり、完全長抗体、単一ドメイン抗体、組換え重鎖のみ抗体（ＶＨＨ）、一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、サメ重鎖のみ抗体（ＶＮＡＲ）、マイクロタンパク質（システインノットタンパク質、ノッティン）、ＤＡＲＰｉｎ；テトラネクチン；アフィボディ；トランスボディ；アンチカリン；アドネクチン；アフィリン；マイクロボディ；ペプチドアプタマー；オルタラーゼ；プラスチック抗体；フィロマー；ストラドボディ；マキシボディ；エビボディ；フィノマー、アルマジロ反復タンパク質、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、アビマー、アトリマー、プロボディ、イムノボディ、トリオマブ、トロイボディ；ペプボディ；ワクシボディ、ユニボディ；アフィマー、デュオボディ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ペプチド模倣分子、または合成分子の形態を取ることができる。参照として本明細書に援用されている、Ｓｔｏｒｚ　ＭＡｂｓ．２０１１　Ｍａｙ－Ｊｕｎ；３（３）：３１０－３１７もまた参照されたい。

【００５５】

「抗原」という用語とは、本明細書で使用する場合、直接もしくは間接的のいずれかで抗体を生成する、または、抗体に結合する能力を有するあらゆる分子を意味する。「抗原」の定義には、タンパク質コード核酸が含まれる。「抗原」は、抗体の結合パートナーもまた指すことができる。いくつかの実施形態では、抗原は、細胞表面に発現するＩＧＦ－１Ｒタンパク質である。いくつかの実施形態では、細胞はインタクトな細胞である。インタクトな細胞は、洗剤または他の試薬を用いて溶解、または破壊されて開いていない細胞である。細胞膜を破壊する、または、細胞膜に穴を開ける洗剤または他の試薬で処理されている細胞は、インタクトな細胞ではない。例えば、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する抗体の生成方法であって、当該方法が、上記ＩＧＦ－１Ｒ抗体をコードする核酸分子を含む細胞を培養することを含む、上記方法を本明細書で提供する。

【００５６】

本明細書で使用する場合、「特異的結合」、または「免疫特異的結合」、または「免疫特異的に結合する」とは、抗原に存在する所定の抗原（例えば、ＩＧＦ－１Ｒ）またはエピトープに結合する抗体を意味する。いくつかの実施形態では、抗体は、10^{-7}以下の解離定数（K_D）で結合し、所定の抗原以外の非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン、または他の非特異的ポリペプチド）に結合するK_Dよりも、少なくとも２倍小さいK_Dで、所定の抗原に結合する。「ＩＧＦ－１Ｒを認識する抗体」、及び「ＩＧＦ－１Ｒに対して特異的な抗体」という語句は、本明細書では、「ＩＧＦ－１Ｒに免疫特異的に結合する抗体」という用語と同じ意味で用いられる。本開示においては、ＩＧＦ－１Ｒが参照され得る。抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体に対して必要な特異性の程度は、抗体の使用目的に左右され得、いずれにせよ、使用目的に対して使用するための適合性により定義される。いくつかの実施形態では、想到する方法の、抗体の抗原結合部位に由来する抗体、または結合化合物は、任意の他の抗原との親和性よりも、少なくとも２倍大きい、少なくとも１０倍大きい、少なくとも２０倍大きい、または、少なくとも１００倍大きい親和性で、その抗原（ＩＧＦ－１Ｒ）に結合する。

【００５７】

拮抗阻害により、ｍＡｂ特異性及び親和性を測定する方法は、Ｈａｒｌｏｗ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８８），Ｃｏｌｌｉｇａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ａｓｓｏｃ．ａｎｄ　Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎ．Ｙ．，（１９９２，１９９３）、及びＭｕｌｌｅｒ，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．９２：５８９　６０１（１９８３）に見出すことができ、これらの参考文献は、全体が参照により本明細書に援用されている。

【００５８】
「ホモログ」という用語は、参照配列に対して、４０％～１００％の配列相同性または同一性を有するタンパク質配列を意味する。２個のペプチド鎖間の同一性パーセントは、デフォルト設定のＶｅｃｔｏｒ ＮＴＩ ｖ．９．０．０のＡｌｉｇｎＸモジュール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．，Ｃａｒｓｌｂａｄ，Ｃａｌｉｆ．）を使用して、ペアワイズアラインメントにより測定することができる。いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、本明細書に記載する配列に対して、少なくとも５０、６０、７０、８０、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％、または同一性を有する。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載する配列と比較して、保存的置換を有する。例示的な保存的置換は表１に示され、これらは開示される主題の範囲に含まれる。保存的置換は、これらが抗体の性質に悪影響を及ぼさない限り、フレームワーク領域内、または抗原結合部位内に存在することができる。置換を加えて、抗体の性質、例えば、安定性または親和性を改善することができる。保存的置換は、そのような修飾が加えられる分子と同様の機能的及び化学的性質を有する分子を生み出す。例示的なアミノ酸置換を下表に示す。
【表１】

表:例示的な保存的置換:

元の残基	例示的な保存的置換
Ala	Val、Leu、Ile
Arg	Lys、Gln、Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser、Ala
Gln	Asn
Gly	Pro、Ala
His	Asn、Gln、Lys、Arg
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe
Leu	Ile、Val、Met、Ala、Phe
Lys	Arg、Gln、Asn
Met	Leu、Phe、Ile
Phe	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr、Ala、Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr、Phe
Tyr	Trp、Phe、Thr、Ser
Val	Ile、Met、Leu、Phe、Ala

【００５９】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供するタンパク質及びペプチドのバリアントを提供する。いくつかの実施形態では、バリアントは置換、欠失、または挿入を含む。いくつかの実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個（例えば、１～１０個）の置換を含む。本明細書に記載する置換は保存的置換であることができる。いくつかの実施形態では、置換は非保存的である。いくつかの実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個（例えば、１～１０個）の欠失を含む。いくつかの実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６

、７、８、９、または１０個（例えば、１～１０個）の挿入を含む。いくつかの実施形態では、置換、欠失、または挿入は、本明細書で提供するＣＤＲに存在する。いくつかの実施形態では、置換、欠失、または挿入は、本明細書で提供するＣＤＲに存在しない。

【００６０】

「と組み合わせて」という用語は、本明細書で使用する場合、記載される剤を、混合物と共に、単剤として同時に、または、単剤として任意の順序で連続して、動物または対象に投与することができることを意味する。

【００６１】

抗体を大きくして、遊離もしくはコンジュゲート形態で、または、大型タンパク質の文脈で天然配列として提示される場合に、これらの配列を認識して、これらの配列に結合する小型ペプチド配列にする技術は、当該技術分野において周知である。このような抗体としては、当該技術分野において既知のハイブリドーマまたは組換え技術により作製された、マウス、マウス－ヒト、及びヒト－ヒト抗体が挙げられる。抗体は、ヒト、マウス、ヒツジ、ラット、ウサギ、サメ、ラマ、またはニワトリでもまた作製することができる。いくつかの実施形態では、抗体はニワトリで作製される。抗体は、または他の小型動物で作製することもまた可能である。

【００６２】

「エピトープ」という用語は、Ａｂの抗原結合領域の１つ以上で、抗体により認識され結合されることが可能である、任意の分子の一部を指すことが意味される。エピトープは通常、アミノ酸または糖側鎖等の分子の化学的に活性な表面分類からなり、特定の３次元構造特性ならびに特定の電荷特性を有する。エピトープの例としては、ＩＧＦ－１Ｒエピトープを形成する、本明細書に記載する残基が挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、エピトープは、非変性タンパク質にのみ存在する。いくつかの実施形態では、エピトープは変性タンパク質にのみ存在する。

【００６３】

いくつかの実施形態では、非ヒト抗体をコードするＤＮＡの源としては、抗体を産生する細胞株、例えば、ハイブリドーマとして一般的に知られているハイブリッド細胞株が挙げられる。

【００６４】

ハイブリッド細胞は、非ヒト抗体産生細胞、通常、天然もしくは組換え抗原のいずれかに対して免疫化した動物の脾臓細胞、または、抗原タンパク質配列のペプチド断片を融合することにより形成される。あるいは、非ヒト抗体産生細胞は、抗原で免疫化された動物の血液、脾臓、リンパ節、または他の組織から入手したＢリンパ球であることができる。

【００６５】

不死化機能を付与する第２の融合パートナーは、それ自体は抗体産生細胞ではないが、悪性腫瘍である、リンパ芽球腫細胞または形質細胞腫または骨髄腫細胞であることができる。融合パートナー細胞としては、ＳＰ２／０（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１５８１）と略されるハイブリドーマＳＰ２／０－Ａｇ１４、及び、骨髄腫Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ９）、またはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、その参考文献の内容全体が参照により本明細書に援用されている、上記Ａｕｓｕｂｅｌ、上記Ｈａｒｌｏｗ、及び上記Ｃｏｌｌｉｇａｎを参照されたい。

【００６６】

抗体は、本明細書で提供する実施例に従い生成することができる。配列が分かると、抗体は、既知の方法に従い生成することも可能になる。抗体は、異なる種類に転換することもまた可能である、例えば、ヒトＩｇＧなどに転換することも可能である。抗体をヒト抗体に転換することで、ヒト対象は、抗体を外来のものと識別しないはずである。非ヒトＩｇＧ抗体をヒトＩｇＧ抗体に転換することは周知であり、天然配列が分かると日常的に行うことができる。本明細書で論じるとおり、抗体は既知の方法に従い修飾することができる。このような方法は、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ　Ｌ，Ｃｌａｒｋ　Ｍ，Ｗａｌｄｍａｎｎ　Ｈ，Ｗｉｎｔｅｒ　Ｇ（１９８８）．Ｒｅｓｈａｐｉｎｇ　ｈｕｍａｎ　ａｎｔ

ｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｙ”．Ｎａｔｕｒｅ ３３２（６１６２）： ３３２－３２３；Ｔｓｕｒｕｓｈｉｔａ Ｎ，Ｐａｒｋ Ｍ，Ｐａｋａｂｕｎｔｏ Ｋ，Ｏｎｇ Ｋ，Ａｖｄａｌｏｖｉｃ Ａ，Ｆｕ Ｈ，Ｊｉａ Ａ，Ｖａｓｑｕｅｚ Ｍ，Ｋｕｍａｒ Ｓ．（２００４）に記載されている。キメラ抗体の抗原結合領域をコードするヌクレオチド配列に関与する抗体産生細胞は、非ヒト、例えば霊長類、またはヒト細胞の形質転換により産生することもまた可能である。例えば、抗体を産生するＢリンパ球は、エプスタイン・バールウイルスなどのウイルスに感染して、これで形質転換することにより、不死抗体産生細胞を得ることができる（Ｋｏｚｂｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ４：７２ ７９（１９８３））。あるいは、Ｂリンパ球は、周知のとおり、形質転換遺伝子または形質転換遺伝子産物を提供することにより形質転換することができる。例えば、その参考文献の内容全体が参照により本明細書に援用されている、上記Ａｕｓｕｂｅｌ、上記Ｈａｒｌｏｗ、及び上記Ｃｏｌｌｉｇａｎを参照されたい。細胞融合は、免疫学分野の当業者に周知の標準的な手順により実現される。融合パートナーの細胞株、ならびに、ハイブリドーマを融合及び選択し、ｍＡｂに対してスクリーニングするための方法が、当該技術分野において周知である。例えば、その参考文献の内容全体が参照により本明細書に援用されている、上記Ａｕｓｕｂｅｌ、上記Ｈａｒｌｏｗ、及び上記Ｃｏｌｌｉｇａｎを参照されたい。

【００６７】

いくつかの実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒに結合するＭＡｂである。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒのエピトープのアミノ酸に結合する。

【００６８】

いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供される配列を含む。

【００６９】

抗体の配列を修飾して、ヒトＩｇＧ抗体を得ることができる。本明細書で提供する配列の転換を修飾して、他の種類の抗体を得ることができる。ＣＤＲは、他の抗体、タンパク質、または分子にもまた結合して、ＩＧＦ－１Ｒに結合する抗体断片を作製することができる。これは、抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）、多重特異性分子、またはキメラ抗原受容体の形態で存在することができる。本明細書で提供するＣＤＲ及び抗体配列は、ヒト化することも可能である、または、既知の方法に従い完全にヒトであることも可能である。配列は、本明細書に記載するキメラ抗体にすることもまた可能である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供される配列を含むアミノ酸配列、またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供する１個以上のアミノ酸配列、それらの抗原結合断片、またはそれらのヒトＩｇＧバリアントを含む。「それらのヒトＩｇＧバリアント」とは、開始抗体がヒトＩｇＧ抗体でない場合に、修飾してヒトＩｇＧになっている抗体を意味する。

【００７１】

本明細書に記載するとおり、既知の配列を用いる抗体の産生は日常的であり、任意の方法によって行うことができる。したがって、いくつかの実施形態では、抗体またはその断片をコードする核酸が提供される。いくつかの実施形態では、核酸は、本明細書で提供される配列をコードする。抗体は、修飾してキメラ抗体またはヒト抗体となることもまた可能である。抗体は、注射可能な医薬組成物で使用することもまた可能である。また本明細書に記載するとおり、抗体は、単離抗体または組換え抗体であることができる

【００７２】

。いくつかの実施形態では、抗体、その断片、領域、または誘導体の「誘導体」（この用語は、切頭または修飾遺伝子によりコードされ、免疫グロブリン断片に機能的に似ている分子種を得たタンパク質を含む）が提供される。修飾としては、植物及び細菌毒素などの細胞毒性タンパク質をコードする遺伝子配列の付加が挙げられるが、これに限定されない。修飾としては、蛍光または化学発光タグなどのレポータータンパク質もまた含むことができる。断片及び誘導体は、任意の方法で作製することができる。

【００７３】
本明細書に記載するＡｂにより認識される、これらの抗原結合領域及び／またはエピトープを同定することで、本出願の実施形態に匹敵する、同様の結合特性及び治療または診断実用性を備えた、さらなるモノクローナル抗体を生成するのに必要な情報がもたらされる。
【００７４】
本明細書に記載する抗体をコードする核酸配列は、本明細書に記載する可変領域のうちの少なくとも１つをコードする、ゲノムＤＮＡもしくはｃＤＮＡ、またはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）であることができる。Ｖ領域抗原結合セグメントをコードするＤＮＡの源として、染色体遺伝子断片の使用に対する便利な代替物は、例えば、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，ＵＳＡ　８４：３４３９（１９８７）及びＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１３９：３５２１（１９８７））により報告されている、キメラ免疫グロブリン遺伝子を構築するために、ｃＤＮＡを使用することであり、これらの参考文献は全体が、参照により本明細書に援用されている。ｃＤＮＡの使用は、所望のタンパク質の合成を実現するために、宿主細胞に対して好適な遺伝子発現エレメントが遺伝子と組み合わされることを必要とする。ｃＤＮＡ配列の使用は、ｃＤＮＡ配列が、適切なＲＮＡスプライシングシステムを欠く細菌または他の宿主で発現可能であるという点で、（イントロンを含有する）ゲノム配列に有利である。
【００７５】
例えば、ＩＧＦ－１Ｒ抗原を検出する、ＩＧＦ－１Ｒ抗原に結合する、または、ＩＧＦ－１Ｒ抗原を中和することができる、Ｖ領域抗原結合セグメントをコードするｃＤＮＡは、本明細書で提供するアミノ酸配列の使用に基づき、既知の方法を使用して提供することができる。遺伝暗号は縮重しているため、２種類以上のコドンを使用して、特定のアミノ酸をコードすることができる（Ｗａｔｓｏｎ，ｅｔ　ａｌ．上記）。遺伝暗号を使用すると、それぞれがそのアミノ酸をコードすることができる、２つ以上の異なるオリゴヌクレオチドを同定することができる。特定のオリゴヌクレオチドが事実上、実際のＸＸＸコード配列を構成するという確率は、異常な塩基対形成の関係、及び、抗体または断片を発現する真核または原核細胞において、特定のコドンが実際に使用される（ことで、特定のアミノ酸をコードする）頻度を考慮することにより推定することができる。このような「コドン使用規則」は、Ｌａｔｈｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．１８３：１１２（１９８５）により開示されている。Ｌａｔｈｅの「コドン使用規則」を用いて、抗体可変または定常領域配列をコード可能な、理論上「最も可能性の高い」ヌクレオチド配列を含有する、単一のオリゴヌクレオチド、または一連のオリゴヌクレオチドを同定する。
【００７６】
本明細書に記載する可変領域を、ヒト定常領域またはマウス定常領域を含む、任意の種類の定常領域と組み合わせることができる。抗体、断片、及び領域の定常（Ｃ）領域をコードするヒト遺伝子は、既知の方法により、ヒト胎児肝臓ライブラリーから得ることができる。ヒトＣ領域遺伝子は、ヒト免疫グロブリンを発現して産生するものを含む、任意のヒト細胞に由来することができる。ヒトC_H領域は、γ、μ、α、δ、またはε、及びこれらのサブタイプ、例えば、Ｇ１、Ｇ２、Ｇ３、及びＧ４を含む、ヒトＨ鎖の既知のクラスまたはアイソタイプのいずれかに由来することができる。Ｈ鎖アイソタイプは、抗体の様々なエフェクター機能を担うため、C_H領域の選択は、補体固定、または、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）における活性などの、所望のエフェクター機能により導かれる。好ましくは、C_H領域は、γ１（ＩｇＧ１）、γ３（ＩｇＧ３）、γ４（ＩｇＧ４）、またはμ（ＩｇＭ）に由来する。ヒトC_L領域は、ヒトＬ鎖アイソタイプのκまたはλのいずれかに由来することができる。いくつかの実施形態では、抗体はＦｃ領域ドメインを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、抗体の半減期を延ばす変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、その全体が参照により本明細書に援用されている、米国特許第７，６７０，６００号に記載されているものなどの変異を含む。いくつかの実

施形態では、定常領域は、ＫａｂａｔのＥＵナンバリングインデックスに従い番号付けされた、野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインに対応するアミノ酸残基４２８における位置に変異を含む。任意の特定の理論に束縛されるものではないが、残基４２８に対応する変異を含む抗体は、野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインを有するＩｇＧの半減期と比較して、半減期が増加している可能性がある。いくつかの実施形態では、変異は、トレオニン、ロイシン、フェニルアラニン、またはセリンによる、天然残基の置換である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＫａｂａｔのＥＵナンバリングインデックスに従い番号付けした、アミノ酸残基２５１～２５６、２８５～２９０、３０８～３１４、３８５～３８９、及び４２９～４３６のうちの１つ以上において、対応する野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインと比較して、１個以上のアミノ酸置換をさらに含む。これらの位置における特定の変異または置換は、米国特許第７，６７０，６００号に記載されており、その全体が参照により援用されている。

【００７７】

ヒト免疫グロブリンＣ領域をコードする遺伝子は、標準的なクローニング技術によりヒト細胞から入手することができる（Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（１９８９） ａｎｄ Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９８７ １９９３））。ヒトＣ領域遺伝子は、２つのクラスのＬ鎖、５つのクラスのＨ鎖、及びこれらのサブクラスを呈する、既知のクローンを含有する遺伝子から速やかに入手することができる。Ｆ（ａｂ’）$_2$及びＦａｂなどのキメラ抗体断片は、適切に切頭されたキメラＨ鎖遺伝子を設計することで、調製することができる。例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片のＨ鎖部分をコードするキメラ遺伝子は、Ｈ鎖のＣＨ$_1$ドメイン及びヒンジ領域、続いて、翻訳終止コドンをコードするＤＮＡ配列を含むことで、切頭分子が得られる。

【００７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗体、マウス、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、抗体の断片及び領域は、ＩＧＦ－１Ｒ抗原特異的抗体のＨ及びＬ鎖抗原結合領域をコードするＤＮＡセグメントをクローニングし、これらのＤＮＡセグメントをそれぞれ、Ｃ$_H$及びＣ$_L$領域をコードするＤＮＡセグメントと結合させて、マウス、ヒト、またはキメラ免疫グロブリンコード遺伝子を作製することにより作製される。

【００７９】

したがって、いくつかの実施形態では、ヒトＣ領域の少なくとも一部をコードする第２のＤＮＡセグメントに結合した、結合（Ｊ）セグメントを備える機能的に再配列されたＶ領域などの、少なくとも非ヒト起源の抗原結合領域をコードする第１のＤＮＡセグメントを含む融合キメラ遺伝子が作製される。

【００８０】

したがって、抗体Ｖ及びＣ領域をコードするｃＤＮＡ、本明細書に記載する実施形態のいくつかに従った抗体の産生方法は、以下に例示するいくつかの工程を伴う：１．抗ＩＧＦ－１Ｒ抗原抗体を産生する細胞株に由来する、及び、重及び軽定常領域をもたらす、任意選択的な追加の抗体に由来するメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を単離し、これらをクリーニングして、これらからｃＤＮＡ産生をすること；２．Ｌ及びＨ鎖遺伝子の適切なＶ及び／またはＣ領域遺伝子断片が、（ｉ）適切なプローブで同定され、（ｉｉ）配列決定され、及び、（ｉｉｉ）キメラ抗体に対して、別の抗体由来のＣまたはＶ遺伝子セグメントとの適合性が加えられることができる、精製ｍＲＮＡ由来の完全長ｃＤＮＡライブラリーの調製；３．クローン化された特定のＶ領域遺伝子断片を、上述した、クローン化されたＣ領域遺伝子に結合することによる、完全なＨまたはＬ鎖コード配列の構築；４．原核及び真核細胞を含む、選択された宿主でのＬ及びＨ鎖の発現及び作製により、マウス－マウス、ヒト－マウス、ヒト－ヒト、またはヒト－マウス抗体を提供すること。

【００８１】

結合により、トリプレットリーディングフレームの変更または中断を伴わずに、連続して翻訳可能な配列がもたらされる場合、２つのコードＤＮＡ配列は、「作動可能に連結している」と言われる。結合が、当該遺伝子発現エレメントの適切な機能をもたらし、コード配列の発現をもたらす場合、ＤＮＡコード配列は、遺伝子発現エレメントに作動可能に連結している。

【００８２】

本明細書で使用する場合、及び、特に断りのない限り、「約」という用語は、この語が修飾する値の±５％を意味することを意図する。したがって、約１００は、９５～１０５を意味する。

【００８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗体を使用して、抗原の存在を検出する。本抗体を、任意の装置または方法で使用して、抗原の存在を検出することができる。

【００８４】

抗体を指す際の「精製された」という用語は、その自然環境において、分子と会合する他の物質を実質的に含まない抗体を意味する。例えば、精製タンパク質は、由来する細胞または組織からの、細胞物質または他のタンパク質を実質的に含まない。この用語は、単離したタンパク質が、分析するのに十分純粋であるか、または、少なくとも７０％～８０％（ｗ／ｗ）純粋、少なくとも８０％～９０（ｗ／ｗ）純粋、９０～９５％純粋；及び、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％（ｗ／ｗ）純粋である場合の調製物を意味する。いくつかの実施形態では、抗体は精製される。

【００８５】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマの調製の代わりとして、本明細書に記載するポリペプチドで、組換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることにより、ポリペプチドに結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離することにより、ポリペプチドに対するモノクローナル抗体を同定及び単離することができる。ファージディスプレイライブラリーを生成してスクリーニングするための技術、及び市販されているキットは、当業者に周知である。さらに、抗体または抗原結合タンパク質ディスプレイライブラリーを生成し、スクリーニングするために使用するのに特に適している方法及び試薬の例は、文献に見出すことができる。したがって、本明細書に記載するエピトープを使用して、治療上、診断上、または、調査ツールとして使用可能な他の抗体をスクリーニングことができる。

【００８６】

抗体コンジュゲート

本明細書で提供する抗体は、化学的部分にコンジュゲートすることもまた可能である。化学的部分はとりわけ、ポリマー、放射性核種、または細胞毒性因子であることができる。いくつかの実施形態では、これは、抗体薬物コンジュゲートと呼ばれる場合がある。いくつかの実施形態では、化学的部分は、対象の体内で、抗体分子の抗体を増加させるポリマーである。好適なポリマーとしては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａ、または４０ｋＤａ）、デキストラン、及びモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）が挙げられるが、これらに限定されない。Ｌｅｅ，ｅｔ　ａｌ．，（１９９９）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１０：９７３－９８１）は、ＰＥＧコンジュゲート化一本鎖抗体について開示している。Ｗｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，（２００１）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１２：５４５－５５３）は、放射性金属キレーター（ジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＤＴＰＡ））に結合したＰＥＧとの、抗体のコンジュゲート化について開示している。化学部分の例としては、カリケアマイシン（例えば、オゾガマイシン）、モノメチルオーリスタチンＥ、メルタンシンなどといった抗有糸分裂剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の例としては、生物学的に活性な微小管阻害剤、アルキル化剤、及び、ＤＮＡ副溝結合剤が挙げられるが、これらに限定されない。の他の例を本明細書で、及び以下で示す。化学的部分は、連結基（アミノベンジル）、切断可能なリンカー、例えば、カテプシン切断可

能なリンカー（バリン－シトルリン）、及び、いくつかの実施形態では、１個以上のスペーサー（例えば、ｐ－アミノベンジルカルバメート）を介して抗体に結合することができる。任意の特定の理論に束縛されるものではないが、抗体コンジュゲートがＩＧＦ－１Ｒに結合すると、抗体コンジュゲートは内部化されることができ、化学的部分は細胞を殺傷することができる、または別の場合においては細胞の増殖を阻害することができる。いくつかの実施形態では、細胞は甲状腺細胞である。

【００８７】

本発明の抗体及び抗体断片は、^{99}Ｔｃ，^{90}Ｙ、^{111}Ｉｎ、^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、^{131}Ｉ、^{11}Ｃ、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{51}Ｃｒ、^{57}Ｔｏ、^{226}Ｒａ、^{60}Ｃｏ、^{59}Ｆｅ、^{57}Ｓｅ、^{152}Ｅｕ、^{67}ＣＵ、^{217}Ｃｉ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{47}Ｓｃ、^{109}Ｐｄ、^{234}Ｔｈ、及び^{40}Ｋ、^{157}Ｇｄ、^{55}Ｍｎ、^{52}Ｔｒ、及び^{56}Ｆｅなどのラベルによりコンジュゲート化することもまた可能である。

【００８８】

抗体及び抗体断片は、希土類元素キレート、フルオレセイン及びその誘導体、ローダミン及びその誘導体、イソチオシアネート、フィリコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、フルオレサミン、^{152}Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナールラベル、イソルミナールラベル、芳香族アクリジニウムエステルラベル、イミダゾールラベル、アクリジニウム塩ラベル、シュウ酸エステルラベル、エクオリンラベル、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピンラベル、ならびに安定したフリーラジカルなどのフルオロフォアを含む、蛍光または化学発光ラベルとコンジュゲート化することもまた可能である。

【００８９】

抗体分子は、ジフテリア毒素、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａエキソトキシンＡ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、αサルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉタンパク質及び化合物（例えば、脂肪酸）、ジアンチンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｉａｃｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、ならびにエノマイシンなどの細胞毒性因子にもコンジュゲート化することが可能である。

【００９０】

Ｈｕｎｔｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９６２）Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５；Ｄａｖｉｄ，ｅｔ ａｌ．，（１９７４）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４；Ｐａｉｎ，ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９；及びＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，（１９８２） Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７により記載されている方法を含む、本発明の抗体分子を、様々な部分にコンジュゲート化するための、当該技術分野において既知の任意の方法を用いることができる。抗体をコンジュゲート化する方法は従来のものであり、当該技術分野において非常に周知である。

【００９１】

キメラ抗原受容体

本明細書で提供する抗体は、例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞で使用可能なキメラ抗原受容体（「ＣＡＲ」）に組み込むことも可能である。いくつかの実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインは、本明細書で提供される抗体であることができる。いくつかの実施形態では、抗体はｓｃＦｖ形式である。ＣＡＲ－Ｔ細胞は、患者のＴ細胞が、ＩＧＦ－１Ｒを発現する細胞に攻撃するように修飾されている処置の１種である。細胞は、患者の血液から採取される。次に、患者の細胞上の特定のタンパク質に結合する特別な受容体を、実験室内で追加する。いくつかの実施形態では、受容体は、本明細書で提供する抗体の結合領域を用いて、ＩＧＦ－１Ｒに結合する。次に、ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含むＣＡＲ－Ｔ細胞を使用して、本明細書で提供するものなどの病状を治療することができる。

【００９２】
いくつかの実施形態では、抗体（例えば、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体）を、本明細書で提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する組換え抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質はヒトＩＧＦ－１Ｒタンパク質である。いくつかの実施形態では、抗体により認識されるＩＧＦ－１Ｒタンパク質は、天然コンフォメーション（非変性）コンフォメーションとなっている。いくつかの実施形態では、抗体は、変性ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に特異的に結合しない。本明細書で使用する場合、「組換え抗体」という用語は、自然に存在しない抗体を意味する。いくつかの実施形態では、「組換え抗体」という用語は、ヒト対象から単離されない抗体を意味する。

【００９３】
いくつかの実施形態では、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、ここで、重鎖は、以下の配列：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲ
ＰＧＱＧＬＥＷＩＧＥＩＮＰＳＮＧＲＴＮＹＮＱＫＦＱＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹ
ＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＦＡＲＧＲＰＤＹＹＧＳＳＫＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶ
ＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬ
ＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥ
ＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶ
ＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ
ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰ
ＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴ
ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨ
ＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２０７）を含み、軽鎖は、以下の配列：
ＤＶＶＭＴＱＴＰＬＳＬＰＶＳＬＧＤＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＶＮＴＹＬＥＷ
ＹＬＱＫＰＧＱＳＰＲＬＬＩＹＫＶＳＮＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＡＧＴＤＦＴＬＲＩ
ＳＲＶＥＡＥＤＬＧＩＹＹＣＦＱＧＳＨＶＰＰＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２１０）を含む。

【００９４】
いくつかの実施形態では、配列番号２０７の重鎖は、配列番号２０７のＣ末端に付加したＣ末端リジン残基を含む。

【００９５】
いくつかの実施形態では、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、ここで、重鎖は、以下の配列：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲ
ＰＧＱＧＬＥＷＩＧＥＩＮＰＳＮＧＲＴＮＹＮＱＫＦＱＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹ
ＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＦＡＲＧＲＰＤＹＹＧＳＳＫＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶ
ＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬ
ＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥ
ＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶ
ＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ
ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰ
ＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴ
ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨ
ＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０８）を含み、軽鎖は、配列番号２１０の配列を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、配列番号２０８の重鎖は、配列番号２０８のＣ末端に付加したＣ末端リジン残基を含む。

【００９７】

いくつかの実施形態では、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、ここで、重鎖は、以下の配列：

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＳＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＥＩＮＰＳＮＧＲＴＮＹＮＱＫＦＱＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＦＡＲＧＲＰＤＹＹＧＳＳＫＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２０９）を含み、軽鎖は、配列番号２１０の配列を含む。

【００９８】

いくつかの実施形態では、配列番号２０９の重鎖は、配列番号２０９のＣ末端に付加したＣ末端リジン残基を含む。

【００９９】

いくつかの実施形態では、抗体は、以下の表に提供されるように、重鎖（ＨＣ）もしくは軽鎖（ＬＣ）配列、またはＨＣ及びＬＣ配列の組み合わせ、またはそれらのバリアントを含み得る：

【０１００】

【表２－１】

抗体 ID	LC 及び HC 配列	LC 配列	HC 配列
VRDN-03100	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSKWPPWTFGQGTKV ESKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC QVELVESGGGVVQPGRSQRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAIIWFDGSSTYYADS VRGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYFCARELGRRYF DLWGRGTLVSVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 215)	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSKWPPWTFGQGTKV ESKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 213)	QVELVESGGGVVQPGRSQRL SCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAIIWFDGSSTYY ADSVRGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYFCAREL GRRYFDLWGRGTLVSVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (配列番号 214)

【０１０１】

【表２－２】

VRDN-02100	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSIVHSNGNTYLQWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRLYGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGYSITGGYLWNWIRQPP GKGLEWIGYISYDGTNNYKPS LKDRVTISRDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARYGRVFFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK （配列番号 218）	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSIVHSNGNTYLQWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRLYGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC （配列番号 216）	QVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGYSITGGYLWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYDGTNNY KPSLKDRVTISRDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARYG RVFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK （配列番号 217）

【０１０２】

【表２－３】

VRDN-02200	SSELTQDPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYATWYQQKPGQA PILVIYGENKRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCKSRDGSGQHLVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP AECS EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARAPLRFLE WSTQDHYYYYYMDVWGKGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号 221）	SSELTQDPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYATWYQQKPGQA PILVIYGENKRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCKSRDGSGQHLVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP AECS （配列番号 219）	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARAP LRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号 220）

【０１０３】

【表２－４】

VRDN-02300	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASRLHRGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CTASGFTFSSYAMNWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGTTFYADS VKGRFTISRDNSRTTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG（配列番号 224）	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASRLHRGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC （配列番号 222）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCTASGFTFSSYAMNWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGTTFY ADSVKGRFTISRDNSRTTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDL GWSDSYYYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG（配列番号 223）

【０１０４】

【表２－５】

VRDN-02400	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQGTHWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSGTLSLT CAVSGGSISSSNWWSWVRQPP GKGLEWIGEIYHSGSTNYNPS LKSRVTISVDKSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARWTGRTDA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK（配列番号 227）	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQGTHWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC （配列番号 225）	QVQLQESGPGLVKPSGTLSL TCAVSGGSISSSNWWSWVRQ PPGKGLEWIGEIYHSGSTNY NPSLKSRVTISVDKSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARWT GRTDAFDIWGQGTMVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK （配列番号 226）

【０１０５】

【表２－６】

VRDN-02500	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK（配列番号 230）	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC （配列番号 228）	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSSFAMHWVRQA PGKGLEWISVIDTRGATYYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARLGN FYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK （配列番号 229）

【０１０６】

【表２－７】

VRDN-02700	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSIVHSNGNTYLQWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRLYGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGYSITGGYLWNWIRQPP GKGLEWIGYISYDGTNNYKPS LKDRVTISRDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARYGRVFFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG（配列番号 233）	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSIVHSNGNTYLQWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRLYGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC（配列番号 231）	QVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGYSITGGYLWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYDGTNNY KPSLKDRVTISRDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARYG RVFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG（配列番号 232）

【０１０７】

いくつかの実施形態では、抗体は、以下の表に提供されるように、重鎖可変領域（ＶＨ）もしくは軽鎖可変領域（ＶＬ）配列、またはＶＨ及びＶＬ配列の組み合わせ、またはバリアントを含み得る：

【０１０８】

【表３－１】

抗体 ID	VH 及び VL 配列	VH 配列	VL 配列
VRDN-02500	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 66)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02501	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASHFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 67)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASHFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 3)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１０９】

【表３－２】

VRDN-02502	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGHTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 68)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGHTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 4)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02503	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFHFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 69)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFHFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 5)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１０】

【表３－３】

VRDN-02504	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTHSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 70)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTHSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 6)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02505	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFHSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 71)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFHSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 7)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１１】

【表３－４】

VRDN-02506	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 72)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 8)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 2)
VRDN-02507	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 73)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 9)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 2)

【０１１２】

【表３－５】

VRDN-02508	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 74)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 10)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02509	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAHHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 75)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAHHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 11)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１３】

【表３－６】

VRDN-02510	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 76)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 12)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02511	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDHRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 77)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDHRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 13)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１４】

【表３－７】

VRDN-02512	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTHGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 78)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTHGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 14)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02513	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRHATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 79)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRHATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 15)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１５】

【表３－８】

VRDN-02514	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGHTYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 80)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGHTYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 16)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02515	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGAHYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 81)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGAHYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 17)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１６】

【表３－９】

VRDN-02516	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 82)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 18)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02517	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAHLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 83)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAHLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 19)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１７】

【表３－１０】

VRDN-02518	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARHGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 84)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARHGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 20)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02519	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLHNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 85)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLHNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 21)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１８】

【表３－１１】

VRDN-02520	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGHFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 86)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGHFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 22)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02521	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNHYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 87)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNHYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 23)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１１９】

【表３－１２】

VRDN-02522	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFHYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 88)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFHYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 24)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02523	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYHGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 89)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYHGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 25)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１２０】

【表３－１３】

VRDN-02524	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 90)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 26)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02525	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 91)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 27)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１２１】

【表３－１４】

VRDN-02526	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM HVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 92)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM HVWGQGTTVTVSS (配列番号 28)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DHWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 93)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DHWGQGTTVTVSS (配列番号 29)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１２２】

【表３－１５】

VRDN-02528	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCHASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 94)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCHASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 30)
VRDN-02529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRHSQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 95)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRHSQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 31)

【０１２３】

【表３－１６】

VRDN-02530	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRAHQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 96)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRAHQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 32)
VRDN-02531	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASHSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 97)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASHSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 33)

【０１２４】

【表３－１７】

VRDN-02532	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQHIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 98)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQHIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 34)
VRDN-02533	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSHGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 99)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSHGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 35)

【０１２５】

【表３－１８】

VRDN-02534	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIHSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 100）	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS （配列番号 1）	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIHSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 36）
VRDN-02535	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGHSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 101）	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS （配列番号 1）	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGHSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 37）

【０１２６】

【表３－１９】

VRDN-02536	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSHLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 102)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSHLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 38)
VRDN-02537	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSHHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 103)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSHHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 39)

【０１２７】

【表３－２０】

VRDN-02538	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIHYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 104）	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS （配列番号 1）	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIHYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 40）
VRDN-02539	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 105）	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS （配列番号 1）	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK （配列番号 41）

【０１２８】

【表３－２１】

VRDN-02540	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYHSQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 106)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYHSQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 42)
VRDN-02541	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYAHQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 107)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYAHQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 43)

【０１２９】

【表３－２２】

VRDN-02542	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASHSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 108)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASHSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 44)
VRDN-02543	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQHLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 109)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQHLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 45)

【０１３０】

【表３－２３】

VRDN-02544	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSHSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 110)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSHSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 46)
VRDN-02545	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLHGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 111)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLHGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 47)

【０１３１】

【表３－２４】

VRDN-02546	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHHSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 112)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHHSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 48)
VRDN-02547	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQHSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 113)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQHSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 49)

【０１３２】

【表３－２５】

VRDN-02548	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSHRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 114)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSHRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 50)
VRDN-02549	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSHLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 115)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSHLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 51)

【０１３３】

【表３－２６】

VRDN-02550	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRHPHTFGQGTKVE IK (配列番号 116)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRHPHTFGQGTKVE IK (配列番号 52)
VRDN-02551	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLHHTFGQGTKVE IK (配列番号 117)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLHHTFGQGTKVE IK (配列番号 53)

【０１３４】

【表３－２７】

VRDN-02552	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHHFGQGTKVE IK (配列番号 118)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 1)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHHFGQGTKVE IK (配列番号 54)
VRDN-02553	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 119)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 10)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)

【０１３５】

【表３－２８】

VRDN-02554	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 120)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 12)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)
VRDN-02555	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 121)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 18)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)

【０１３６】

【表３－２９】

VRDN-02556	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 122)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 26)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)
VRDN-02557	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 123)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 27)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)

【０１３７】

【表３－３０】

VRDN-02558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 124)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 55)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02559	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 125)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 56)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１３８】

【表３－３１】

VRDN-02560	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 126)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 57)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02561	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 127)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 58)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１３９】

【表３－３２】

VRDN-02562	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 128)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 59)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02563	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 129)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 60)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１４０】

【表３－３３】

VRDN-02564	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 130)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 61)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02565	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 131)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCHRLGNFYYHM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 62)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)

【０１４１】

【表３－３４】

VRDN-02566	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCHRLGNFYYGHDVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 132)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCHRLGNFYYGHDVWGQGTTVTVSS (配列番号 63)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 2)
VRDN-02567	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYHHDVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 133)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYHHDVWGQGTTVTVSS (配列番号 64)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK (配列番号 2)

【０１４２】

【表３－３５】

VRDN-02568	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 134)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 65)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKYASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 2)
VRDN-02569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 135)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号 55)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)

【０１４３】

【表３－３６】

VRDN-02570	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 136)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFHMHWVRQAPG KGLEWISVIDTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 58)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)
VRDN-02571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 137)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPG KGLEWISVIHTRGATYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGNFYYGH DVWGQGTTVTVSS (配列番号 61)	EIVLTQSPGTLSVSPGERATL SCRASQSIGSSLHWYQQKPGQ APRLLIKHASQSLSGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IK (配列番号 41)

【０１４４】

本明細書で提供されるとおり、重鎖は、抗体の半減期に影響を与えることができる変異を有するものを含む、Ｆｃ領域に連結することができる。Ｆｃ領域の非限定的な変異は、本明細書で提供される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、ＬＣ及びＨＣは、定常領域の有無にかかわらず、本明細書で提供されるＶＨ及びＶＬドメインと組み合わせることができる。定常領域は、本明細書で提供されるように置き換えることができる。ＶＨ及びＶＬ領域を使用して、本明細書で提供する抗体を形成することができる。ＶＨ及びＶＬ配列は、任意のフォーマットであり得、限定するものではないが、ＶＨ領域とＶＬ領域がペプチドリンカーで連結されたｓｃＦｖフォーマットが含まれる。本明細書で提供される様々なペプチドを連結するために使用することができるペプチドリンカーの例としては、（ＧＧＧＧＳ）$_n$（配列番号２１１）；（ＧＧＧＧＡ）$_n$（配列番号２１２）、またはこれらの任意の組み合わせ（式中、各ｎは独立して１～５である）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態

では、可変領域は、ペプチドリンカーで連結していない。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、抗体または抗体断片は、以下の表から選択されるペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ領域及びＶＬ領域のＣＤＲは、以下の表から提供される。

【０１４７】

【表４－１】

種類	配列	ID
VH CDR 1		
	GFTFSSFAMH	配列番号 138
	HFTFSSFAMH	配列番号 139
	GHTFSSFAMH	配列番号 140
	GFHFSSFAMH	配列番号 141
	GFTHSSFAMH	配列番号 142
	GFTFHSFAMH	配列番号 143
	GFTFSHFAMH	配列番号 144
	GFTFSSHAMH	配列番号 145
	GFTFSSFHMH	配列番号 146
	GFTFSSFAHH	配列番号 147
VH CDR2		
	DTRGAT	配列番号 148
	HTRGAT	配列番号 149
	DHRGAT	配列番号 150
	DTHGAT	配列番号 151
	DTRHAT	配列番号 152
	DTRGHT	配列番号 153
	DTRGAH	配列番号 154
VH CDR3		
	ARLGNFYYGMDV	配列番号 155
	HRLGNFYYGMDV	配列番号 156
	AHLGNFYYGMDV	配列番号 157
	ARHGNFYYGMDV	配列番号 158
	ARLHNFYYGMDV	配列番号 159
	ARLGHFYYGMDV	配列番号 160
	ARLGNHYYGMDV	配列番号 161
	ARLGNFHYGMDV	配列番号 162
	ARLGNFYHGMDV	配列番号 163
	ARLGNFYYHMDV	配列番号 164
	ARLGNFYYGHDV	配列番号 165
	ARLGNFYYGMHV	配列番号 166
	ARLGNFYYGMDH	配列番号 167
	HRLGNFYYHMDV	配列番号 168
	HRLGNFYYGHDV	配列番号 169
	ARLGNFYYHHDV	配列番号 170

【０１４８】

【表４－２】

VL CDR1		
	RASQSIGSSLH	配列番号 171
	HASQSIGSSLH	配列番号 172
	RHSQSIGSSLH	配列番号 173
	RAHQSIGSSLH	配列番号 174
	RASHSIGSSLH	配列番号 175
	RASQHIGSSLH	配列番号 176
	RASQSHGSSLH	配列番号 177
	RASQSIHSSLH	配列番号 178
	RASQSIGHSLH	配列番号 179
	RASQSIGSHLH	配列番号 180
	RASQSIGSSHH	配列番号 181
VL CDR2		
	KYASQSLS	配列番号 182
	HYASQSLS	配列番号 183
	KHASQSLS	配列番号 184
	KYHSQSLS	配列番号 185
	KYAHQSLS	配列番号 186
	KYASHSLS	配列番号 187
	KYASQHLS	配列番号 188
	KYASQSHS	配列番号 189
	KYASQSLH	配列番号 190
VL CDR3		
	HQSSRLPHT	配列番号 191
	HHSSRLPHT	配列番号 192
	HQHSRLPHT	配列番号 193
	HQSHRLPHT	配列番号 194
	HQSSHLPHT	配列番号 195
	HQSSRHPHT	配列番号 196
	HQSSRLHHT	配列番号 197
	HQSSRLPHH	配列番号 198

【０１４９】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、抗体または抗体断片は、以下の表に提供される重鎖可変領域及び対応する重鎖可変領域ＣＤＲを含む。

【０１５０】

【表５】

VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
配列番号 1	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 3	配列番号 139	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 4	配列番号 140	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 5	配列番号 141	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 6	配列番号 142	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 7	配列番号 143	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 8	配列番号 144	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 9	配列番号 145	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 10	配列番号 146	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 11	配列番号 147	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 12	配列番号 138	配列番号 149	配列番号 155
配列番号 13	配列番号 138	配列番号 150	配列番号 155
配列番号 14	配列番号 138	配列番号 151	配列番号 155
配列番号 15	配列番号 138	配列番号 152	配列番号 155
配列番号 16	配列番号 138	配列番号 153	配列番号 155
配列番号 17	配列番号 138	配列番号 154	配列番号 155
配列番号 18	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 156
配列番号 19	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 157
配列番号 20	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 158
配列番号 21	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 159
配列番号 22	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 160
配列番号 23	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 161
配列番号 24	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 162
配列番号 25	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 163
配列番号 26	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 164
配列番号 27	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 165
配列番号 28	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 166
配列番号 29	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 167
配列番号 55	配列番号 146	配列番号 148	配列番号 155
配列番号 56	配列番号 146	配列番号 148	配列番号 156
配列番号 57	配列番号 146	配列番号 148	配列番号 164
配列番号 58	配列番号 146	配列番号 148	配列番号 165
配列番号 59	配列番号 138	配列番号 149	配列番号 156
配列番号 60	配列番号 138	配列番号 149	配列番号 164
配列番号 61	配列番号 138	配列番号 149	配列番号 165
配列番号 62	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 168
配列番号 63	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 169
配列番号 64	配列番号 138	配列番号 148	配列番号 170
配列番号 65	配列番号 146	配列番号 149	配列番号 165

【０１５１】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、ここで、抗体または抗体断片は、以下の表に提供される軽鎖可変領域及び対応する軽鎖可変領域ＣＤＲを含む。

【０１５２】

【表６】

VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
配列番号 2	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 30	配列番号 172	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 31	配列番号 173	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 32	配列番号 174	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 33	配列番号 175	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 34	配列番号 176	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 35	配列番号 177	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 36	配列番号 178	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 37	配列番号 179	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 38	配列番号 180	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 39	配列番号 181	配列番号 182	配列番号 191
配列番号 40	配列番号 171	配列番号 183	配列番号 191
配列番号 41	配列番号 171	配列番号 184	配列番号 191
配列番号 42	配列番号 171	配列番号 185	配列番号 191
配列番号 43	配列番号 171	配列番号 186	配列番号 191
配列番号 44	配列番号 171	配列番号 187	配列番号 191
配列番号 45	配列番号 171	配列番号 188	配列番号 191
配列番号 46	配列番号 171	配列番号 189	配列番号 191
配列番号 47	配列番号 171	配列番号 190	配列番号 191
配列番号 48	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 192
配列番号 49	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 193
配列番号 50	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 194
配列番号 51	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 195
配列番号 52	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 196
配列番号 53	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 197
配列番号 54	配列番号 171	配列番号 182	配列番号 198

【０１５３】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４及び６５からなる群から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）配列を含む。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、及び５４からなる群から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）配列を含む。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０

６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、もしくは１３７のアミノ酸配列またはそのバリアントを含む、ＶＨとＶＬのペアを含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号３のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号４のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号７のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号８のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号９のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１０のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１１のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１２のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１５のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１６のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１７のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１８のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１９のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２０のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２１のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２２のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２３のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２４のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２５のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２６のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２７のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２８のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２９のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３０のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列

及び配列番号３３のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３４のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３５のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３６のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３７のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３８のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号３９のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４０のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４３のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４４のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４５のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４６のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４７のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４８のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号４９のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号５０のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号５１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号５２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号５３のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１のＶＨ配列及び配列番号５４のＶＬ配列を含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１０のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１２のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１８のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２６のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号２７のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５５のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５６のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５７のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５８のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５９のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６０のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６１のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６２のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６３のＶＨ配列及び配列番号２のＶ

Ｌ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６４のＶＨ配列及び配列番号２のＶＬ配列を含む。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６５のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５５のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号５８のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号６１のＶＨ配列及び配列番号４１のＶＬ配列を含む。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、及び１７０からなる群から選択されるＶＨ相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、及び１９８からなる群から選択されるＶＬＣＤＲ配列を含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域であって、ＨＣＤＲ１配列が、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、もしくは１４７のアミノ酸配列、ＨＣＤＲ２が、配列番号１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、もしくは１５４のアミノ酸配列、ＨＣＤＲ３配列が、配列番号１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、もしくは１７０のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、重鎖可変領域を含む。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域であって、ＬＣＤＲ１配列が、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、もしくは１８１のアミノ酸配列、ＬＣＤＲ２配列が、配列番号１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、もしくは１９０のアミノ酸配列、ＬＣＤＲ３配列が、配列番号１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、もしくは１９８のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、軽鎖可変領域を含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３９のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４０のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４１のＣＤＲ１、配列番

号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４２のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４３のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４４のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、６１、もしくは６５に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含む、ＶＨペプチドを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４５のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４７のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１５０のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１５１のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１５２のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１５３のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１５４のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５６のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配

列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５７のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５８のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５９のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６０のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６１のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６２のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６３のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６４のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６６のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６７のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６８のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６９のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１７０のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１

、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７２のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７３のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７４のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７５のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７６のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７７のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７８のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７９のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１８０のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１８１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８３のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８５のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８６のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８７のＣＤＲ２、及び配列番号１

９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８８のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８９のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１９０のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９２のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９３のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９４のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９５のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９６のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９７のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９８のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５６のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６４のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖

可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５６のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６４のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１５６のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１６４のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８２のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１５５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１４６のＣＤＲ１、配列番号１４８のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗体結合断片は、配列番号１３８のＣＤＲ１、配列番号１４９のＣＤＲ２、及び配列番号１６５のＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１７１のＣＤＲ１、配列番号１８４のＣＤＲ２、及び配列番号１９１のＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６２、６３、もしくは６４に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含む、ＶＬペプチドを含む。

【０１７５】
いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１～６５の配列に対して、少なくとも少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％相同性である配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号６６～１３７の配列に対して、少なくとも少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％相同性である配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３８～１９８の配列に対して、少なくとも少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％相同性である配列を含む。

【０１７６】
これらの特定の組み合わせに加えて、V_Hペプチド及びV_Lペプチドのいずれかを、互いに組み合わせることができる。

【０１７７】
これらの特定の組み合わせに加えて、ＨＣペプチド及びＬＣペプチドのいずれかを、互いに組み合わせることができる。

【０１７８】
いくつかの実施形態では、抗体は、ＡＴＣＣクローンＰＴＡ－７４４４の配列、または抗原結合断片を含む。ＡＴＣＣクローンＰＴＡ－７４４４により産生される抗体の配列は、参照により本明細書に援用され、その抗原結合断片を含む。

【０１７９】
さらに、本明細書で提供するとおり、抗体は、抗体が、異なるタンパク質を、または、異なるエピトープにおいて同じタンパク質を標的にする、多重結合領域を有するという点で、多重特異性抗体であることができる。いくつかの実施形態では、抗体は二重特異性抗体である。

【０１８０】
本明細書で提供されるとおり、本明細書に記載される異なるペプチド（V_HまたはV_L）は、ペプチドリンカーで連結されてもよいし、ペプチドリンカーで連結されずに、代わりに連続した配列であってもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、次の配列：$(GGGGS)_n$（配列番号２１１）；$(GGGGA)_n$（配列番号２１２）、またはこれらの任意の組み合わせ（式中、各ｎは独立して１～５である）を含む。連結されたペプチドフォーマットは、V_H-Z-V_LまたはV_L-Z-V_Hの式（式中、Ｚはペプチドリンカーである）によって表すことができる。いくつかの実施形態では、Ｚは、$(GGGGS)_n$（配列番号２１１）；$(GGGGA)_n$（配列番号２１２）、またはこれらの任意の組み合わせ（式中、各ｎは独立して１～５である）である。

【０１８１】
本明細書で提供されるとおり、抗体またはその抗原結合断片は、配列のバリアントであることができる。

【０１８２】
抗体の他の例としては、それぞれの全体が参照により本明細書に援用されている、ＵＳ２０１６００９６８９４Ａ１、ＥＰ１３９９４８３Ｂ１、ＥＰ２１９４０６７Ｂ１、ＵＳ２００４０２０２６５１Ａ１、ＵＳ２０１１０２２９９３３Ａ１、ＵＳ８１３７９３３Ｂ２、ＵＳ８９５１７９０Ｂ２、ＵＳ２０１９０２７０８２０Ａ１、ＵＳ７５７２８９７Ｂ２、ＵＳ２００９０２７５１２６Ａ１、ＥＰ１９５９０１４Ｂ１、ＵＳ２００８００１４２０３Ａ１、ＵＳ２００８０２２６６３５Ａ１、ＵＳ２０１２００７６７７８Ａ１、ＵＳ２０１９０１５３０７１Ａ１、ＷＯ２０１１１６１１９Ａ１、ＵＳ１０６１１８２５Ｂ２、ＵＳ２０１２０２３７５０７Ａ１、ＥＰ２６８１２４０Ｂ１、ＵＳ９９８２０３６Ｂ２、ＵＳ２０１８０３１２５７３Ａ１、ＥＰ２６８１２３９Ｂ１、ＵＳ２０１６０１５１４８７Ａ１、ＵＳ２０１９０２２５６９６Ａ１、ＷＯ２０１７０１１７７３Ａ２、ＵＳ２０２０００２３０７６Ａ１、ＵＳ２０１９０１５３４７１Ａ１、ＵＳ２０１９０１９４７

１３Ａ１、ＷＯ２０２０００６４８６Ａ１、ＵＳ２００８０１１２８８８Ａ１、ＵＳ２０１５０１６８４２４Ａ１、ＥＰ２０３２９８９Ｂ２、ＵＳ９０４５５３６Ｂ２に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。抗体の他の例としては、そのそれぞれの全体が参照により本明細書に援用されている、ＵＳ８１５３１２１Ｂ２、ＥＰ１４６９８７９Ｂ１、ＷＯ２０１６０６４７１６Ａ１、ＵＳ２０１９０２７０８２０Ａ１、ＵＳ２０１８０２８０５２７Ａ１、ＵＳ２０１９０２２５６９６Ａ１、ＵＳ７９９８６８１Ｂ２、ＵＳ２００４０２０２６５１Ａ１、ＵＳ２００５０１３６０６３Ａ１、ＵＳ２００９０２８５８２４Ａ１、ＵＳ２０１５０２７４８２９Ａ１、ＥＰ２３２２５５０Ｂ１、ＵＳ２００６０２８６１０３Ａ１、ＵＳ２００７００７１６７５Ａ１、ＵＳ２０１０００４７２３９Ａ１、ＵＳ２０１３０００４４１６Ａ１、ＵＳ２００８０１１２８８８Ａ１、ＵＳ２０１５０１６８４２４Ａ１、ＵＳ２０１００１４３３４０Ａ１、ＵＳ２０１１００１４１１７Ａ１、ＵＳ２０１００２６０６６８Ａ１、ＵＳ２０１０００７４９００Ａ１、ＵＳ２０１５００１７１６８Ａ１、ＵＳ２０１１００４４９８０Ａ１、ＵＳ２０１３０３３０３２３Ａ１、ＵＳ２０１２０２６３７２２Ａ１、ＵＳ２０１２０２０１７４６Ａ１、ＵＳ１０５１９２４５Ｂ２、ＵＳ２０１８０２４３４３２Ａ１、ＵＳ２０１７０２１８０９１Ａ１、ＵＳ２０２００１１５４６０Ａ１、ＵＳ２０１００１０４６４５Ａ１、ＵＳ２０１２００６５３８０Ａ１、ＥＰ２９７０４３３Ｂ１、ＵＳ２０１６０２８９３４１Ａ１、ＵＳ２０１６０２８９３４３Ａ１、ＵＳ２０１９０２９３６５６Ａ１に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８３】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、または本明細書で提供する他のタンパク質の、医薬または滅菌組成物を調製するために、抗体もしくはその抗原結合断片、または、本明細書で提供する他のタンパク質を、薬学的に許容される担体または賦形剤と混合する。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８４）を参照されたい。

【０１８４】

治療及び診断剤の製剤は、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、または懸濁液の形態の、許容される担体、賦形剤、または安定剤と混合することにより調製することができる（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００）Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ａｖｉｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｗｅｉｎｅｒ ａｎｄ Ｋｏｔｋｏｓｋｉｅ（２０００）Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹを参照されたい）。いくつかの実施形態実施形態では、抗体を、酢酸ナトリウム溶液（ｐＨ５～６）中に適切な濃度で希釈し、張性のためにＮａＣｌまたはスクロースを添加する。ポリソルベート２０またはポリソルベート８０などの追加の剤を添加し、安定性を向上させることができる。

【０１８５】

単独で、または、別の剤と組み合わせて投与される、抗体組成物の毒性及び治療効果は、例えば、ＬＤ５０（集団の５０％に対して致死性の用量）、及びＥＤ５０（集団の５０％で治療上有効な用量）を測定するための、細胞培養液または実験動物における、標準的な薬学的操作により測定することができる。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数（ＬＤ５０／ＥＤ５０）である。特定の態様では、高い治療指数を示す抗体が望ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物研究から入手したデータを、ヒトで使用するための広範な用量を製剤化するのに使用することができる。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性がほとんどないか、全くない状態で、ＥＤ５０を含む血中濃度の範囲内にある。用いる剤形、及び投与経路に応じて、用量はこの範囲内で変動し得る。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物を、医師用添付文書集２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖｅｍｂｅｒ　１，２００２））に従い対象に投与する。

【０１８７】

投与方法は様々であることができる。好適な投与経路としては、経口、直腸、経粘膜、腸、非経口；筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接心室内、静脈内、腹腔内、経鼻、眼内、吸引、吸入、局所、皮膚、経皮、または動脈内が挙げられる。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、注射などの侵襲的経路により投与することができる。いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片、もしくはその医薬組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、動脈内、関節内（例えば、関節炎の関節に）投与される、または、吸引、エアロゾル送達により投与される。非侵襲的経路による（例えば、経口：例えば、丸薬、カプセル、または錠剤内での）投与もまた、本実施形態の範囲内である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、目、目の前眼房、目の硝子体眼房、脈絡膜上空間、または眼窩後腔に直接投与することができる。いくつかの実施形態では、目、目の前眼房、目の硝子体眼房、脈絡膜上空間、または眼窩後腔への投与は、注射による。いくつかの実施形態では、注射は、硝子体内注射、眼窩内注射、眼窩後注射、脈絡膜上注射、または腔内注射である。いくつかの実施形態では、注射は硝子体内注射である。いくつかの実施形態では、注射は眼窩内注射である。いくつかの実施形態では、注射は眼窩後注射である。いくつかの実施形態では、注射は上脈絡膜注射である。いくつかの実施形態では、注射は腔内注射である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、限定されるものではないが、甲状腺眼疾患を治療するために使用される任意の治療薬などの少なくとも１種の追加の治療剤と組み合わせて投与される。例えば、いくつかの実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、限定されるものではないが、甲状腺眼疾患、または、甲状腺眼疾患と関連する病状を治療するために使用される治療剤などの少なくとも１種の追加の治療剤と組み合わせて投与される。そのような治療薬及び治療剤の例としては、抗甲状腺投薬、糖尿病投薬、βブロッカー、プロピルチオウラシル、メチマゾール、プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、コルチコステロイド、メトホルミン、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、ＤＰＰ－４阻害剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＳＧＬＴ２阻害剤、レギュラーインスリン、インスリンアスパルト、インスリングルリジン、インスリンリスプロ、インスリンイソフェン、インスリンデグルデク、インスリンデテミル、インスリングラルギン、アカルボース、ミグリトール、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、トモロール、眼科領域溶液、シタグリプチン、サクサグリプチン、リナグリ

プチン、アログリプチン、デュラグルチド、エキセナチド、セマグルチド、リラグルチド、リキシセナチド、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、またはこれらのいずれかの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９１】

組成物は、当該技術分野において既知の医療デバイスを用いて投与することができる。例えば、本発明の医薬組成物を、例えば、予充填シリンジまたは自動注射器を含む、皮下注射針を用いる注射により投与することができる。

【０１９２】

医薬組成物は、米国特許第６，６２０，１３５号；同第６，０９６，００２号；同第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号、または同第４，５９６，５５６号に開示されているデバイスなどの、無針皮下注射デバイスを用いて投与することも可能である。

【０１９３】

医薬組成物は、輸液により投与することもまた可能である。医薬組成物を投与する、周知のインプラント及びモジュール形態の例としては、制御した速度にて薬剤を分配するための、埋込み型マイクロ輸液ポンプについて開示している、米国特許第４，４８７，６０３号；正確な輸液速度にて薬剤を送達するための薬剤輸液ポンプについて開示している、同第４，４４７，２３３号；連続薬剤送達のための、流れ変更可能な埋込み型輸液装置について開示している、同第４，４４７，２２４号；複数のチャンバ区画を有する浸透性ドラッグデリバリーシステムについて開示している、同第４，４３９，１９６号が挙げられる。多くの他のそのようなインプラント、デリバリーシステム及びモジュールが、当業者に周知である。

【０１９４】

あるいは、例えば、抗体を、多くの場合デポー、または持続放出性製剤で、関節炎の関節に、または、免疫病理により同定された病原体誘発性病変に直接注射することで、抗体を全身にではなく局所に投与することができる。さらに、抗体を、例えば、関節炎の関節、または、免疫病理により同定された病原体誘発性病変を標的とする、組織特異的抗体でコーティングしたリポソーム内で、標的化薬物送達システムで投与することができる。リポソームは、患部組織を標的とし、患部組織により選択的に取り込まれる。

【０１９５】

投与レジメンは、治療用抗体の血清または組織代謝率、症状の度合い、治療用抗体の免疫原性、及び、生物学的マトリックス内での標的細胞の接近可能性を含む複数の因子に応じて変化する。好ましくは、投与レジメンは、望ましくない副作用を同時に最小限に抑えながら、標的病状において改善をもたらすのに十分な治療用抗体を送達する。したがって、送達される生物学的剤の量は、部分的には、特定の治療用抗体、及び、治療されている病状の重症度に応じて変化する。適切な用量の治療用抗体を選択する手引きは、入手可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（ｅｄ．）（１９９１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｃｈ（ｅｄ．）（１９９３）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｅｒｔ，ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙ

ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２）を参照されたい）。

【０１９６】

適切な用量の決定は、例えば、当該技術分野において、治療に影響を及ぼすことが知られている、または疑われるパラメーターまたは因子を用いて、臨床医によりなされる。一般に、用量は、最適用量をいくばくか下回る量で開始し、その後、任意の負の副作用と比較して、所望の、または最適化効果が達成されるまで、少量ずつ増加する。重要な診断指標としては、例えば、炎症の症状の指標、または、産生される炎症性サイトカインの量が挙げられる。一般に、使用される生物学的剤は、治療の標的とされる動物と同じ種に由来することが望ましく、これにより、試薬に対する任意の免疫応答を最小限に抑える。ヒト対象の場合、例えば、キメラ、ヒト化、及び完全ヒト抗体が、望ましい可能性がある。

【０１９７】

抗体またはその抗原結合断片は、連続輸液により、または、例えば、１週間に１～７回、１週間に１回、２週間に１回、１ヶ月に１回、２ヶ月に１回、３ヶ月に１回、半年に１回、１年に１回などで投与される用量により提供することができる。用量は、例えば、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、直腸、筋肉内、脳内、脊髄内で、または、吸入により提供される。いくつかの実施形態では、抗体は、３週間ごと、４週間ごと、５週間ごと、６週間ごと、７週間ごと、または８週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は４週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は５週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は７週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は６週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は８週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも２１～５２週間、またはそれ以上投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも２１週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも２４週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも３２週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも３６週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも４０週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は少なくとも４２週間、そのようなスケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は２回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は３回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は４回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は５回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は６回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は７回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は８回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は９回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１０回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１１回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１２回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１３回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１４回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１５回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１６回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１７回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１８回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１９回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。いくつかの実施形態では、抗体は２０回（例えば、輸液または連続注射で）投与される。抗体が２回以上投与される場合、抗体は、本明細書で提供するスケジュールなどのスケジュールに従って投与することができる。

【０１９８】
総週用量は、本明細書で提供するとおりであることができる。いくつかの実施形態では、総週用量は、少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重、より一般的には、少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、０．５μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、またはそれ以上である（例えば、Ｙａｎｇ，ｅｔ　ａｌ．（２００３）　Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：４２７－４３４；Ｈｅｒｏｌｄ，ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４６：１６９２－１６９８；Ｌｉｕ，ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈ．６７：４５１－４５６；Ｐｏｒｔｉｅｌｊｉ，ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：１３３－１４４を参照されたい）。用量は、対象の血清中で、抗体の所定の目標濃度、例えば、０．１、０．３、１、３、１０、３０、１００、３００μｇ／ｍＬを達成するように提供することもまた可能である。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、抗体は、対象において、投与の少なくとも１、２、または３週間後に、少なくとも、または、約１０μｇ／ｍＬ、または２０μｇ／ｍＬ、５０μｇ／ｍＬ、７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、または１０５μｇ／ｍＬの血清濃度を有する。
【０２００】
いくつかの実施形態では、２０ｍｇ／ｋｇ・ＩＶの用量が投与される。いくつかの実施形態では、用量を使用して、約５週間後に、１３３ｕｇ／ｍＬのＣｍｉｎをもたらす。いくつかの実施形態では、６週間後に１０２ｕｇ／ｍＬのＣｍｉｎをもたらす抗体の用量が投与される。いくつかの実施形態では、抗体の用量は、負荷投与量が１０ｍｇ／ｍｇであり、後続の用量が負荷投与量以下となるものなど、本明細書で提供されるとおりである。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供されるとおり、少なくとも、または約、１００ｕｇ／ｍＬのＣｍｉｎを達成する用量で投与される。
【０２０１】
本明細書で使用する場合、「阻害する」または「治療する」または「治療」は、障害と関連する症状の進行を遅らせること、及び／または、そのような障害の症状の深刻度を低下させることを含む。これらの用語は、既存の、制御されていない、または望ましくない症状を軽減すること、さらなる症状を予防すること、及び、そのような症状の根底にある原因を予防することをさらに含む。したがって、これらの用語は、障害、疾患、もしくは症状を有する、または、そのような障害、疾患、もしくは症状が進行する可能性がある脊椎動物対象において、有益な結果がもたらされたことを表す。
【０２０２】
本明細書で使用する場合、「治療に有効な量」、「治療的有効用量」、及び「有効量」という用語は、単独で、または、追加の治療剤と共に、細胞、組織、または対象に投与されたときに、疾患もしくは病状の１つ以上の症状の、または、そのような疾患もしくは病状の進行の、測定可能な改善を引き起こすのに効果的な、抗体またはその抗原結合断片の量を意味する。治療的有効用量とは、さらに、症状の少なくとも部分的な軽減、例えば、関連する医学的状態の治療、治癒、予防、もしくは軽減、または、そのような状態の治療、治癒、予防、もしくは軽減の速度の増加をもたらすのに十分な、結合化合物の量を意味する。単独で投与される個別の活性成分に適用される場合、治療的有効用量とは、その成分のみを指す。組み合わせに対して適用される場合、治療的有効用量とは、組み合わせが連続、または同時のいずれかにかかわらず、治療効果をもたらす、有効成分の組み合わせた量を指す。有効量の治療剤は、少なくとも１０％；通常、少なくとも２０％；好ましくは少なくとも約３０％；より好ましくは少なくとも４０％、及び最も好ましくは少なくとも５０％の、診断指標またはパラメーターの改善をもたらす。有効量は、主観的な指標を

用いて疾患の重症度を調査する場合における、主観的な指標の改善もまたもたらすことができる。いくつかの実施形態では、量は、本明細書で提供する病状を治療または軽減するために使用可能な量である場合、治療に有効な量である。

【０２０３】

全体で使用される「対象」という用語は、哺乳類（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、及び、例えばヒトを含む動物などの、任意の生体を含む。対象は、患者と呼ぶこともまた可能である。いくつかの実施形態では、対象は、必要とする対象である。「必要とする」対象とは、治療の必要がある病状に対して治療を必要とすると特定され、そのような病状の治療を、特定の目的で治療される対象を意味する。病状は例えば、本明細書に記載する病状のいずれかであることができる。

【０２０４】

一方で、単離抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質、または、本明細書に記載する他のタンパク質のエピトープに結合し、インビトロ及び／またはインビボでのＩＧＦ－１Ｒ阻害または治療活性を示し、ＩＧＦ－１Ｒ機能を阻害することが可能な抗体またはその抗原結合断片は、ヒト及び動物の両方における、ＩＧＦ－１Ｒ関連病状を治療するための治療剤として好適である。これらの病状としては、甲状腺眼疾患が挙げられる。したがって、そのような病状の治療方法であって、当該方法が、抗体またはその抗原結合断片を、そのような病状を有する対象に投与することを含む、上記方法もまた提供される。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、方法は、治療的または予防的有効量の、本明細書に記載する抗体の、１種以上のモノクローナル抗体または抗原結合断片を、影響を受けやすい対象、または、ＩＧＦ－１Ｒが知られている、もしくは、観察される病状の原因であることが疑われる病状を示す対象に投与することを含む。ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、及びＦ（ａｂ’）２断片を含むがこれらに限定されない、任意の活性形態の抗体、ならびに、本明細書で提供する他の形態の抗体を投与することができる。

【０２０６】

本明細書で使用する場合、ＩＧＦ－１Ｒ関連病状とは、ＩＧＦ－１Ｒの調節により引き起こされる状態を指す。これらの状態としては、甲状腺眼疾患、及び、本明細書で提供される他の状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、使用する抗体は、レシピエント種と適合性があるため、ＭＡｂに対する免疫応答は、許容されないほど短い循環半減期をもたらさない、または、対象において、ＭＡｂに対する免疫応答を誘発しない。

【０２０８】

個体の治療は、治療上の有効量の、本明細書に記載する抗体を投与することを含んでよい。抗体は、本明細書で提供するものなどのキットで提供することができる。抗体は単独で、または、本明細書で提供するものなどの、別の治療剤、鎮痛剤、もしくは診断剤と混合して使用または投与することができる。患者に、ＩＧＦ－１Ｒに結合可能な抗体もしくはその断片、または、レシピエント患者における病状であるＩＧＦ－１Ｒに対して防御可能な抗体を提供する場合、投与される剤の用量は、患者の年齢、体重、身長、性別、全身状態、以前の病歴などの因子に応じて変化する。

【０２０９】

ＩＧＦ－１Ｒ活性と関連する病状を治療可能な、または、ＩＧＦ－１Ｒ関連病状を治療するために使用可能な抗体は、ＩＧＦ－１Ｒ関連症状または病状における低減、回復、または軽減に影響を及ぼすのに十分な量で、対象に提供することができる。このような病状として、甲状腺眼疾患などが挙げられる。

【０２１０】

したがって、いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒ媒介性障害を患う対象の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書で提供する抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、障害は甲状

腺眼疾患である。本明細書で提供されるとおり、抗体またはその抗原結合断片は、他の治療剤と共に投与することができる。これらは同時に、または連続して投与することができる。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して甲状腺眼疾患を治療することができる。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の重症度、またはその症状を治療または軽減することができる。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象において、目における眼球突出を軽減する方法または使用を提供する。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書で提供するものとは異なる抗体で、以前に治療されている対象である。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、方法または使用は、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を有する、または、有することが疑われている対象における、臨床活動性スコア（ＣＡＳ）に提供される。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、方法または使用は、ａ）眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させる、及び、ｂ）臨床活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させるために提供される。

【０２１６】

本明細書で使用する場合、臨床活動性スコア（ＣＡＳ）という用語は、表２に記載し採点する手順を意味する。この手順に従うと、下表で説明されるパラメーターのそれぞれが存在すると、１ポイントが与えられる。ポイント全ての合計が臨床活動性を画定し、ＣＡＳを提供し、ここで、０または１は不活動性の疾患を構成し、７は深刻な活動性眼病を構成している。

【０２１７】

【表７】

表２

臨床活動性スコアを計算するためのパラメーター

項目番号	パラメーター
１	自然発生的な眼球後部の痛み
２	目を動かそうとするときの痛み（上、横から横、及び下を凝視；場合によっては「凝視誘発性眼窩疼痛」と呼ばれる）
３	眼瞼の腫れ
４	眼瞼の紅斑（赤み）
５	結膜の赤み
６	結膜浮腫（結膜の腫れ／浮腫）
７	カルンクルまたはヒダの腫れ

【０２１８】

表２に示すように、ＣＡＳは、７つの構成要素：自然発生的な眼球後部の痛み、目を動かそうとするときの痛み（上、横から横、及び下を凝視；場合によっては「凝視誘発性眼窩疼痛」と呼ばれる）、結膜の赤み、眼瞼の赤み、カルンクル／ヒダの腫れ、ならびに、眼瞼の腫れからなる。各構成要素は、存在する（１ポイント）または存在しない（０ポイント）で採点される。各有効性評価におけるスコアは、存在する項目全ての合計であり、

０～７の範囲を与え、０または１は不活動性疾患を、７は深刻な活動性眼病を構成する。２ポイントを超える変化は、臨床的に有意であるとみなされる。

【０２１９】

自然発生的な眼窩の痛みである項目１は、眼球、または眼球の後ろに痛みがある、または、圧迫を感じる、とすることができる。この痛みは、眼窩組織の体積が、細胞外基質の過剰な合成、液体貯留、ならびに、細胞湿潤及び膨張により増加する際に、眼窩内圧の上昇により引き起こされる可能性がある。凝視誘発性眼窩疼痛の項目２は、上、下、または横を見る、または見ようとする際の、眼内の痛み、即ち、上方、下方もしくは水平の目の動きに伴う、または、目を移動させようとする際の痛みとすることができる。この種の痛みは、特に、上を凝視しようとする際に、炎症した筋肉（複数可）の伸びによって生じる可能性がある。「引き延ばされるような痛み」は、眼窩内圧の増加の徴候であると予測されるため、眼球を指で押すことによって引き起こされない可能性がある。どちらの種類の痛みも、抗炎症治療の後に軽減しない可能性がある。したがって、これらの痛みは、眼窩における自己免疫性炎症と直接関係し、故に、ＴＡＯ活性の評価に有用であると考えられる。

【０２２０】

ＴＡＯの腫れは、表１の項目６にある結膜浮腫（結膜の浮腫）、ならびに、カルンクル及び／または結膜半月ヒダの腫れとして見られる。共に、ＴＡＯ活性の徴候である。腫れた眼瞼は、浮腫、眼窩隔膜を介する脂肪の脱出、または線維の退化により引き起こされることができる。腫れに加えて、活性ＴＡＯを示す他の症状としては、結膜、眼瞼、カルンクル、及び／または結膜半月ヒダの、赤み及び／または痛みが挙げられる。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、治療される対象は、少なくとも２ｍｍ減少する眼球突出を有する。いくつかの実施形態では、治療される対象は、少なくとも３ｍｍ減少する眼球突出を有する。いくつかの実施形態では、治療される対象は、少なくとも４ｍｍ減少する眼球突出を有する。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、治療された対象においては、対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が少なくとも２ポイント低下する。いくつかの実施形態では、対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）は、（１）まで低下する。いくつかの実施形態では、対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）は、ゼロ（０）まで低下する。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、対象における甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の治療方法、またはＴＡＯの重症度の低下方法であって、上記抗体による治療が、（ｉ）目における眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させ；（ｉｉ）他方（即ち、他眼）における２ｍｍ以上の悪化を伴わず；かつ（ｉｉｉ）上記対象におけるＣＡＳを、（１）またはゼロ（０）まで低下させる、上記方法を提供する。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ、グレーブス眼病／グレーブス眼症とも呼ばれる）を患う対象における生活の質の改善方法を提供する。いくつかの実施形態では、生活の質は、グレーブス眼病の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）調査、または、その目視機能化もしくは外観サブスケールのいずれかにより測定される。いくつかの実施形態では、治療は、ＧＯ－ＱｏＬにおいて８ポイント以上の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、ＧＯ－ＱｏＬの機能化サブスケールの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、ＧＯ－ＱｏＬの外観サブスケールの改善をもたらす。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における複視の治療方法、またはＴＡＯの重症度の低下方法を提供する。いくつかの実施形態では、複視は定常性複視である。いくつかの実施形態では、複視は非定常性複視である。いくつかの実施形態では、複視は断続性複視である。いくつかの実施形態では、複視の重症度の改善または

軽減は、抗体投与を中断した後、少なくとも２０週間持続する。いくつかの実施形態では、複視の重症度の改善または軽減は、抗体投与を中断した後、少なくとも５０週間持続する。

【０２２６】

疾患の重症度は、以下の非限定的な実施形態で測定することができる。例えば、眼瞼の開口部に関して、眼瞼縁どうしの距離は、第１眼位、リラックスした座位で、及び離れた固視で見ている患者で測定される（ｍｍで）。眼瞼の腫れに関しては、指標／評価は、「存在しない／不確定」、「適度」、または「深刻」のいずれかである。眼瞼の赤みは、存在しないか、または存在するかのいずれかである。結膜の赤みは、存在しないか、または存在するかのいずれかである。いくつかの実施形態では、結膜浮腫は、存在しないか、または存在するかのいずれかである。いくつかの実施形態では、カルンクルまたはヒダの炎症は、存在しないか、または存在するかのいずれかである。眼球突出は、個別の患者に対して、同じヘルテル眼球突出計、及び、同じ眼角距離を用い、ミリメートル単位で測定される。自覚的な複視は、０～３で採点される（０＝複視なし；１＝断続的、即ち、疲れたとき、または最初に起床するときの、凝視の第１眼位における複視；２＝不定、即ち、極度の凝視における複視；３＝一定、即ち、第１眼位または読書眼位における連続した複視）。眼筋の浸潤に関して、ひき運動は角度で測定される。角膜浸潤は、存在しない／斑点状、または角膜症／潰瘍のいずれかである。視神経の浸潤、即ち、最も強制された視力、色覚、視神経乳頭、相対的な求心性瞳孔障害に関して、病状は、存在しないか、または存在するかのいずれかである。加えて、視神経の圧迫が疑われる場合、視野を確認する。いくつかの実施形態では、患者は、以下の重症度分類に従って分類することができる。例えば、視野を脅かす甲状腺眼疾患：甲状腺機能不全による視神経症（ＤＯＮ）、及び／または角膜破損。このカテゴリーは、即座の介入を認めている。適度～深刻な甲状腺眼疾患：眼疾患が日常生活に十分な影響を及ぼすため、免疫抑制（活性である場合）、または外科的介入（不活性である場合）のリスクを正当化する、視野を脅かす疾患を有しない患者。適度～深刻な甲状腺眼疾患を患う患者は通常、以下のうちのいずれか１つを有する：２ｍｍ以上の眼瞼の収縮、適度または深刻な軟組織の浸潤、人種及び性別に対して普通以上の、３ｍｍ以上の眼球突出、不定または一定の複視。軽度の甲状腺眼疾患：甲状腺眼疾患の特徴が、免疫抑制または外科治療を正当化するには不十分な程度の、日常生活への微小な影響のみを有する患者。この患者は通常、以下のうちの１つ以上のみを有する：わずかな眼瞼の収縮（２ｍｍ未満）、軽度の軟組織浸潤、人種及び性別に対して普通以上の、３ｍｍ未満の眼球突出、一過性の複視または複視がないこと、ならびに、潤滑剤に応答する角膜露出。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、患者は、グレーブス眼病の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）スコアにより特徴付けることができる。眼球突出（または眼球突出）及びＣＡＳに加えて、生活の質は、ＧＯの生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）アンケートを用いてもまた、調査される。このアンケートは、本明細書で開示する方法による治療の後の、改善された生活の質を測定するように設計されている。いくつかの実施形態では、アンケートは、糖質コルチコイドを用いる治療と比較して、本明細書で開示する方法に従い、抗体、またはその抗原結合断片で治療された後に、副作用が減少、または喪失していることを測定することができる。ＧＯ－ＱｏＬは、２つのサブセットに分けられ、（ｉ）自身の毎日の身体活動（この活動が、視覚機能に関係するため）、及び（ｉｉ）心理社会的機能において、対象により、ＴＥＤの知覚される効果を評価するために使用される、１６項目の自己管理されるアンケートである。生活の質は、ＧＯ　ＱｏＬアンケートを用いて調査される。ＧＯ－ＱｏＬアンケート［Ｃ．Ｂ．Ｔｅｒｗｅｅ　ｅｔ　ａｌ，１９９８］は、治療期間中の１日目、ならびに６、１２、及び２４週目（またはＰＷ）、ならびに、追跡期間中の７及び１２ヶ月目（またはＰＷ）に完了される。ＧＯ－ＱｏＬは、２つの自己評価サブスケール；一方は、毎日の活動における視覚機能の影響のカバー、他方は、自分で知覚する外観への影響の調査に分けられる、１６項目の自己管理アンケートである。視覚機能のサブスケールは、車の

運転、屋外の散歩、読書、テレビの視聴などの活動をカバーする。外観のサブスケールは、対象に、眼病が対象の外見を変えたか否か；他人に、対象に対してネガティブな反応を引き起こしたか否か；社会的孤立を引き起こしたな否か；及び、対象に、自身の外見を隠させるようにしたか否かなどの質問を問いかける。各サブスケールは、「はい（非常にそう思う）」、「はい（わずかに）、または「いいえ（全く当てはまらない）」で答える８個の質問を有する。各はそれぞれ０～２で採点され、次いで、そのままの全スコアが、０～１００スケールに機械的に変換され、ここで、０は生活の質における最も負の影響を表し、１００は影響がないことを表す。０～１００スケールにおいて、８ポイント以上の変化は、臨床的に有意であることが示されている。組み合わせたスコアは、両方のサブスケールからのそのままのスコアを利用し、再び、これらを単独の０～１００スケールに変換する。アンケートは、２つの自己評価サブスケールを有する。各サブスケールは、（ｉ）「はい（非常にそう思う）」、（ｉｉ）「はい（わずかに）、または（ｉｉｉ）「いいえ（全く当てはまらない）」で答える８個の質問を有する。各はそれぞれ０～２で採点され、次いで、そのままの全スコアが、０～１００スケールに機械的に変換され、ここで、０は生活の質における最も負の影響を表し、１００は影響がないことを表す。０～１００スケールにおいて、８ポイントを超える変化は臨床的に有意であるとみなされる。組み合わせたスコアは、両方のサブスケールからのそのままのスコアを利用し、再び、これらを単独の０～１００スケールに変換する。

【０２２８】

患者は、複視のゴーマン等級付けの有無で評価することもできる。主観的な複視のゴーマン評価は、４つのカテゴリー：複視なし（存在しない）、患者が疲れた、または起床するときの複視（断続的）、極度の凝視の際の複視（不定）、及び、第１眼位または読書位置での連続した複視（一定）を含む。患者は、自身が経験している複視の等級に従い採点される。１等級以上の改善は、臨床的に有意であるとみなされる。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、方法は、本明細書で提供するものなどの抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、第１用量として、約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、第１用量として、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、後続用量として、約５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は次の量：第１用量として約１０ｍｇ／ｋｇの抗体；及び、後続用量で約２０ｍｇ／ｋｇの抗体で投与される。いくつかの実施形態では、後続用量は、少なくとも２１週間の間、３週間ごとに投与される。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供するものなどの医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ＴＡＯの治療のための、１種以上の薬学的に活性な化合物をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コルチコステロイド；リツキシマブもしくは他の抗ＣＤ２０抗体；トシリズマブもしくは他の抗ＩＬ－６抗体；または、セレン、インフリキシマブ、もしくは他の抗ＴＮＦα抗体、もしくは甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）阻害剤をさらに含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法は、ＩＧＦ－ＩＲに特異的に結合し、ＩＧＦ－ＩＲを阻害する抗体、またはその抗原結合断片を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供するとおりである。

【０２３２】

本明細書に記載する実施形態を実施するのに有用なキットもまた提供する。本キットは、上述した抗体を含有する、または当該抗体と共にパッケージ化される第１の容器を含む。キットは、実施形態を実施するために必要な、または便利な関連溶液を含む、または、関連溶液にパッケージ化される、別の容器もまた含んでよい。容器は、ガラス、プラスチック、またはホイル製であることができ、バイアル瓶、ボトル、パウチ、チューブ、バッ

グなどであることができる。キットは、第１の容器手段に含有される試薬の量などの、実施形態を実施するための手順または分析情報などの、書面情報もまた含有することができる。容器は、書面情報と共に、別の容器装置、例えば箱またはバッグの中に存在することができる。

【０２３３】

生体試料中のＩＧＦ－１Ｒタンパク質を検出するためのキットを、本明細書のさらに別の態様で提供する。キットは、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質のエピトープに結合する１つ以上の抗体を保持する容器、及び、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合させて、免疫学的複合体を形成するために抗体を使用し、免疫学的複合体の有無が、試料中でのＩＧＦ－１Ｒタンパク質の有無と相関するように、免疫学的複合体の形成を検出するための取扱説明書を含む。容器の例としては、複数の試料にてＩＧＦ－１Ｒタンパク質の同時検出を可能にする、マルチウェルプレートが挙げられる。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は単離されている。いくつかの実施形態では、抗体は特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗体は、適切にフォールディングされたＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、抗体は、特定のＩＧＦ－１Ｒコンフォメーション状態（オープンまたはクローズ）に対して特異的である。いくつかの実施形態では、抗体は、細胞膜内のＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、抗体は、インタクトな細胞内の細胞膜にあるＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、抗体はＩＧＦ－１Ｒタンパク質の機能を阻害する、または中和する。本明細書で使用する場合、「中和する」という用語は、タンパク質の活性または機能が阻害されることを意味する。阻害は完全、または部分的であることができる。いくつかの実施形態では、タンパク質の活性または機能は、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、９５、または９９％阻害される。阻害率は、抗体が存在しないタンパク質の機能または活性を基準にすることができる。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒにより促進されるグルコース輸送を阻害する。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化を阻害する。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書で提供する配列、またはその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載する重鎖ＣＤＲ、またはその抗原結合断片を含む。重鎖は、本明細書に記載する重鎖の１つ以上であることができる。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載する軽鎖、またはその抗原結合断片を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒと関連する病状の治療、阻害、または軽減方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載する抗体、または、本明細書に記載する医薬組成物を対象に投与して、ＩＧＦ－１Ｒと関連する病状を治療、阻害、または軽減することを含む。いくつかの実施形態では、病状は、本明細書に記載するとおりである。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、試料におけるＩＧＦ－１Ｒの有無の検出方法であって、当該方法が、試料を、本明細書に記載する１種以上の抗体と接触させ、抗体によりＩＧＦ－１Ｒ抗原への結合を検出することを含む、上記方法を提供する。いくつかの実施形態では、結合が検出されることは、ＩＧＦ－１Ｒ抗原が存在することを示し、または、ＩＧＦ－１Ｒ抗原への結合が検出されないことは、ＩＧＦ－１Ｒ抗原が存在しないことを示す。検出は、バイオセンサー、ＥＬＩＳＡ、サンドイッチアッセイなどといった任意の既知の方法を用いて行うことができる。しかし、いくつかの実施形態では、方法は、非変性条件にてタンパク質の存在を検出することを含む。非変性条件を使用することで、対象となるタンパク質が、その天然、または適切にフォールディングされた形態で検出されることができ

る。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質上のエピトープに結合する試験抗体の同定方法であって、当該方法が、試験抗体をＩＧＦ－１Ｒタンパク質上のエピトープと接触させることと、試験抗体がエピトープと結合するか否かを検出することとを含む、上記方法を提供する。いくつかの実施形態では、検出することは、試験抗体がタンパク質に結合し、本明細書で提供する配列を含む抗体により競合阻害されるか否かを検出することを含む。いくつかの実施形態では、検出することは、エピトープまたはタンパク質の１つ以上の残基を変異させることと、変異したエピトープへの試験抗体の結合を測定することと、を含み、非変性エピトープと比較して、変異が試験抗体の結合を低下させる場合、試験抗体は当該エピトープに結合しているとみなされる。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、細胞の表面からの、ＩＧＦ－１Ｒの内在化を監視する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、細胞を、本明細書で提供する抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と接触させることと、細胞内、または細胞の表面でのＩＧＦ－１Ｒの存在を検出することと、を含む。細胞表面での発現の差を測定することができ、内在化を監視して測定することができる。これを使用して、例えば、試験剤などの別の分子が、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化を制御する効果を測定することができる。したがって、本明細書で提供する抗体を使用して、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化を制御する（増加または減少させる）試験剤を同定することができる。細胞表面のＩＧＦ－１Ｒタンパク質への、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合の低下として測定される、内在化を増加させる試験分子は、本明細書で提供する方法に従い同定することができる。細胞表面のＩＧＦ－１Ｒタンパク質への、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合の増加として測定される、内在化を減少させる試験分子は、本明細書で提供する方法に従い同定することができる。表面での発現は蛍光により測定することができ、この測定は、ＩＧＦ－１Ｒ抗体を認識した二次抗体により、または、本明細書で提供する抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を標識することにより行うことができる。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、細胞における、ＩＧＦ－１刺激受容体リン酸化の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、細胞を、本明細書で提供される抗体、または、当該抗体を含む医薬組成物と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触させることは、対象に、抗体、または、抗体を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、眼内の細胞である。いくつかの実施形態では、対象は、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する。いくつかの実施形態では、抗体は、約０．２ｎｍ、０．１５ｎｍ、０．１０ｎｍ、０．０９ｎｍ以下のＩＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、実施例で示すものなどの、本明細書で提供するアッセイなどのインビトロアッセイで測定される。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、Ａ５４９細胞またはＨＯＣＦ細胞である細胞内で測定される。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、対象における甲状腺眼疾患の治療方法であって、当該方法が、本明細書で提供される抗体、または、当該抗体を含む医薬組成物を上記対象に治療することを含み、上記抗体が、上記対象において、少なくとも投与の１、２、または３週間後に、少なくとも、または、約７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、または１０５μｇ／ｍＬの血清濃度を有する、上記方法を提供する。いくつかの実施形態では、血清濃度は、抗体、または、抗体を含む医薬組成物を対象に１、２、もしくは３回投与した後に測定される。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、必要とする対象における、ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化を、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％、または１００％阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、対象に、本明細書で提供

される抗体、または、当該抗体を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化は、対象の目または眼窩領域で阻害される。いくつかの実施形態では、ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化が阻害されることにより、対象の甲状腺眼疾患を治療する、または、本明細書に記載する症状を改善する。

【０２４３】

列挙された実施形態

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する実施形態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

１．配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、及び１７０からなる群から選択される重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）配列と、

配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、及び１９８からなる群から選択される軽鎖ＣＤＲ（ＬＣＤＲ）配列とを含む、抗体またはその抗原結合断片。

２．配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４及び６５からなる群から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）配列と、

配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、及び５４からなる群から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）配列とを含む、抗体またはその抗原結合断片。

３．前記抗体が、インスリン様成長因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に結合する、実施形態１または２のいずれか１つに記載の抗体またはその抗原結合断片。

４．前記抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の抗体。

５．前記抗体が、ヒト化抗体である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の抗体。

６．前記抗体が、ｓｃＦｖ抗体である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の抗体。

７．前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号１、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４もしくは６５に記載されるアミノ酸配列またはその任意のバリアントを含むＶＨペプチドを含む、実施形態１～６のいずれか１つに記載の抗体。

８．前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、もしくは５４に記載されるアミノ酸配列、またはその任意のバリアントを含むＶＬペプチドを含む、実施形態１～７のいずれか１つに記載の抗体。

９．抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域であって、前記ＨＣＤＲ１配列が、配列番号１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、もしくは１４７アミノ酸配列、前記ＨＣＤＲ２が、配列番号１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、もしくは１５４のアミノ酸配列、前記ＨＣＤＲ３配列が、配列番号１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、もしくは１７０のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、前記重鎖可変領域と、（ｉｉ）ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域であって、前記ＬＣＤＲ１配

列が、配列番号１７１、１７２、１７３、１７４、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、もしくは１８１のアミノ酸配列、前記ＬＣＤＲ２配列が、配列番号１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、もしくは１９０のアミノ酸配列、前記ＬＣＤＲ３配列が、配列番号１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、もしくは１９８のアミノ酸配列、または前述のいずれかのバリアントを有する、前記軽鎖可変領域とを含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

１０．配列番号６６～１３７のアミノ酸配列またはそのバリアントを含むＶＨ及びＶＬペアを含む、抗体またはその抗原結合断片。

【０２４４】

１１．前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、リンカーによって連結されていない、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の抗体。

１２．前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、ペプチドリンカーで連結されている、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の抗体。

１３．前記ペプチドリンカーが、次の配列：（ＧＧＧＧＳ）$_n$（配列番号２１１）、（ＧＧＧＡ）$_n$（配列番号２１２）、またはこれらの任意の組み合わせ（式中、各ｎは独立して１～５である）を含む、実施形態１２に記載の抗体。

１４．前記バリアントが、１～１０個の置換、欠失、または挿入を有する、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の抗体。

１５．前記バリアントが、１～１０個の保存的置換を有する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の抗体。

１６．前記バリアントが、配列番号１～６５の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有する、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の抗体。

１７．前記バリアントが、配列番号６６～１３７の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有する、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の抗体。

１８．前記バリアントが、配列番号１３８～１９８の配列に対して、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有する、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の抗体。

１９．前記抗体が、ｓｃＦｖ抗体である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の抗体。

２０．前記抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の抗体。

【０２４５】

２１．前記抗体が、ヒト化抗体である、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の抗体。

２２．前記抗体が、Ｆｃ領域を含む、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の抗体。

２３．前記Ｆｃ領域が、配列番号１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、及び２０６からなる群から選択される、実施形態２２に記載の抗体。

２４．前記Ｆｃ領域が、前記Ｆｃ領域に連結されたときの前記抗体の半減期を延長する変異を含む、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の抗体。

２５．前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｌ２３４Ｆ、Ｐ３３１Ｓ変異、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態２４に記載の抗体。

２６．前記Ｆｃ領域が、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。

２７．前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ及びＬ２３５Ｅ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。

２８．前記Ｆｃ領域が、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、及びＰ３３１Ｓ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。

２９．前記Ｆｃ領域が、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２２８Ｐ及びＬ２３５

Ｅ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。
３０．前記Ｆｃ領域が、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、及びＮ４３４Ｓ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。
【０２４６】
３１．前記Ｆｃ領域が、Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。
３２．前記Ｆｃ領域が、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、Ｐ３３１Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を含む、実施形態２４に記載の抗体。
３３．前記抗体が、単離抗体である、実施形態１～３２のいずれか１つに記載の抗体。
３４．実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする、核酸分子。
３５．実施形態３４に記載の核酸分子を含む、ベクター。
３６．実施形態３４に記載の核酸分子または実施形態３５に記載のベクターを含む核酸を含む、細胞。
３７．実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または前記抗体をコードする核酸分子を含む、医薬組成物。
３８．前記組成物が、注射可能な医薬組成物である、実施形態３７に記載の医薬組成物。
３９．前記医薬的組成物が、静脈内投与または皮下投与される、実施形態３７または３８に記載の医薬組成物。
４０．甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）もしくはＴＡＯの症状の治療方法、またはＴＡＯの重症度もしくはＴＡＯの症状の軽減方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【０２４７】
４１．甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、目の眼球突出を軽減する方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
４２．対象における甲状腺眼疾患を治療する方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
４３．対象における甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）の低下方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
４４．甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、ａ）眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させる、及び、ｂ）臨床活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
４５．眼球突出が少なくとも２ｍｍ減少する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
４６．眼球突出が少なくとも３ｍｍ減少する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
４７．眼球突出が少なくとも４ｍｍ減少する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
４８．前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が少なくとも２ポイント低下する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
４９．前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が、（１）まで低下する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
５０．前記対象の臨床活動性スコア（ＣＡＳ）が、ゼロ（０）まで低下する、実施形態４０～４４のいずれか１つに記載の方法。
【０２４８】

５１．対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３６～３８のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、対象における、甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）の治療方法、またはＴＡＯの重症度の低下方法であって、前記抗体による治療が、（ｉ）目における眼球突出を少なくとも２ｍｍ減少させ；（ｉｉ）他方（即ち、他眼）における２ｍｍ以上の悪化を伴わず；かつ（ｉｉｉ）前記対象におけるＣＡＳを、（１）またはゼロ（０）まで低下させる、前記方法。
５２．甲状腺関連眼病（ＴＡＯ、グレーブス眼病／グレーブス眼症とも呼ばれる）を患う対象における、生活の質の改善方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
５３．前記生活の質が、グレーブス眼病の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）調査、または、その目視機能化もしくは外観サブスケールのいずれかにより測定される、実施形態５２に記載の方法。
５４．前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬにおいて８ポイント以上の改善をもたらす、実施形態５３に記載の方法。
５５．前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬの機能化サブスケールの改善をもたらす、実施形態５３に記載の方法。
５６．前記治療が、ＧＯ－ＱｏＬの外観サブスケールの改善をもたらす、実施形態５３に記載の方法。
５７．甲状腺関連眼病（ＴＡＯ）を患う対象における、複視の治療方法、または複視の重症度の低下方法であって、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
５８．前記複視が定常性複視である、実施形態５７に記載の方法。
５９．前記複視が非定常性複視である、実施形態５７に記載の方法。
６０．前記複視が断続性複視である、実施形態５７に記載の方法。
【０２４９】
６１．複視の重症度の改善または軽減が、抗体投与を中断した後、少なくとも２０週間持続する、実施形態５７に記載の方法。
６２．複視の重症度の改善または軽減が、抗体投与を中断した後、少なくとも５０週間持続する、実施形態５７に記載の方法。
６３．前記抗体が、第１用量として約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、実施形態４０～６２のいずれか１つに記載の方法。
６４．前記抗体が、第１用量として約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、実施形態４０～６２のいずれか１つに記載の方法。
６５．前記抗体が、後続用量で約５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの抗体の投与量で投与される、実施形態４０～６２のいずれか１つに記載の方法。
６６．前記抗体が次の量：第１用量として約１０ｍｇ／ｋｇの抗体；及び、後続用量で約２０ｍｇ／ｋｇの抗体で投与される、実施形態４０～６２のいずれか１つに記載の方法。
６７．前記後続用量が、少なくとも２１週間の間、３週間ごとに投与される、実施形態６６に記載の方法。
６８．前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体、精製抗体、ダイアボディ、一本鎖抗体、多重特異性抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ＦｖまたはｓｃＦｖである、実施形態４０～６７のいずれか１つに記載の方法。
６９．前記抗体またはその抗原結合断片が、薬学的に許容される希釈剤または賦形剤または担体を追加で含む医薬組成物で投与される、実施形態４０～６８のいずれか１つに記載の方法。
７０．前記医薬組成物が、ＴＡＯの治療のための、１種以上の薬学的に活性な化合物をさらに含む、実施形態６９に記載の方法。

【０２５０】
７１．前記医薬組成物が、コルチコステロイド；リツキシマブもしくは他の抗ＣＤ２０抗体；トシリズマブもしくは他の抗ＩＬ－６抗体；または、セレン、インフリキシマブ、もしくは他の抗ＴＮＦα抗体、もしくは甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）阻害剤をさらに含む、実施形態６９または７０に記載の方法。
７２．前記抗体またはその抗原結合断片が、目、目の前眼房、目の硝子体眼房、脈絡膜上空間、または眼窩後腔に直接投与される、実施形態４～７１のいずれか１つに記載の方法。
７３．前記抗体またはその抗原結合断片が、注射により投与される、実施形態７２に記載の方法。
７４．前記注射が、硝子体内注射、眼窩内注射、眼窩後注射、脈絡膜上注射、または腔内注射である、実施形態７３に記載の方法。
７５．細胞におけるＩＧＦ－１Ｒの内在化を増加させる方法であって、前記方法が、前記細胞を、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
７６．前記接触させることが、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、実施形態７４に記載の方法。
７７．前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、実施形態７６に記載の方法。
７８．細胞における、ＩＧＦ－１刺激受容体リン酸化の阻害方法であって、前記方法が、前記細胞を、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
７９．前記接触させることが、対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体または実施形態３６～３８のいずれか１つを含む医薬組成物を投与することを含む、実施形態７８に記載の方法。
８０．前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、実施形態７９に記載の方法。
【０２５１】
８１．前記抗体が、約０．２ｎｍ、０．１５ｎｍ、０．１０ｎｍ、０．０９ｎｍ以下のＩＣ５０を有する、実施形態７８～８０のいずれか１つに記載の方法。
８２．前記ＩＣ５０が、本明細書で提供するアッセイなどのインビトロアッセイで測定される、実施形態８１に記載の方法。
８３．前記細胞が、Ａ５４９細胞またはＨＯＣＦ細胞である、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の方法。
８４．対象における甲状腺眼疾患の治療方法であって、前記方法が、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体、または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記抗体が、前記対象において、投与の少なくとも１、２、または３週間後に、少なくとも、または、約７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、または１０５μｇ／ｍＬの血清濃度を有する、前記方法。
８５．前記抗体または前記医薬組成物が、静脈内投与される、実施形態８４に記載の方法。
８６．前記抗体または前記医薬組成物が、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態８４～８５のいずれか１つに記載の方法。
８７．前記抗体または前記医薬組成物が、少なくとも、または約、週に１回、２週に１回、３週に１回、または４週に１回投与される、実施形態８４～８６のいずれか１つに記載の方法。
８８．細胞におけるＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化を少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％または１００％阻害する方法であって、前記方法が、

前記細胞を、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体、または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
８９．前記ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化の阻害が、前記抗体または前記医薬組成物不存在下での誘発性の受容体自己リン酸化と比較して測定される、実施形態８８に記載の方法。
９０．前記接触させることが、対象に、前記抗体、または、前記抗体を含む医薬組成物を投与することを含む、実施形態８８または８９に記載の方法。
【０２５２】
９１．前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、実施形態９０に記載の方法。
９２．ＩＧＦ－１誘発性の受容体自己リン酸化を少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％または１００％阻害することを、それを必要とする対象において行う方法であって、前記方法が、前記対象に、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の抗体、または実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
９３．前記対象が、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）を有する、または、ＴＥＤのリスクを有する、実施形態９２に記載の方法。
９４．前記抗体または前記医薬組成物が、静脈内投与される、実施形態９２または９３のいずれか１つに記載の方法。
９５．前記抗体が、ＶＲＤＮ－１１００のＣＤＲを含む、実施形態８８～９４のいずれか１つに記載の方法。
９６．前記抗体が、ＶＲＤＮ－１１００の抗体のＣＤＲまたはＶＲＤＮ－２７００のＣＤＲを含む、実施形態８８～９５のいずれか１つに記載の方法。
【０２５３】
ここでは、主題を、以下の実施例を参照して説明する。これらの実施例は、説明のみの目的で提供され、特許請求の範囲が、これらの実施例に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ、本明細書でもたらされる教示の結果として明らかになるものの任意及び全ての改変を包含すると解釈されるべきである。当業者であれば、本質的に同様な結果をもたらすために変更または修正ができるであろう様々な重要性の低いパラメーターがあることを容易に認識することになる。
【実施例】
【０２５４】
実施例１：ＩＧＦ－１Ｒ抗体はＩＧＦ－１刺激を遮断する。
ＩＧＦ－１刺激の遮断は、全てが本明細書で開示されている、ＩＧＦ－１Ｒ抗体ＶＲＤＮ－２７００、ＶＲＤＮ－０３１００、ＶＲＤＮ－０２１００、ＶＲＤＮ－０２２００、ＶＲＤＮ－０２３００、ＶＲＤＮ－０２４００、及びＶＲＤＮ－０２５００の存在下における、ヒアルロナンの分泌により測定される。免疫グロブリンを、グレーブス眼病（ＧＯ）を患う患者の血清から精製し、ＴＳＨＲ及び／またはＩＧＦ－１Ｒ抗体を活性化する能力、ならびに、ＧＯ線維芽細胞の一次培養液での、ＴＳＨＲ／ＩＧＦ－１Ｒクロストークを試験する。細胞を、全てが本明細書で開示されている、ＶＲＤＮ－２７００、ＶＲＤＮ－０３１００、ＶＲＤＮ－０２１００、ＶＲＤＮ－０２２００、ＶＲＤＮ－０２３００、ＶＲＤＮ－０２４００、及びＶＲＤＮ－０２５００を含むがこれらに限定されない、本明細書で提供するものなどのＩＧＦ－１Ｒ阻害抗体と共に、またはこれなしで、Ｍ２２またはＧＯ－Ｉｇで処理する。ヒアルロナン（ヒアルロン酸；ＨＡ）の分泌を、ＧＯ線維芽細胞刺激に対する一次生体応答として測定する。ＩＧＦ－１Ｒ自己リン酸化は、直接ＩＧＦ－１Ｒ活性化の指標として使用する。ＴＳＨＲ活性化は、環状ＡＭＰ（ｃＡＭＰ）の産生により測定する。本明細書で開示するＩＧＦ－１Ｒ抗体は、ＨＡ分泌を効果的に遮断することが見出され、故に、ＩＧＦ刺激を遮断することが見出される。
【０２５５】
実施例２：甲状腺眼疾患を患う患者の治療、及び、甲状腺眼疾患におけるＩＧＦ－１Ｒ

抗体の臨床評価。
全てが本明細書で開示されている、ＶＲＤＮ－２７００、ＶＲＤＮ－０３１００、ＶＲＤＮ－０２１００、ＶＲＤＮ－０２２００、ＶＲＤＮ－０２３００、ＶＲＤＮ－０２４００、及びＶＲＤＮ－０２５００を含むがこれらに限定されない、本明細書で提供するものなどのＩＧＦ－１Ｒ阻害抗体の輸液を、対象に提供する。輸液回数は、各対象に対して個別化され、治験責任医師の臨床判断に基づく。１日目の訪問は、以前の治験の最終訪問から１４日以内に発生する。訪問ウィンドウは、１及び４週目は±１日であり、３、６、９、１２、１５、１８、２１、及び２４週目は±３日である。フォローアップ期間は、以前の治験において眼球突出非応答者であった対象のみのものである；以前の治験で再発した対象は、フォローアップ期間には参加しなかった。フォローアップ期間中の訪問ウィンドウは、±７日である。

【０２５６】
治療期間は２４週間（６ヶ月）であり、この間に８回、テプロツムマブを輸液で投与する。

【０２５７】
眼球突出非応答者である対象は、この延長研究で、６ヶ月のフォローアップ期間に参加する予定である；リードイン試験で再発し、この延長研究で再治療される対象は、フォローアップ期間には参加しない。

【０２５８】
有効性評価を、各評価の時点で、両眼に対して行う。「研究用の目」（即ち、より深刻に影響を受けた目）は、以前の研究のベースライン（１日目）訪問時に特定されたものと同じままである。有効性については両眼を評価するが、研究用の目を使用して、一次アウトカム尺度を評価する。

【０２５９】
有効性は、眼球突出（測定において、一貫性に対するヘレテル機器を用いて、重症度の臨床尺度の眼球突出評価として測定する）、ＣＡＳ（７項目スケール）、複視（重症度の臨床尺度の一部として測定する）、及び、重症度の臨床尺度（運動性制限評価を含む）により評価する。

【０２６０】
生活の質を、ＧＯ－ＱｏＬアンケートを用いて評価する。

【０２６１】
安全性はＡＥにより評価し、付随する投薬では、監視、免疫原性試験、物理的及び眼科領域検査、生命徴候、臨床上の安全性実験室評価（全血球計算、化学現象（甲状腺パネル及びＨｂＡ１Ｃを含む）、ならびに尿検査）、妊娠試験（適用可能な場合）、ならびに心電図（ＥＣＧ）を用いる。本研究は、データ安全性監視委員会（ＤＳＭＢ）によってもまた監視される。

【０２６２】
眼球突出評価は、測定における一貫性のために、ヘレテル眼球突出計を用いて実施され、（厳密に避けられない場合を除いて）同じヘレテル機器及び同じ観察者を、研究の全期間にわたって各評価で用いる。さらに、同じ眼角距離（ＩＣＤ）を、各場合において使用する。

【０２６３】
眼球突出を、治療期間中の１日目、ならびに６、１２、１８、及び２４週（または、早期離脱（ＰＷ））に、ならびに、フォローアップ期間中の７、９、及び１２ヶ月目（またはＰＷ）に、それぞれの目で測定する。測定値を、眼球突出の下で、深刻なｅＣＲＦの臨床尺度（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｍｅａｓｕｒｅｓ　ｏｆ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　ｅＣＲＦ）に記録する。

【０２６４】
抗体は、甲状腺眼疾患の治療、及び、本明細書で提供される生活の質の改善においてもまた効果的であることが見出される。

【０２６５】
実施例３：ｐＫが増加した抗体
カニクイザルに、静脈内または皮下経路のいずれかにより、１０ｍｇ／ｋｇの量で、ＦｃドメインにＹＴＥ変異を有するＶＲＤＮ－２７００のＣＤＲを含む抗体を投与し、試料をＥＬＩＳＡにより、ＰＫ分析のために、０．５時間、２時間、８時間、ならびに、１、３、７、１０、１４、２１、及び２８日目の時点で収集した。テプロツムマブもまた、比較測定子として、１０ｍｇ／ｋｇ・ＩＶで投与した。図１に示す結果は、抗体が、テプロツムマブと比較して著しく高いＰＫを有したことを示す。この結果は、ＶＲＤＮ－２７００のＣＤＲを含む抗体が、皮下投与された場合であっても、テプロツムマブと比較して、低用量で投与される可能性が高いことを示す。これらの結果は、これまで予想することができなかった。
【０２６６】
実施例４：ＶＲＤＮ－２７００
ＦｃドメインにＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ変異を有するＶＲＤＮ－２７００は、本明細書に記載するとおり、そのＦｃ領域に、半減期延長修飾を組み込んだ新規の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体であり、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）の治療に使用することができる。このようなＦｃ変異を含むＶＲＤＮ－２７００の薬物動態（ＰＫ）パラメーターは、市販されているＩＧＦ－１Ｒ抗体であるテプロツムマブに対してカニクイザルで測定され、ＰＫモデルを、可能性のあるヒト投与レジメンプロジェクトに対して構築した。
【０２６７】
ＴＥＤは、グレーブス病及び甲状腺機能亢進症と最も一般的に関連する自己免疫性状態であるが、甲状腺機能が正常、または甲状腺機能が低下した患者においても発見されている場合がある。ＴＥＤにおける眼症は、甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）アゴニスト自己抗体、及び、ＴＳＨＲとＩＧＦ－１Ｒとのクロストークにより駆動される。眼窩及び眼窩周囲組織の病理学的再構築は、ドライアイ、流涙の増加、局所炎症、眼瞼の後退及び最終的な眼球突出、複視、ならびに、視神経の圧縮を含み得る、様々な症状をもたらし、その後の失明をもたらす。
【０２６８】
ＴＥＤの根底にある病理は、主に、線維細胞及び免疫細胞の動員による、眼窩内での炎症性カスケードの活性化である。ＩＧＦ－１Ｒの過剰発現がＴＥＤ患者の眼窩内で示されており、ＩＧＦ－１Ｒ阻害抗体が、ＩＧＦ－１ＲとＴＳＨＲのクロストークを破壊し、炎症性カスケードを損なわせ得ることが推測されている。実際、ＩＧＦ－１Ｒの拮抗作用は、ＴＥＤ患者に影響を及ぼす炎症の総合的症状の大部分を、劇的に軽減することが示されている。
【０２６９】
ＶＲＤＮ－２７００は、ＩＧＦ－１が媒介する、ＩＧＦ－１Ｒを介するシグナル伝達をサブナノモル効力で阻害し、臨床的に確認されたＦｃ修飾（Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ）を組み込んで半減期を延ばす、モノクローナル抗体である。この抗体は、従来のＩｇＧ治療抗体よりも、患者に対して負荷の少ない治療パラダイムの可能性を有する、より好ましいＰＫプロファイルを有することが発見された。
【０２７０】
Ｆｃ変異を有するＶＲＤＮ－２７００を、２、１０、及び５０ｍｇ／ｋｇで３０分の静脈内（ＩＶ）注射により、ならびに、２及び１０ｍｇ／ｋｇで皮下（ＳＣ）注射により、カニクイザルに投与した。１０ｍｇ／ｋｇのテプロツムマブも同様に、３０分・ＩＶ注射で投与した。ＶＲＤＮ－２７００及びテプロツムマブの、血清中での濃度を、ヒトＩｇＧ特異的ＥＬＩＳＡアッセイを使用して測定した。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ非区画モデルを用いてデータを分析した。標的が媒介する薬剤配置を組み込む半機械的モデルを、入手可能なヒト及びカニクイザルデータを用いて構築した。データを以下に示す。
【０２７１】
図２の表及びグラフは、より好ましいＰＫプロファイルを示す。

【０２７２】
表は、ＰＫパラメーター±ＳＤを示す。標的が媒介する薬剤配置（ＴＭＤＤ）の証拠は、高用量でのＴＭＤＤの飽和を報告した、テプロツムマブ及び他のＩＧＦ－１Ｒ抗体と一致して、２ｍｇ／ｋｇでは観察されたが、１０及び５０ｍｇ／ｋｇの用量では観察されなかった。
【０２７３】
ＶＲＤＮ－２７００の半減期を延ばす修飾は、露出を延長する等用量だと、ＳＣ投与された、ＹＴＥ変異を有するＶＲＤＮ－２７００は、静脈内輸液したテプロツムマブよりも露出が大きくなり、予備発見段階の製剤を用いるＳＣ投与よりも、ＶＲＤＮ－２７００のバイオアベイラビリティ（Ｆ）が６２％と推定されるＮＨＰにおいて、約２倍の半減期を達成する。パラメーターは、図３に示す±ＳＤを推定する。
【０２７４】
３週ごとに１０ｍｇ／ｋｇ、または、６週ごとに２０ｍｇ／ｋｇでＶＲＤＮ－２７００を投与することにより、認可されたテプロツムマブレジメン（第１用量は１０ｍｇ／ｋｇ、続いて、ｑ３ｗで７回の２０ｍｇ／ｋｇ投与）と同様に、１００ｕｇ／ｍＬを超えるＣｍｉｎをもたらすことを、モデル刺激は予測する。１０ｍｇ／ｋｇ・ｑ３ｗのレジメンでは、Ｃｍａｘ値が低くなる。投与間隔が長くなると、患者の便宜が増大し、治療コストが下がる一方で、用量の少なさ、及びＣｍａｘの値が少ないことは、毒性を緩和する可能性があり得る。さらに、３００ｍｇの固定用量で、ＶＲＤＮ－２７００を毎週皮下投与することで、約１３０ｕｇ／ｍＬの定常状態のＣｍｉｎが実現される可能性があり、自宅での自己投与を可能にすることをモデルは予測する。Ｃｍｉｎ値が低いほうが有効である場合、３００ｍｇの固定用量で、ＶＲＤＮ－２７００を隔週で皮下投与することで、約５０ｕｇ／ｍＬの、定常状態でのＣｍｉｎレベルを達成することが予想される。まとめると、ＶＲＤＮ－２７００の半減期が延びると、より便利な投与間隔及び投与経路という、より広い選択肢の範囲が患者に提供されると予想される。
【０２７５】
抗体の調査中に、ＶＲＤＮ－２７００の発現を、本明細書に記載するＬ／Ｓ変異などの、Ｆｃドメイン内での変異を有する他の抗体と比較した。予想外なことに、Ｆｃドメイン内での、ＹＴＥ変異を有する抗体に対する収率（ＶＲＤＮ２７００）は、Ｌ／Ｓ変異を有するものを除く同様の抗体の収率よりもおよそ８０％高かった。ＹＴＥまたはＬＳ変異を有するＩＧＦ－１Ｒを標的にする、試験した他の抗体が、Ｆｃ変異に関係なく同様の発現を有したため、このことは驚くべきことであり、予想されなかった。ＹＴＥ版は、ＬＳ版と比較して、低分子量種が少なかった。したがって、ＹＴＥ抗体での不純物がより少なく、より均質な組成物であることを示し、これは、ＬＳ変異を有する抗体よりも利点をもたらす。調査した別の抗体は、そのような種に対して反対の効果を示したため、これもまた予想できなかった。さらに、精製中に、ＶＲＤＮ－２７００と比較して、カチオン交換カラムで精製したときに、ＬＳ変異体がより多くのアグリゲートを形成したことが見出された。ＬＳ変異体の凝集は、ＶＲＤＮ－２７００では観察されなかった、大きな製造上の問題を引き起こす。したがって、この抗体に対する、Ｆｃ変異体のこの違いは、予想または予測することはできなかったことであり、ＶＲＤＮ－２７００として本明細書で参照される抗体に対して、著しい、かつ予想されない利点をもたらす。
【０２７６】
便利なＳＣ注射で、または、従来の治療的ＩｇＧ抗体よりも、必要な治療量及び／または頻度が少ないＩＶ輸液として使用することができ、同じ抗体（同じ可変領域）の、他のＦｃ変異体版と比較して、優れた性質を有することを、ＶＲＤＮ－２７００（ＹＴＥ）の半減期の延長は示す。
【０２７７】
実施例５：バリアントＩＧＦ－１Ｒ抗体はＩＧＦ－１刺激を遮断する（仮説）。
ＩＧＦ－１刺激の遮断は、全てが本明細書で開示されている、配列番号６７～１３７のＶＨ及びＶＬ配列を含むＩＧＦ－１Ｒ抗体の存在下における、ヒアルロナンの分泌により

測定される。免疫グロブリンを、グレーブス眼病（ＧＯ）を患う患者の血清から精製し、ＴＳＨＲ及び／またはＩＧＦ－１Ｒ抗体を活性化する能力、ならびに、ＧＯ線維芽細胞の一次培養液での、ＴＳＨＲ／ＩＧＦ－１Ｒクロストークを試験する。細胞を、全てが本明細書で開示されている、配列番号６６～１３７のＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体を含むがこれらに限定されない、本明細書で提供するものなどのＩＧＦ－１Ｒ阻害抗体と共に、またはこれなしで、Ｍ２２またはＧＯ－Ｉｇで処理する。ヒアルロナン（ヒアルロン酸；ＨＡ）の分泌を、ＧＯ線維芽細胞刺激に対する一次生体応答として測定する。ＩＧＦ－１Ｒ自己リン酸化は、直接ＩＧＦ－１Ｒ活性化の指標として使用する。ＴＳＨＲ活性化は、環状ＡＭＰ（ｃＡＭＰ）の産生により測定する。本明細書で開示するＩＧＦ－１Ｒ抗体は、ＨＡ分泌を効果的に遮断することが見出され、故に、ＩＧＦ刺激を遮断することが見出される。

【０２７８】

実施例６：甲状腺眼疾患を患う患者の治療、及び、甲状腺眼疾患におけるＩＧＦ－１Ｒ抗体の臨床評価（仮説）。

全てが本明細書で開示されている、配列番号６７～１３７のＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体を含むがこれらに限定されない、本明細書で提供するものなどのＩＧＦ－１Ｒ阻害抗体の輸液を、対象に提供する。輸液回数は、各対象に対して個別化され、治験責任医師の臨床判断に基づく。１日目の訪問は、以前の治験の最終訪問から１４日以内に発生する。訪問ウィンドウは、１及び４週目は±１日であり、３、６、９、１２、１５、１８、２１、及び２４週目は±３日である。フォローアップ期間は、以前の治験において眼球突出非応答者であった対象のみのものである；以前の治験で再発した対象は、フォローアップ期間には参加しなかった。フォローアップ期間中の訪問ウィンドウは、±７日である。

【０２７９】

治療期間は２４週間（６ヶ月）であり、この間に８回、テプロツムマブを輸液で投与する。

【０２８０】

眼球突出非応答者である対象は、この延長研究で、６ヶ月のフォローアップ期間に参加する予定である；リードイン試験で再発し、この延長研究で再治療される対象は、フォローアップ期間には参加しない。

【０２８１】

有効性評価を、各評価の時点で、両眼に対して行う。「研究用の目」（即ち、より深刻に影響を受けた目）は、以前の研究のベースライン（１日目）訪問時に特定されたものと同じままである。有効性については両眼を評価するが、研究用の目を使用して、一次アウトカム尺度を評価する。

【０２８２】

有効性は、眼球突出（測定において、一貫性に対するヘレテル機器を用いて、重症度の臨床尺度の眼球突出評価として測定する）、ＣＡＳ（７項目スケール）、複視（重症度の臨床尺度の一部として測定する）、及び、重症度の臨床尺度（運動性制限評価を含む）により評価する。

【０２８３】

生活の質を、ＧＯ－ＱｏＬアンケートを用いて評価する。

【０２８４】

安全性はＡＥにより評価し、付随する投薬では、監視、免疫原性試験、物理的及び眼科領域検査、生命徴候、臨床上の安全性実験室評価（全血球計算、化学現象（甲状腺パネル及びＨｂＡ１Ｃを含む）、ならびに尿検査）、妊娠試験（適用可能な場合）、ならびに心電図（ＥＣＧ）を用いる。本研究は、データ安全性監視委員会（ＤＳＭＢ）によってもまた監視される。

【０２８５】

眼球突出評価は、測定における一貫性のために、ヘレテル眼球突出計を用いて実施され、（厳密に避けられない場合を除いて）同じヘレテル機器及び同じ観察者を、研究の全期

間にわたって各評価で用いる。さらに、同じ眼角距離（ＩＣＤ）を、各場合において使用する。

【０２８６】

眼球突出を、治療期間中の１日目、ならびに６、１２、１８、及び２４週（または、早期離脱（ＰＷ））に、ならびに、フォローアップ期間中の７、９、及び１２ヶ月目（またはＰＷ）に、それぞれの目で測定する。測定値を、眼球突出の下で、深刻なｅＣＲＦの臨床尺度（Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｍｅａｓｕｒｅｓ ｏｆ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｅＣＲＦ）に記録する。

【０２８７】

抗体は、甲状腺眼疾患の治療、及び、本明細書で提供される生活の質の改善においてもまた効果的であることが見出される。

【０２８８】

実施例７：ｐＫが増加した抗体（仮説）。

カニクイザルに、静脈内または皮下経路のいずれかにより、１０ｍｇ／ｋｇの量で、全てが本明細書で開示されている配列番号６７～１３７のＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体を投与し、試料をＥＬＩＳＡにより、ＰＫ分析のために、０．５時間、２時間、８時間、ならびに、１、３、７、１０、１４、２１、及び２８日目の時点で収集する。ＶＲＤＮ－０２７００及び配列番号６６もまた、比較測定子として、１０ｍｇ／ｋｇ ＩＶで投与する。配列番号６７～１３７のＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体は、対照と比較して、有意に高いＰＫを有することが示される。

【０２８９】

実施例８：ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合親和性

ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合親和性を表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって決定した。ＳＰＲ測定は、Ｂｉａｃｏｒｅ ８Ｋ＋装置（Ｃｙｔｉｖａ）により２５℃で実施した。全てのＢｉａｃｏｒｅ実験において、ＨＢＳ－ＥＰ＋（Ｃｙｔｉｖａ）及びＮａＯＨ １０ｍＭをそれぞれランニング緩衝液及び再生緩衝液として使用した。抗体捕捉のために、抗ｈｕＩｇＧ（Ｆｃγ特異的）モノクローナル抗体をＣＭ５ Ｓｅｒｉｅｓ Ｓ Ｂｉａｃｏｒｅチップに固定した。固定化は、アミンカップリングキットを使用して、Ｂｉａｃｏｒｅが提供する方法に従って実施した。チップを活性化した後、捕捉抗体を注入し、表面密度をおよそ１０，０００レゾナンスユニット（ＲＵ）とした。抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を、１ｘＨＢＳ－ＥＰ＋アッセイ緩衝液で希釈した１０ｎＭの濃度で、３０μＬ／分の流速で１分間注入し、続いて、１分間安定させた。組換えヒトＨｉｓタグ付ＩＧＦ １Ｒ細胞外ドメインタンパク質の会合について、１ｘＨＢＳ－ＥＰ＋ｐＨ７．４での２倍連続希釈による６．３～１００ｎＭの範囲の５つの連続濃度を３０μＬ／分で１分間注入することによって、シングルサイクル分析で決定した。その後、ＨＢＳ ｐＨ７．４またはｐＨ６の緩衝液中での解離を１０分間モニタリングした。１ｍＭグリシン（ｐＨ１．５）を３０μＬ／分で２回注入することによって、フローセル表面を再生した。Ｂｉａｃｏｒｅ Ｉｎｓｉｇｈｔ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（Ｃｙｔｉｖａ）を使用し、１：１結合カイネティクスフィッティングモデルを使用して、カイネティクスパラメーター分析を実施した。結果を以下の表に示す：

【０２９０】

【表８－１】

抗体 ID	pH7.4 での SPR			pH6 での SPR		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
VRDN-02500	6.21E+04	3.89E-05	6.26E-10	4.75E+04	1.00E-06	2.11E-11
VRDN-02501	1.65E+05	1.50E-04	9.11E-10	3.86E+04	1.00E-06	2.59E-11
VRDN-02502	1.68E+05	4.10E-06	2.44E-11	2.67E+04	1.00E-06	3.75E-11
VRDN-02503	1.05E+05	1.61E-04	1.53E-09	3.81E+04	1.00E-06	2.62E-11
VRDN-02504	3.66E+04	1.86E-04	5.08E-09	4.13E+04	1.00E-06	2.42E-11
VRDN-02505	1.44E+05	3.75E-04	2.60E-09	2.37E+04	1.00E-06	4.22E-11
VRDN-02506	6.99E+04	1.00E-06	1.43E-11	3.74E+04	1.00E-06	2.67E-11
VRDN-02507	1.99E+05	1.99E-05	1.00E-10	2.13E+04	1.00E-06	4.69E-11
VRDN-02508	1.94E+05	1.00E-06	5.15E-12	5.31E+04	2.07E-04	3.90E-09
VRDN-02509	1.69E+05	4.81E-05	2.85E-10	3.51E+04	1.00E-06	2.85E-11
VRDN-02510	2.48E+05	5.30E-05	2.14E-10	3.02E+04	1.16E-04	3.84E-09
VRDN-02511	7.66E+05	3.19E-02	4.16E-08	1.57E+05	6.72E-04	4.28E-09
VRDN-02512	4.46E+04	2.71E-04	6.08E-09	3.29E+04	3.96E-05	1.20E-09
VRDN-02513	4.82E+04	5.09E-05	1.06E-09	3.11E+04	1.00E-06	3.22E-11
VRDN-02514	1.08E+05	3.01E-08	2.79E-13	3.53E+04	1.00E-06	2.83E-11
VRDN-02515	1.02E+05	5.82E-05	5.71E-10	1.00E+05	6.92E-05	6.92E-10
VRDN-02516	1.78E+05	4.18E-04	2.35E-09	1.17E+05	1.96E-03	1.68E-08
VRDN-02517	2.47E+05	2.64E-03	1.07E-08	5.23E+04	2.65E-04	5.07E-09
VRDN-02518	1.15E+05	6.31E-05	5.49E-10	2.60E+04	1.00E-06	3.85E-11
VRDN-02519	3.48E+05	3.66E-03	1.05E-08	3.71E+04	6.27E-04	1.69E-08
VRDN-02520	1.45E+05	1.00E-06	6.90E-12	4.14E+04	1.00E-06	2.42E-11
VRDN-02521	4.85E+04	7.20E-05	1.48E-09	2.00E+04	1.00E-06	5.00E-11
VRDN-02522	4.67E+04	1.73E-05	3.70E-10	2.66E+04	1.00E-06	3.76E-11
VRDN-02523	3.82E+04	2.74E-05	7.17E-10	2.78E+04	1.00E-06	3.60E-11
VRDN-02524	1.33E+05	1.00E-06	7.52E-12	3.83E+04	4.66E-05	1.22E-09
VRDN-02525	1.32E+05	1.00E-06	7.58E-12	3.21E+04	1.47E-04	4.58E-09
VRDN-02526	1.84E+05	1.00E-06	5.43E-12	3.66E+04	1.33E-08	3.63E-13
VRDN-02527	9.59E+04	2.16E-05	2.25E-10	3.88E+04	1.00E-06	2.58E-11
VRDN-02528	1.41E+05	3.55E-05	2.52E-10	4.06E+04	1.00E-06	2.46E-11
VRDN-02529	2.71E+04	1.03E-04	3.80E-09	1.85E+04	1.00E-06	5.41E-11
VRDN-02530	1.50E+05	1.53E-05	1.02E-10	3.45E+04	1.00E-06	2.90E-11
VRDN-02531	2.47E+04	2.10E-05	8.50E-10	3.13E+04	1.00E-06	3.19E-11
VRDN-02532	1.29E+05	4.08E-05	3.16E-10	3.43E+04	1.00E-06	2.92E-11
VRDN-02533	8.57E+04	4.45E-05	5.19E-10	2.03E+04	1.00E-06	4.93E-11
VRDN-02534	1.96E+05	1.00E-06	5.10E-12	2.98E+04	1.17E-06	3.93E-11
VRDN-02535	1.12E+05	4.07E-05	3.63E-10	3.66E+04	1.00E-06	2.73E-11

【０２９１】

【表８－２】

VRDN-02536	1.34E+05	1.00E-06	7.46E-12	4.39E+04	1.00E-06	2.28E-11
VRDN-02537	8.93E+04	7.16E-05	8.02E-10	2.78E+04	1.00E-06	3.60E-11
VRDN-02538	NA	NA	NA	2.16E+04	1.00E-06	4.63E-11
VRDN-02539	1.70E+05	1.00E-06	5.88E-12	2.70E+04	5.84E-04	2.16E-08
VRDN-02540	9.79E+04	4.25E-05	4.34E-10	1.51E+04	1.00E-06	6.62E-11
VRDN-02541	1.53E+05	1.00E-06	6.54E-12	3.57E+04	1.00E-06	2.80E-11
VRDN-02542	1.87E+05	1.00E-06	5.35E-12	2.57E+04	1.00E-06	3.89E-11
VRDN-02543	1.12E+05	4.38E-05	3.91E-10	4.00E+04	1.00E-06	2.50E-11
VRDN-02544	1.28E+05	6.18E-05	4.83E-10	3.63E+04	1.00E-06	2.75E-11
VRDN-02545	4.87E+04	3.03E-05	6.22E-10	3.70E+04	1.00E-06	2.70E-11
VRDN-02546	1.21E+05	5.94E-05	4.91E-10	3.86E+04	1.00E-06	2.59E-11
VRDN-02547	1.19E+05	1.00E-06	8.40E-12	3.98E+04	1.00E-06	2.51E-11
VRDN-02548	1.21E+05	8.72E-05	7.21E-10	3.98E+04	1.00E-06	2.51E-11
VRDN-02549	1.19E+05	3.89E-05	3.27E-10	3.98E+04	1.00E-06	2.51E-11
VRDN-02550	1.60E+05	2.09E-05	1.31E-10	3.70E+04	1.00E-06	2.70E-11
VRDN-02551	8.28E+04	6.38E-05	7.71E-10	2.87E+04	1.00E-06	3.48E-11
VRDN-02552	3.22E+04	1.00E-06	3.11E-11	4.19E+04	1.00E-06	2.39E-11
VRDN-02553	NA	NA	NA	3.41E+05	5.34E-04	1.56E-09
VRDN-02554	NA	NA	NA	9.95E+04	1.52E-04	1.53E-09
VRDN-02555	NA	NA	NA	4.91E+05	4.18E-04	8.51E-10
VRDN-02556	1.22E+06	1.27E-02	1.04E-08	1.72E+06	1.46E-02	8.47E-09
VRDN-02557	1.46E+05	1.19E-03	8.16E-09	3.88E+06	2.39E-03	6.15E-10
VRDN-02558	NA	NA	NA	5.39E+04	1.70E-04	3.15E-09
VRDN-02559	8.49E+05	5.03E-04	5.93E-10	3.27E+05	5.67E-04	1.74E-09
VRDN-02560	3.61E+07	3.36E-02	9.33E-10	5.43E+05	5.41E-04	9.96E-10
VRDN-02561	NA	NA	NA	3.29E+05	5.39E-04	1.64E-09
VRDN-02562	NA	NA	NA	1.35E+05	1.80E-04	1.34E-09
VRDN-02563	NA	NA	NA	1.02E+05	3.53E-04	3.46E-09
VRDN-02564	NA	NA	NA	3.44E+05	5.07E-04	1.48E-09
VRDN-02565	2.66E+06	2.43E-02	9.12E-09	3.43E+06	1.98E-02	5.77E-09
VRDN-02566	1.14E+06	1.97E-02	1.74E-08	2.95E+06	8.85E-03	3.00E-09
VRDN-02567	1.71E+05	4.73E-04	2.77E-09	1.05E+05	5.69E-04	5.41E-09
VRDN-02568	NA	NA	NA	4.32E+03	1.29E-04	2.99E-08
VRDN-02569	NA	NA	NA	3.42E+05	5.16E-04	1.51E-09
VRDN-02570	NA	NA	NA	2.14E+05	3.76E-04	1.76E-09
VRDN-02571	NA	NA	NA	1.60E+05	3.44E-04	2.15E-09

【０２９２】

本明細書で提供されるこれらの実施例及び実施形態のそれぞれは、本明細書で提供する抗体を使用して、ＴＥＤ及びその関連症状を治療することができることを示している。

【０２９３】

本明細書で引用される参考文献は全て、各個別の公報、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列もしくはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願、または特許が具体的かつ個別に示されて、参照により援用されている場合と同程度に、参照により援用されている。この、参考文献の援用の記述は、出願人らにより、３７　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（１）に準拠して、それぞれ、及び全ての個別の公報、データベースエントリ

ー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列もしくはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願、または特許と関係し、これらそれぞれが、そのような引用が参照による援用についての専用の記載と直接隣接していない場合であっても３７　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（２）を遵守して明示的に特定されることが意図される。何かしら存在する場合に、参照による援用についての専用の記載が本明細書内に含まれることは、参照による援用についてのこの一般的な記載を、いかなる方法においても弱めるものではない。本明細書での参考文献の引用は、当該参考文献が、適切な先行技術を参照するものであるということを認めるためのものでもなければ、それらの公報または文書の内容または日付について、何かしら認めるものでもない。

【０２９４】

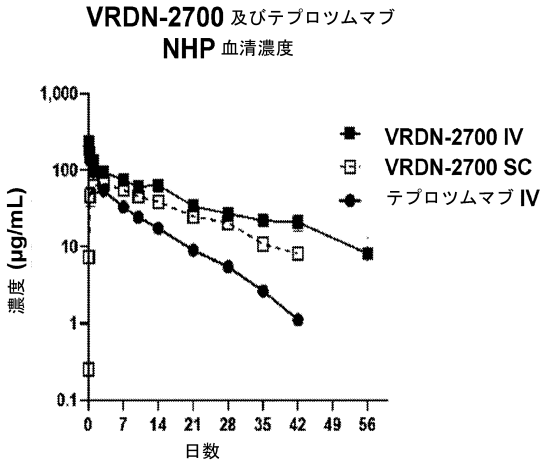
本実施形態は、本明細書において記載される特定の実施形態による範囲に限定されない。実際、本明細書において記載されるものに加えての様々な修正は、先の記載から当業者らに明白になるであろう。そのような修正は、実施形態、及びあらゆる添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【０２９５】

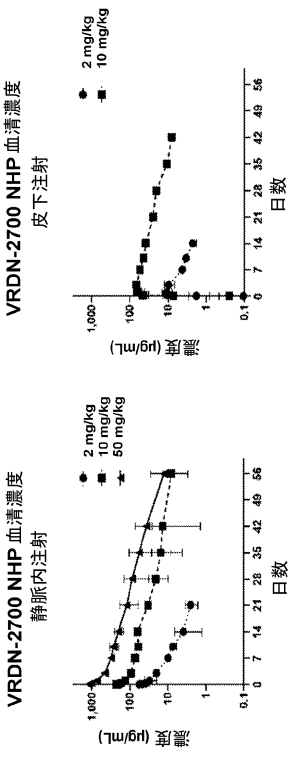
本明細書は、当業者が実施形態を実施することを可能にするのに十分なものであると考えられる。本明細書で示される、及び記載されるものに加えて、様々な修正が、前述の記載から当業者には明らかとなるであろうし、本開示の範囲、及びあらゆる添付の特許請求の範囲に含まれるであろう。

【図面】

【図１】

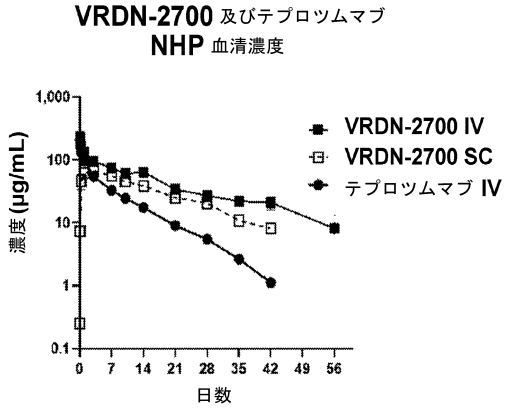


【図２】



投与経路	用量 (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg*日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	Cl* (mL/日/kg)
IV	2	57.7 ± 7.19	243 ± 45.8	5.87 ± 1.19	8.43 ± 1.55
	10	232 ± 3.27	2300 ± 312	14.4 ± 4.07	4.40 ± 0.570
	50	1230 ± 190	8670 ± 2840	9.23 ± 1.93	6.15 ± 1.76
SC	2	11.2 ± 3.34	98.6 ± 21.9	6.21 ± 2.25	20.9 ± 4.32
	10	68.8 ± 11.0	1420 ± 62.4	12.6 ± 1.87	7.04 ± 0.307

【図３】



化合物	用量及び投与経路	AUC_{inf} (µg*日/mL)	相対的曝露	$t_{1/2}$ (日)
VRDN-2700 (YTE)	10 mg/kg, IV	2300 ± 312	2.9X	14.4 ± 4.07
VRDN-007 (YTE)	10 mg/kg, SC	1420 ± 62.4	1.8X	12.6 ± 1.87
テプロツムマブ	10 mg/kg, IV	779 ± 79.4	1.0X	6.35 ± 0.322

【配列表】

2025503614000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28, A61K 39/39 (2023.01)
ADD. A61P 5/14, C07K 7/00 (2023.01)

CPC - INV. C07K 16/2863, A61K 39/39541
ADD. A61K 2039/505, C07K 2317/565

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/028811 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 10 March 2011 (10.03.2011) Abstract; p6, ln 29-34; Table 2, p79; SEQ ID NO 94; SEQ ID NO 95	1-3, 9
A	CN 113402602 A (SHANGHAI XIANGYAO BIOPHARMA CO LTD. et al.,) 17 September 2021 (17.09.2021) Claim 6; SEQ ID NO 220	10

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
22 April 2023	JUN 30 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60207

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. ☒ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60207

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.: 4-8, 11-96
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:
---Please see continuation in first extra 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 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.:
1-3, 9-10, limited to VRDN-02500 comprising SEQ ID NOs: 1, 2, 66, 138, 148, 155, 171, 182 and 191

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60207

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+, Claims 1-3, 9-10, directed to an antibody, or antigen binding fragment thereof. The antibody will be searched to the extent that the antibody encompasses VRDN-02500 comprising a VH and VL pair comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:66, a heavy chain variable region (VH) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 1, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:138, 148 and 155, respectively, and a light chain variable region (VL) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:171, 182 and 191, respectively (note, these are the first claimed sequences for the inventive antibody). The first named invention was determined based on the first claimed VH CDR 1-3 and VL CDR 1-3 sequences (claims 1-2, 9-10) for the inventive antibody embodiment. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-3, 9-10 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the antibody encompasses a heavy chain variable region (VH) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 1, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:138, 148 and 155, respectively,
and a light chain variable region (VL) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:171, 182 and 191, respectively, further comprising a VH and VL pair comprising the amino acid sequence of SEQ ID NOs:66. Additional antibody polypeptide(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibody sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be an antibody comprising VRDN-02501 comprising a VH and VL pair comprising the amino acid sequence of SEQ ID NOs:67, a heavy chain variable region (VH) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 3, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:139, 148 and 155, respectively, and a light chain variable region (VL) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2, comprising CDRs 1-3 of SEQ ID NOs:171, 182 and 191, respectively (claims 1-3, 9-10).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

The inventions of Groups I+ each include the special technical feature of a unique amino acid sequence. Each amino acid sequence comprises a unique peptide, and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

No technical features are shared between the antibody amino acid sequences in each of Groups I+ inventions and, accordingly, these inventions lack unity a priori.

Additionally, even if Group I+ inventions were considered to share the technical features of including:
an antibody, or antigen binding fragment thereof comprising a heavy chain variable region (VH) sequence a heavy chain complementarity-determining region (HCDR), and a light chain variable region (VL) sequence comprising a light chain CDR (LCDR) sequence,
these shared technical features are previously disclosed by US 2005/0136063 A1 to Wang et al., (hereinafter 'Wang').

Wang teaches an antibody, or antigen binding fragment thereof comprising a heavy chain variable region (VH) sequence a heavy chain complementarity-determining region (HCDR), and a light chain variable region (VL) sequence comprising a light chain CDR (LCDR) sequence (Abstract - 'The present invention provides combinations including a binding composition, such as an anti-IGFR1 antibody, in association with a chemotherapeutic agent.'; Claim 1 - 'A combination comprising:
(a) one or more binding compositions comprising a member selected from the group consisting of: a light chain amino acid sequence which comprises CDR-L1 defined by SEQ ID NO: 5, CDR-L2 defined by SEQ ID NO: 6 and CDR-L3 defined by SEQ ID NO: 7; and a heavy chain amino acid sequence which comprises CDR-H1 defined by SEQ ID NO: 8 or 12, CDR-H2 defined by SEQ ID NO: 9 and CDR-H3 defined by SEQ ID NO: 10').

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

Continuation of Item 4 above: claims 4-8, 11-96 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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）
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	C07K	16/46		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15		
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19		
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21		
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,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

弁理士　當麻 博文

(74)代理人　100137729

弁理士　赤井 厚子

(74)代理人　100152308

弁理士　中 正道

(74)代理人　100201558

弁理士　亀井 恵二郎

(72)発明者　ベディアン，バヘ

アメリカ合衆国 ０２４５３ マサチューセッツ州，ウォルサム，スイート １０２Ｂ，ビルディング １７，クレセント ストリート ２０３

(72)発明者　ツァオ，ヤン

アメリカ合衆国 ０２４５３ マサチューセッツ州，ウォルサム，スイート １０２Ｂ，ビルディング １７，クレセント ストリート ２０３

Ｆターム（参考）　4B065　AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 BA02 CA25 CA44

4C084　AA13 AA19 MA02 MA58 MA66 NA05 NA14 ZA33

4C085　AA14 BB11 BB31 DD62 EE01 GG01 GG02 GG04

4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 FA74 GA23