(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004053
(43) 공개일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7035290
(22) 출원일자(국제) 2020년02월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/018702
(87) 국제공개번호 WO 2020/222892
국제공개일자 2020년11월05일
(30) 우선권주장
62/842,162 2019년05월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
하. 룬드벡 아크티에셀스카브
덴마크 디케이-2500 발뷔 오틸리아바이 9
(72) 발명자
케이디 로저 케이
덴마크 2500 발뷔 오틸리아바이 9 하. 룬드벡 아크티에셀스카브 씨/오
스미스 제프리 티 엘
덴마크 2500 발뷔 오틸리아바이 9 하. 룬드벡 아크티에셀스카브 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **항-CGRP 항체를 사용하는 두통의 치료**

(57) 요 약

이를 필요로 하는 환자에게 항-CGRP 길항제 항체의 투여를 포함하는, 편두통 또는 두통의 즉각적 경감 방법이 제공된다. 본 발명은 인간 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(이후 본원에서 "CGRP")에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 단편(Fab 단편 포함)을 사용하는, 두통 장애, 예컨대 편두통의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab9	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS	SYYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab11	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab13	QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG

(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
(72) 발명자
허먼 조셉
덴마크 2500 발뷔 오틸리아바이 9 하. 룬드벡 아크티에셀스카브 씨/오
쉐플러 바바라
덴마크 2500 발뷔 오틸리아바이 9 하. 룬드벡 아크티에셀스카브 씨/오
메타 라하르
덴마크 2500 발뷔 오틸리아바이 9 하. 룬드벡 아크티에셀스카브 씨/오

(30) 우선권주장
62/872,989 2019년07월11일 미국(US)
PCT/US2020/012781 2020년01월08일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 치료 또는 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 방지 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항-CGRP 항체 100 ㎎ 또는 300 ㎎을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 투여 시 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상을 나타내는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상이 통증, 오심, 눈부심, 또는 소리공포증 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 통증이 머리 통증인, 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 가장 성가신 증상이 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 줄어드는, 방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 더 이상 편두통을 갖지 않는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포

함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정맥내 투여가 대략 30분 내지 60분의 기간에 걸쳐 주입되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 두통 또는 편두통 증상이 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 감소되거나 없어지는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 주입 완료 2시간 후 두통이 없는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체 100 ㎎을 정맥내 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체 300 ㎎을 정맥내 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 히스타민(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 및 물을 포함하거나 이로 이루어진 제형에 포함되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제형이, 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는 상기 값의 +/- 10% 내인 양의 각각의 구성성분을 포함하거나 이로 이루어지고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 10% 내의 pH를 갖는, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 제형이, 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는 상기 값의 +/- 5% 내인 양의 각각의 구성성분을 포함하거나 이로 이루어지고, 및/또는 5.8 또는 상기 값의 +/- 5% 내의 pH를 갖는, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 제형이, 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는 상기 값의 +/- 1% 내인 양의 각각의 구성성분을 포함하거나 이로 이루어지고, 및/또는 5.8 또는 상기 값의 +/- 1% 내의 pH를 갖는, 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 제형이, 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내인 양의 각각의 구성성분을 포함하거나 이로 이루어지고, 및/또는 5.8 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내의 pH를 갖는, 방법.

청구항 30

제25항에 있어서, 상기 제형이, 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내인 양의 각각의 구성성분을 포함하거나 이로 이루어지고, 및/또는 5.8 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내의 pH를 갖는, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형 중 상기 L-히스티딘이 L-히스티딘 및 L-히스티딘 1수화물의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 32

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형 중 상기 3.1 ㎎의 히스티딘이 L-히스티딘(1 ㎎) 및 L-히스티딘 1수화물(2.8 ㎎)의 혼합물을 포함하며, 이는 최종 제형에서 합산하면 최대 3.1 ㎎ L-히스티딘 유리 염기인, 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 100 ㎎/㎖ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 ㎖은 100 ㎎의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 ㎎), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 ㎎), 폴리소르베이트 80(0.15 ㎎), 소르비톨(40.5 ㎎), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 방법.

청구항 34

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 300 ㎎/㎖ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 ㎖은 300 ㎎의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 ㎎), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 ㎎), 폴리소르베이트 80(0.15 ㎎), 소르비톨(40.5 ㎎), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 편두통 또는 두통이 급성 편두통 또는 두통, 전조증상이 동반된 또는 동반되지 않은 편두통, 만성 편두통, 삽화성 편두통, 만성/삽화성 편두통, 편마비 편두통, 클러스터 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장성 두통, 일반 두통, 두부 또는 경부에 내재된 구조적 문제에 기인하는 두통, 굴성 두통(예컨대 예를 들어 굴염과 연관된 두통), 및 알러지-유도 두통 또는 편두통을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 2의 통증 수준을 나타내는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 3의 통증 수준을 나타내는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 2의 통증 수준을 나타내는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 1의 통증 수준을 나타내는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 상기 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 임의의 급성 편두통 약제가 투여되지 않은, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 급성 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하고; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함

하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 추가적인 편두통 약제를 수여받고 있거나 수여받았던, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제39항 또는 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 항-CGRP 항체의 투여 전에, 이와 동시에 또는 후에 추가적인 편두통 약제를 수여받는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제39항 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 추가적인 편두통 약제를 수여받는, 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 급성 및/또는 만성 편두통 약제를 포함하는, 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하며; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 *피치아 패스토리스*에서 발현되거나 그 발현에 의해 수득되는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 CHO 세포에서 발현되거나 그 발현에 의해 수득되는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 3개월마다 상기 항-CGRP 항체 100 ㎎ 또는 300 ㎎이 투여되는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 초래하는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 초래하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2019년 1월 8일에 출원된 미국 가출원 제62/789,828호(변리사 문서 번호 1143257.008600); 2019년 7월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/872,989호(변리사 문서 번호 1143257.009001); 및 2019년 5월 2일에 출원된 미국 가출원 제62/842,162호(변리사 문서 번호 1143257.009000)의 우선권을 주장하는, 2020년 1월 8일에 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US2020/012781호의 일부-계속 출원이며, 상기 출원들 모두는 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록 개시

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 포함하며 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 2020년 2월 14일자로 만들어진 상기 ASCII 카피는 "1143257o009200.txt"로 명명되며 그 크기가 357,541바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 본 발명은 인간 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(이후 본원에서 "CGRP")에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 단편(Fab 단편 포함)을 사용하는, 두통 장애, 예컨대 편두통의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(이후 본원에서 "CGRP")에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 단편(Fab 단편 포함)을 사용하는, 두통, 예로, 만성 편두통의 즉각적 치료에 관한 것이다.

[0006] 관련 기술의 설명

[0007] 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP)는 37개 아미노산 길이의 다기능성 신경펩타이드로서 생산된다. 인간에게는 CGRP의 두 가지 형태인 CGRP-알파 및 CGRP-베타 형태가 존재하며 이들은 유사한 활성을 갖는다. CGRP-알파 및 CGRP-베타는 인간에서 3개의 아미노산이 다르며, 상이한 유전자로부터 유래된다. CGRP는 활성화될 때 뇌막 내에서 신경펩타이드를 방출하는, 삼차 신경과 같은 수많은 조직으로부터 방출되어, 혈관확장, 혈관 누출, 및 비만 세포 분해를 특징으로 하는 신경성 염증을 매개한다(Durham, P.L., *New Eng. J. Med.*, 350 (11):1073-75 (2004)). CGRP의 생물학적 효과는, 수용체-연관 막 단백질(RAMP)과 공동으로, 7개의 막관통 성분으로 이루어진 CGRP 수용체(CGRP-R)를 통해 매개된다. CGRP-R은 수용체 성분 단백질(RCP)의 활성을 더 필요로 하며, 이는 G 단백질을 통한 아데닐레이트 사이클라제에 대한 효율적인 결합 및 cAMP 생산에 필수적이다(Doods, H., *Curr. Op. Invest. Drugs*, 2(9):1261-68 (2001)).

[0008] 편두통은 미국 내 성인 인구의 약 10%에 영향을 미치는 신경혈관성 장애이고, 전형적으로 극심한 두통을 수반한다. CGRP는 편두통의 발달에 두드러진 역할을 하는 것으로 여겨진다. 실제로, 여러 업체, 즉, Amgen, Eli Lilly, Teva 및 Alder Biopharmaceuticals(최근 Lundbeck A/S에 의해 인수됨)는 편두통 두통을 치료하거나 방지하는 데 사용하기 위한 항-CGRP 및 항-CGRP-R 항체를 개발하였다. 본 양수인은, 모두 그 전문이 참조로 포함되는, "ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF"라는 명칭으로 2012년 5월 21일에 출원된 PCT 출원 공개 제WO/2012/162243호, "USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS"라는 명칭으로 2012년 5월 21일에 출원된 PCT 출원 공개 제WO/2012/162257호, "USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA"라는 명칭으로 2012년 5월 21일에 출원된 PCT 출원 공개 제WO/2012/162253호 및 "REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP

ANTIBODIES"라는 명칭으로 2014년 7월 3일에 출원된 PCT 출원 공개 제WO/2015/003122호를 포함하여 항-CGRP 항체 및 이의 용도와 관련된 특허 출원을 종래에 출원하였다.

발명의 내용

[0009] 하나의 양태에서, 본 개시는 이를 필요로 하는 환자에 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항-CGRP 항체 100 ㎎ 또는 300 ㎎을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 치료 방법 또는 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 방지 방법을 제공한다.

[0010] 일부 양태에서, 상기 환자는 투여 시 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상을 나타낼 수 있다.

[0011] 일부 양태에서, 상기 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상은 통증, 오심, 눈부심, 또는 소리공포증 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0012] 일부 양태에서, 상기 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상은 머리 통증을 포함할 수 있다.

[0013] 일부 양태에서, 가장 성가신 증상은 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 줄어들 수 있다.

[0014] 일부 양태에서, 상기 환자는 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 더 이상 편두통을 갖지 않을 수 있다.

[0015] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다.

[0016] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0017] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0018] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0019] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0020] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0021] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0022] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0023] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0024] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0025] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0026] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0027] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0028] 일부 양태에서, 상기 정맥내 투여는 대략 30분 내지 60분의 기간에 걸쳐 주입될 수 있다.

[0029] 일부 양태에서, 두통 또는 편두통 증상은 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 감소될 수 있거나 없어질 수 있다.

[0030] 일부 양태에서, 상기 환자는 주입 완료 2시간 후 두통이 없을 수 있다.

[0031] 일부 양태에서, 상기 방법은 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 100 ㎎의 상기 항-CGRP 항체를 정맥내 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0032] 일부 양태에서, 상기 방법은 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 300 ㎎의 상기 항-CGRP 항체를 정맥내 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0033] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 및 물을 포함하거나 이로 이루어진 제형에 포함될 수 있다.

[0034] 일부 양태에서, 상기 제형은 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있고, 또는 상기 값의 +/- 10% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 10% 내의 pH를 가질 수 있다.

[0035] 일부 양태에서, 상기 제형은 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있고, 또는 상기 값의 +/- 5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 5% 내의 pH를 가질 수 있다.

[0036] 일부 양태에서, 상기 제형은 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있고, 또는 상기 값의 +/- 1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 1% 내의 pH를 가질 수 있다.

[0037] 일부 양태에서, 상기 제형은 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있고, 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내의 pH를 가질 수 있다.

[0038] 일부 양태에서, 상기 제형은 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있고, 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내의 pH를 가질 수 있다.

[0039] 일부 양태에서, 상기 제형 중 상기 L- 히스티딘은 L-히스티딘 및 L-히스티딘 1수화물의 혼합물을 포함한다. 상기 제형 중 상기 3.1 ㎎의 히스티딘은 L-히스티딘(1 ㎎) 및 L-히스티딘 1수화물(2.8 ㎎)의 혼합물을 포함할 수 있고, 이는 최종 제형에서 합산하면 최대 3.1 ㎎ L-히스티딘 유리 염기이다.

[0040] 일부 양태에서, 상기 제형은 100 ㎎/㎖ 단회-용량 바이알에 포함될 수 있고 여기서 각각의 ㎖은 100 ㎎의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 ㎎), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 ㎎), 폴리소르베이트 80(0.15 ㎎), 소르비톨(40.5 ㎎), 및 주사용수, USP를, pH 5.8에서 함유한다.

[0041] 일부 양태에서, 상기 제형은 300 ㎎/㎖ 단회-용량 바이알에 포함될 수 있고 여기서 각각의 ㎖은 300 ㎎의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 ㎎), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 ㎎), 폴리소르베이트 80(0.15 ㎎), 소르비톨(40.5 ㎎), 및 주사용수, USP를, pH 5.8에서 함유한다.

[0042] 일부 양태에서, 상기 편두통 또는 두통은 급성 편두통 또는 두통, 전조증상이 동반된 또는 동반되지 않은 편두통, 만성 편두통, 삽화성 편두통, 만성/삽화성 편두통, 편마비 편두통, 클러스터 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장성 두통, 일반 두통, 두부 또는 경부에 내재된 구조적 문제로 인한 두통, 굴성 두통(예컨대 예를 들어 굴염과 연관된 두통), 및 알러지-유도 두통 또는 편두통을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0043] 일부 양태에서, 상기 환자는 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 2의 통증 수준을 나타낼 수 있다.

[0044] 일부 양태에서, 상기 환자는 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 3의 통증 수준을 나타낼 수 있다.

[0045] 일부 양태에서, 상기 환자는 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후

6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 2의 통증 수준을 나타낼 수 있다.

[0046] 일부 양태에서, 상기 환자는 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 1의 통증 수준을 나타낼 수 있다.

[0047] 일부 양태에서, 상기 환자에는 상기 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 임의의 급성 편두통 약제가 투여되지 않을 수 있다.

[0048] 일부 양태에서, 상기 급성 편두통 약제는 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함할 수 있다.

[0049] 일부 양태에서, 상기 비-오피오이드 진통제는 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함할 수 있으며; 상기 트립탄은 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함할 수 있고; 상기 오피오이드는 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함할 수 있고; 상기 병용 약제는 진통제 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함할 수 있고/있거나 상기 병용-진통제는 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함할 수 있고/있거나 상기 병용-진통제는 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함할 수 있다.

[0050] 일부 양태에서, 환자는 추가적인 편두통 약제를 수여받고 있거나 수여받았을 수 있다.

[0051] 일부 양태에서, 환자는 항-CGRP 항체의 투여 전에, 이와 동시에 또는 후에 추가적인 편두통 약제를 수여받을 수 있다.

[0052] 일부 양태에서, 환자는 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 추가적인 편두통 약제를 수여받을 수 있다.

[0053] 일부 양태에서, 상기 추가적인 편두통 약제는 급성 및/또는 만성 편두통 약제를 포함할 수 있다.

[0054] 일부 양태에서, 상기 추가적인 편두통 약제는 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함할 수 있다.

[0055] 일부 양태에서, 상기 비-오피오이드 진통제는 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함할 수 있고; 상기 트립탄은 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드는 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제는 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제는 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제는 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함한다.

[0056] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 *피치아 패스토리스(Pichia pastoris)*에서 발현되거나 여기서의 발현에 의해 수득될 수 있다.

[0057] 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 CHO 세포에서 발현되거나 여기서의 발현에 의해 수득될 수 있다.

[0058] 일부 양태에서, 상기 환자는 3개월마다 상기 항-CGRP 항체 100 ㎎ 또는 300 ㎎을 투여받을 수 있다.

[0059] 일부 양태에서, 상기 방법은 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 초래할 수 있다.

[0060] 일부 양태에서, 상기 방법은 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 초래할 수 있다.

[0061] 본 개시는 이를 필요로 하는 환자에 유효량의 적어도 하나의 항-CGRP 항체 또는 항체 단편 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편 또는 본원에서 개시되는 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 하나 이상의 제형을 투여하는 단계를 포함하는, 두통의 즉각적 치료 방법을 추가로 제공하며, 일부 양태에서, 상기 항체는 상기 환자가 두통을 갖는 동안 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항체 투여는 상기 두통 개시의 1시간 내지 6시간 내에 개시될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 두통은 편두통, 예로, 삽화성 편두통 또는 만성 편두통을 포함할 수 있다. 상기 두통은 약제 남용 두통을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체 또는 항체 단편 Ab6 또는 이의 Fab 단편은 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 갖거나; 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 상기 폴리펩타이드는 선택적으로 각각 인간 경 및 중 불변 영역 폴리펩타이드, 예로, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역에 연결되고, 상기 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해를 변경하도록 변형될 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예로, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예로, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함하고, 여기서 이의 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해 또는 기타 효과기 기능을 변경하도록 변형될 수 있다. 일부 양태에서, 임의의 상기 언급된 항-CGRP 항체 또는 항체 단편, 바람직하게는 Ab6은 선택적으로, 본원에서 개시되는, 예로 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80을, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎ 항-CGRP 항체, 약 3.1 ㎎ L-히스티딘, 약 40.5 ㎎ 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎ 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형에 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항체의 상기 투여되는 투여량은 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎, 예컨대 약 100 ㎎, 약 300 ㎎, 100 ㎎, 또는 300 ㎎일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 투여량은 상이한 수단에 의해, 예로, 정맥내로, 예로 식염수 용액, 예컨대 적합한 부피, 예컨대 100 ㎖ 중 0.9% 염화나트륨 중에 투여될 수 있다.

[0062] 일부 양태에서, 상기 환자는 월 25일 미만의 두통 일수, 월 20일 미만의 두통 일수, 월 15일 미만의 두통 일수, 또는 월 10일 미만의 두통 일수를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 상기 환자는 월 14일 미만의 두통 일수, 13일 미만의 두통 일수, 12일 미만의 두통 일수, 11일 미만의 두통 일수, 10일 미만의 두통 일수, 9일 미만의 두통 일수, 8일 미만의 두통 일수, 7일 미만의 두통 일수, 또는 6일 미만의 두통 일수를 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 상기 환자는 월 2일 내지 15일의 두통 일수, 예로 월 3일 내지 14일의 두통 일수, 월 4일 내지 13일의 두통 일수, 월 5일 내지 12일의 두통 일수, 월 6일 내지 11일의 두통 일수, 또는 월 7일 내지 10일의 두통 일수를 나타낼 수 있다.

[0063] 일부 양태에서, 상기 환자는 월 10회 미만의 편두통, 예컨대 월 1회 내지 9회 편두통, 예컨대 월 2회 내지 8회 편두통, 월 3회 내지 7회 편두통, 월 4회 내지 6회 편두통, 또는 월 약 5회 편두통을 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 상기 환자는 평균 월 1회보다 적은 편두통, 예로, 2개월 평균 1회, 3개월 평균 1회, 4개월 또는 6개월 평균 1회, 또는 중간 값, 예컨대 3개월 2회 편두통 등을 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 상기 편두통은 ICHD-3 가이드라인에 따라 진단될 수 있다.

[0064] 예시적인 구현예에서, 상기 두통은 약제 남용 두통을 포함할 수 있다. 상기 약제 남용 두통은 하기 기준: (a) 기존 두통 장애를 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하는 두통; 및 (b) 두통의 급성 및/또는 증상성 치료를 위해 복용될 수 있는 하나 이상의 약물의 3개월 초과 동안의 남용의 충족에 기초하여 결정될 수 있다.

[0065] 일부 구현예에서, 상기 남용은 월 10일 이상 에르고트 알칼로이드(예로, 에르고타민)의 사용, 월 10일 이상 트

립탄의 사용, 월 15일 이상 하나 이상의 비-오피오이드 진통제(예컨대 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제)의 사용, 월 10일 이상 하나 이상의 병용-진통제(추가 후술된 바와 같음)의 사용, 월 10일 이상 하나 이상의 오피오이드의 사용, 또는 월 10일 이상 2개 이상의 약물 부류의 조합(추가 후술된 바와 같음)의 사용을 포함할 수 있다.

[0066] 본원에서의 방법에서, 상기 트립탄에는 비제한적으로 트립탄, 예컨대 특히 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 및 프로바트립탄 중 어느 하나 또는 임의의 조합이 포함될 수 있다.

[0067] 일부 양태에서, 상기 약제 남용 두통은 에르고타민-남용 두통, 트립탄-남용 두통, 비-오피오이드 진통제-남용 두통, 오피오이드-남용 두통, 병용-진통제-남용 두통, 개별적으로는 남용되지 않은 다중 약물 부류에 기인하는 약제-남용 두통, 다중 약물 부류의 불특정 또는 확인불가 남용에 기인하는 약제-남용 두통, 또는 기타 약제에 기인하는 약제-남용 두통을 포함할 수 있다.

[0068] 일부 양태에서, 상기 비-오피오이드 진통제-남용 두통은 파라세타몰(아세트아미노펜)-남용 두통, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)-남용 두통, 예컨대 아세틸살리실산(아스피린)-남용 두통 또는 이부프로펜-남용 두통, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제-남용 두통을 포함할 수 있다.

[0069] 일부 양태에서, 상기 에르고타민-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 월 10일 이상 에르고트 알칼로이드, 예컨대 에르고타민의 정기적 사용 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0070] 본원에서의 방법에서, 상기 에르고트 알칼로이드는 에르고타민, 니세르골린, 메티세르기드, 또는 디하이드로에르고타민을 포함할 수 있거나, 에르고트 유도체를 포함할 수 있다.

[0071] 일부 양태에서, 상기 트립탄-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 월 10일 이상 하나 이상의 트립탄의 정기적 사용 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0072] 일부 양태에서, 상기 비-오피오이드 진통제-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 월 15일 이상 하나 이상의 비-오피오이드 진통제(예컨대 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 이부프로펜, 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제)의 정기적 사용 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0073] 본원에서의 방법에서, 상기 NSAID는 비제한적으로 이부프로펜, 나프록센, 또는 인도메타신을 포함하는, 임의의 NSAID 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0074] 일부 양태에서, 상기 병용-진통제-남용 두통은 3개월 초과 동안 월 10일 이상 하나 이상의 병용-진통제의 정기적 사용 결과 일어나는 월 15일 이상 발생하는 두통을 포함할 수 있다. 약제 남용 두통의 맥락에서, 용어 병용-진통제는 2개 이상의 부류의 약물을 조합하는 제형을 나타내며, 각각 진통 효과를 갖거나(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인) 아주반트로 작용하는 제제(예를 들어, 카페인)와 조합된 진통제이다. 일반적으로 남용되는 병용-진통제는 비-오피오이드 진통제를 적어도 하나의 오피오이드, 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈 및/또는 카페인과 조합한다. 예시적인 구현예에서, 병용-진통제 남용-두통은 아세트아미노펜, 아스피린, 및 카페인, 예로, EXCEDRIN® 또는 EXCEDRIN MIGRAINE®의 조합에 기인한다. 다른 공지된 병용 진통제는 적어도 하나의 비-진통제, 예로, 혈관수축성 약물, 예로 굴-관련 조제물을 위한 슈도에페드린, 알러지 이환자를 치료하기 위해 사용되는 항히스타민 약물 등과 조합된 진통제를 포함한다.

[0075] 일부 양태에서, 상기 오피오이드-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 월 10일 이상 하나 이상의 오피오이드의 정기적 사용 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0076] 일부 양태에서, 개별적으로 남용되지 않은 다중 약물 부류에 기인하는 상기 약제-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 임의의 단일 약물 또는 약물 부류만의 남용 없이 3개월 초과 동안 적어도 월 총 10일 에르고타민, 트립탄, 비-오피오이드 진통제 및/또는 오피오이드의 임의의 조합의 정기적 섭취 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0077] 본원에서의 방법에서, 상기 오피오이드는 비제한적으로 특히 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 테바인, 오리파빈, 혼합 오피움 알칼로이드, 예컨대 파파베레툼, 디아세틸모르핀, 니코모르핀, 디프로파노일모르핀, 디아세틸디하이드로모르핀, 아세틸프로피오닐모르핀, 데소모르핀, 메틸데소르핀, 디벤조일모르핀, 에틸모르핀, 헤테로코데인, 부프레노르핀, 에토르핀, 하이드로모르핀, 옥시모르폰, 펜타닐, 알파메틸펜

타닐, 알펜타닐, 수펜타닐, 레미펜타닐, 카르펜타닐, 오메펜타닐, 페티딘(메페리딘), 케토베미돈, MPPP, 알릴프로딘, 프로딘, PEPAP, 프로메돌, 디페닐프로필아민, 프로폭시펜, 덱스트로프로폭시펜, 덱스트로모라미드, 베지트라미드, 피리트라미드를 포함하는 오피오이드 약물의 어느 하나 또는 임의의 조합일 수 있다.

[0078] 일부 양태에서, 다중 약물 부류의 불특정 또는 확인불가 남용에 기인하는 상기 약제-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 적어도 월 10일 에르고타민, 트립탄, 비-오피오이드 진통제 및/또는 오피오이드의 임의의 조합의 정기적 섭취 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있으며, 여기서 이들 약물 부류의 사용 또는 남용 정체성, 양 및/또는 패턴은 신뢰할 수 있게 확립되지 않는다.

[0079] 일부 양태에서, 기타 약제에 기인하는 상기 약제-남용 두통은 기존 원발성 두통을 가진 환자에서 월 15일 이상 발생하고 3개월 초과 동안 월 적어도 10일 두통의 급성 또는 증상성 치료를 위해 복용된, 상술된 것들 이외의 하나 이상의 약제의 정기적 섭취 결과 일어나는 두통을 포함할 수 있다.

[0080] 약제 사용의 양 및 지속기간은 공지된 방법, 예컨대 환자 또는 관계자에 의해 보고되는 사용법, 식이, 의학 기록, 약물 구매 이력, 처방 이행, 약제 사용의 바이오마커, 약제 독성의 발생률, 약제 과용량의 발생률, 및/또는 환자의 약제 사용의 다른 지표를 이용해서 결정될 수 있다.

[0081] 본 개시는 이를 필요로 하는 환자에 유효량의 항-CGRP 항체 또는 항-CGRP 항체 단편 또는 본원에서 개시되는 상기 항-CGRP 항체 또는 항-CGRP 항체 단편을 포함하는 하나 이상의 제형을 투여하는 단계를 포함하는, 가능한 약제 남용 두통을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체 Ab6은 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 갖거나; 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 상기 폴리펩타이드는 선택적으로 각각 인간 경 및 중 불변 영역 폴리펩타이드, 예로, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역에 연결되며, 상기 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해를 변경하도록 변형될 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예로, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함한다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예로, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함하고, 이의 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해 또는 기타 효과기 기능을 변경하도록 변형될 수 있다. 임의의 상기 언급된 항-CGRP 항체 또는 항체 단편, 바람직하게는 Ab6은 본원에서 개시되는, 예로, 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80을, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎ 항-CGRP 항체, 약 3.1 ㎎ L-히스티딘, 약 40.5 ㎎ 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎ 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형에 선택적으로 포함될 수 있다. 상기 항체의 투여된 투여량은 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎, 예컨대 약 100 ㎎, 약 300 ㎎, 100 ㎎, 또는 300 ㎎일 수 있다. 투여량은 상이한 수단에 의해, 예로, 정맥내로, 예로 식염수 용액, 예컨대 적합한 부피, 예컨대 100 ㎖ 중 0.9% 염화나트륨 중에 투여될 수 있다. 가능한 약제 남용 두통은, 예로, 선택적으로 또 다른 ICHD-3 진단의 부재 하에, 특정된 월 두통 일수 및/또는 약제 사용 일수의 적어도 80% 또는 적어도 90%를 갖고/갖거나 더 짧은 기간, 예컨대 적어도 2개월에 걸친, 전적으로 충족되지 않은 기준 (a) 및 (b)를 나타낸다.

[0082] 일부 양태에서, 상기 약제-남용 두통(예컨대, 에르고타민-남용 두통, 트립탄-남용 두통, 비-오피오이드 진통제-남용 두통, 오피오이드-남용 두통, 병용-진통제-남용 두통, 개별적으로 남용된 것은 아닌 다중 약물 부류에 기인한 약제-남용 두통, 다중 약물 부류의 불특정 또는 확인불가 남용에 기인한 약제-남용 두통, 또는 기타 약제에 기인한 약제-남용 두통)은 국제 두통 장애 분류(ICHD-3) 제3판에 따라 진단될 수 있다. 그 전체가 참조로 본원에 포함되는, 국제 두통 학회(IHS)의 두통 분류 위원회, 국제 두통 장애 분류 제3판, 문헌[Cephalalgia. 2018

Jan;38(1):1-211]을 참조한다.

[0083] 본원에서, 두통이 약물 또는 약물들의 사용에 대한 "결과로" 발생하는 기준은 약제(들) 남용과 두통 사이의 명백한 연관성이 있는 것, 예를 들어, 약제(들) 남용과 두통이 상기 명시된 빈도로 존재함으로써 원인이 추정될 수 있는 것을 나타낸다.

[0084] 본 개시는 또한 이를 필요로 하는 환자에 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎의 항-CGRP 항체를 포함하는 제1 투여량을 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 만성 편두통을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 항-CGRP 항체는 바람직하게는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 제1 투여량의 투여 후 처음 24시간 내에 환자는 편두통 유병률에서 적어도 50% 감소를 나타낸다.

[0085] 또 다른 양태에서, 본 개시는 이를 필요로 하는 환자에 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎의 항-CGRP 항체를 포함하는 제1 투여량을 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 만성 편두통을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 항-CGRP 항체는 바람직하게는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하고, 투여일 다음 첫째 날에 환자는 편두통 유병률에서 적어도 50% 감소를 나타낸다.

[0086] 일부 예시적인 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체의 투여량, 예로, 제1 투여량은 100 ㎎일 수 있다.

[0087] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체의 투여량, 예로, 제1 투여량은 300 ㎎일 수 있다.

[0088] 다른 예시적인 구현예에서, 방법은 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 100 ㎎의 상기 항-CGRP 항체를 정맥내로 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0089] 다른 예시적인 구현예에서, 방법은 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 300 ㎎의 상기 항-CGRP 항체를 정맥내로 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0090] 항체는 본원에서 개시되는, 예로, 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80을, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎ 항-CGRP 항체, 약 3.1 ㎎ L-히스티딘, 약 40.5 ㎎ 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎ 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형에서 제공되거나 투여될 수 있다.

[0091] 상기 제1 투여량 전에, 환자는 월 약 10일 내지 약 22일의 편두통 일수, 예컨대 월 약 13일 내지 약 19일의 편두통 일수, 예컨대 월 약 16일의 편두통 일수를 나타낼 수 있다.

[0092] 상기 제1 투여량 전에, 환자는 월 약 14일 내지 약 27일의 두통 일수, 예컨대 월 약 17일 내지 약 24일의 두통 일수, 예컨대 월 약 20일의 두통 일수 또는 약 21일의 두통 일수를 나타낼 수 있다.

[0093] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 투여량의 적어도 10년 전에, 예컨대 상기 제1 투여량의 적어도 15년 전에, 상기 제1 투여량의 적어도 18년 또는 적어도 19년 전에 편두통으로 진단되었을 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 투여량의 적어도 5년 전에, 예컨대 상기 제1 투여량의 적어도 8년 전에, 상기 제1 투여량의 적어도 11년 또는 적어도 12년 전에 만성 편두통으로 진단되었을 수 있다.

[0095] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 투여량이 투여될 때 두통을 가질 수 있다.

[0096] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 투여량이 투여될 때 편두통, 예컨대 전조증상이 동반된 편두통을 가질 수 있다.

[0097] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 1개월의 기간 내에 적어도 50%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0098] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 1개월의 기간 내에 적어도 75%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0099] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 1개월의 기간 내에 100%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 12주의 기간 내에 적어도 50%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0101] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 12주의 기간 내에 적어도 75%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0102] 일부 구현예에서, 환자는 상기 제1 용량 전에 그 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 제1 용량이 투여된 후 12주의 기간 내에 100%만큼 편두통 일수에서 감소를 가질 수 있다.

[0103] 일부 구현예에서, 방법은 상기 제1 용량 후 약 10주 내지 14주, 바람직하게는 11주 내지 13주, 보다 바람직하게는 약 12주 또는 약 3개월 내에 상기 환자에 제2 용량의 상기 항-CGRP 항체를, 예로, 정맥내로, 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0104] 일부 구현예에서, 상기 제1 용량은 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg의 상기 항-CGRP 항체를 포함할 수 있다.

[0105] 일부 구현예에서, 상기 환자는 약제 남용 두통이 일어날 위험이 있는 만성 편두통 환자 또는 삽화성 편두통 환자일 수 있다. 상기 환자는 급성 두통 약제를 적어도 월 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 또는 10일 사용할 수 있다. 상기 환자는 급성 두통 약제를 적어도 월 10일 사용할 수 있다. 선택적으로, 상기 급성 약제 사용은 적어도 28일의 기준선 기간에 걸쳐 결정된다. 상기 급성 약제 사용은 환자, 간병인에 의해, 또는 기록에 기초하여 보고될 수 있다. 상기 급성 약제는 에르고트 알칼로이드, 트립탄, 비-오피오이드 진통제, 아세트아미노펜, 아스피린, NSAID, 비-오피오이드 진통제, 병용-진통제, 또는 오피오이드의 사용을 포함할 수 있다.

[0106] 일부 구현예에서, 상기 투여 전, 환자는 월 약 15일 내지 약 30일의 편두통 일수, 예컨대, 월 약 16일 내지 약 28일의 편두통 일수, 예컨대, 월 약 17일 내지 약 26일의 편두통 일수, 예컨대, 월 약 16일의 편두통 일수를 나타낼 수 있다.

[0107] 일부 구현예에서, 상기 투여 전, 환자는 월 약 15일 내지 약 27일의 두통 일수, 예컨대, 월 약 17일 내지 약 24일의 두통 일수, 예컨대, 월 약 20일 내지 약 21일의 두통 일수를 나타낼 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여의 적어도 10년 전, 예컨대, 상기 투여의 적어도 15년 전, 예컨대, 상기 투여의 적어도 18년 전 또는 적어도 19년 전에 편두통으로 진단되었을 수 있다.

[0109] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여의 적어도 5년 전, 예컨대, 상기 투여의 적어도 8년 전, 예컨대, 상기 투여의 적어도 11년 전 또는 적어도 12년 전에 만성 편두통으로 진단되었을 수 있다.

[0110] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 1개월의 기간 내에 편두통 일수의 적어도 50% 감소를 가질 수 있다.

[0111] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 1개월의 기간 내에 편두통 일수의 적어도 75% 감소를 가질 수 있다.

[0112] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 1개월의 기간 내에 편두통 일수의 100% 감소를 가질 수 있다.

[0113] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 12주의 기간 내에 편두통 일수의 적어도 50% 감소를 가질 수 있다.

[0114] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 12주의 기간 내에 편두통 일수의 적어도 75% 감소를 가질 수 있다.

[0115] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 투여 전 상기 환자가 경험한 기준선 편두통 일수에 비해 상기 항체를 투여받은 후 12주의 기간 내에 편두통 일수의 100% 감소를 가질 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 제2 용량의 상기 항-CGRP 항체를 상기 투여 후 약 10주 내지 14주, 바람직하게는 11주 내지 13주, 보다 바람직하게는 약 12주 또는 약 3개월 내에, 예를 들어, 정맥내로, 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, 상기 투여는 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg의 상기 항-CGRP 항체를 포함할 수 있다.

[0118] 일부 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 무글리코실화될 수 있거나, 글리코실화된다면 오로지 만노스 잔기만을 함유할 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드로 이루어질 수 있다. 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 231에 의해 인코딩된 경쇄 폴리

펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩된 중쇄 폴리펩타이드로 이루어질 수 있다.

[0120] 일부 구현예에서, 상기 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 222의 가변 경쇄 및/또는 서열번호: 202의 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 232에 의해 인코딩된 가변 경쇄 및/또는 서열번호: 212에 의해 인코딩된 가변 중쇄를 포함한다.

[0121] 일부 구현예에서, 상기 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 221의 경쇄 및/또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 231에 의해 인코딩된 경쇄 및/또는 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩된 중쇄를 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 VL 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 VH 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 폴리펩타이드는 선택적으로 인간 경 및 중 불변 영역 폴리펩타이드, 예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역에 각각 연결되고, 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해를 변경하도록 변형될 수 있고, 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예를 들어, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예를 들어, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함하고, 그의 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해 또는 기타 효과기 기능을 변경하도록 변형될 수 있다.

[0124] 일부 구현예에서, 임의의 상기 언급된 항-CGRP 항체 또는 항체 단편은 본원에 개시되는 제형, 예를 들어, 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 약 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 약 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형에 포함될 수 있다. 항체 또는 단편은 상이한 수단에 의해, 예를 들어, 정맥내로, 예를 들어, 적합한 부피, 예컨대, 100 ㎖ 중 0.9% 염화나트륨과 같은 식염수 용액 중에 투여될 수 있다.

[0125] 일부 구현예에서, 약 100 ㎎, 약 125 ㎎, 약 150 ㎎, 약 175 ㎎, 약 200 ㎎, 약 225 ㎎, 약 250 ㎎, 약 275 ㎎, 또는 약 300 ㎎의 상기 항-CGRP 항체 또는 항체 단편이, 예를 들어, 정맥내로, 투여된다.

[0126] 다른 구현예에서, 약 100 ㎎의 상기 항-CGRP 항체 또는 항체 단편이 투여된다.

[0127] 다른 구현예에서, 약 300 ㎎의 상기 항-CGRP 항체 또는 항체 단편이, 예를 들어, 정맥내로, 투여된다.

[0128] 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 최대 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 3개월마다 또는 12주마다의 빈도로, 예를 들어, 정맥내로, 투여되고, 여기서 항체 투여량은 대략 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 3개월마다 또는 12주마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다. 어구 "항체 투여량이 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다"는, 동일하거나 상이한 경로(예를 들어, i.v., i.m., 및/또는 s.c.), 투여 부위에 의해서일 수 있는, 비교적 짧은 기간 내에, 예를 들어, 수시간의 기간, 예를 들어 1시간 내지 8시간, 약 1일의 기간 내에, 약 2일 내에, 또는 약 1주 내에 언급된 양의 항체의 투여를 나타낸다. 이러한 문맥에서 용어 "상이한 제형"은 각각의 투여량이 투여되는 약제학적 제형의 화학적 조성과 관련하여 투여량이 동일한지 또는 상이한지에 상관없이 상이한 시간 및/또는 상이한 부위 및/또는 상이한 경로로 투여되는 항체 투여량을 나타내고; 예를 들어, 농도, 부형제, 담체, pH 등은 투여되는 여러 투여량들 간에 동일하거나 상이할 수 있다.

[0129] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 8주마다 또는 2개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0130] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 또는 3개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0131] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 16주마다 또는 4개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0132] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 20주마다 또는 5개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0133] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 24주마다 또는 6개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0134] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 28주마다 또는 7개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0135] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 32주마다 또는 8개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0136] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 36주마다 또는 9개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0137] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 40주마다 또는 8개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0138] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 44주마다 또는 9개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0139] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 48주마다 또는 10개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0140] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 52주마다 또는 11개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0141] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 56주마다 또는 12개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0142] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 15개월 내지 18개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0143] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편 투여량은 대략 18개월 내지 21개월마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0144] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체 투여량 또는 항체 단편은 대략 2년마다의 빈도로 투여되는 상이한 제형으로 분할되거나 단일 제형으로 투여된다.

[0145] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 전신 투여된다.

[0146] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 정맥내, 근육내, 정맥내, 척수강내, 두개내, 국소, 비강내, 및 경구로부터 선택된 투여 방식에 의해 투여된다. 바람직한 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체 또는 항체 단편은 정맥내 투여된다.

[0147] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 적어도 10일의 생체내 반감기를 갖는다.

[0148] 다른 예시적인 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체는 적어도 15일의 생체내 반감기를 갖는다.

[0149] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 적어도 20일의 생체내 반감기를 갖는다.

[0150] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 적어도 20일 내지 30일의 생체내 반감기를 갖는다.

[0151] 다른 예시적인 구현예에서, 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎의 투여량으로 투여되는 항-인간 CGRP 항체는 적어도 약 (284시간 ± 44시간)의 ±20%의 생체내 반감기를 갖는다.

[0152] 다른 예시적인 구현예에서, 상기 언급된 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 인간 α-CGRP 및 β-CGRP에 결합한다.

[0153] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 30일 후에 국소 적

용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0154] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 60일 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0155] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 90일 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0156] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 120일 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0157] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 150일 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0158] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체를 투여한 지 적어도 180일 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0159] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체의 투여 후 180일이 지난 후에 국소 적용된 캡사이신에 의해 유도된 혈관확장의 억제를 초래한다.

[0160] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 최대 반응(Imax)의 5% 내에서 지속적인 약력학(PK) 활성을 초래한다(더 낮은 항체 용량과 비교하여).

[0161] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 항체 투여 후 적어도 2개월 내지 3개월 동안 유지되는 지속적인 약력학(PK) 활성을 초래하고, 여기서 항-인간 CGRP 항체의 PK 분석은 혈장 농도로부터 얻어진다.

[0162] 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 항-인간 CGRP 항체 투여량은 약 100 mg 내지 약 300 mg 이상이고, 이는 2개월 이하마다의 빈도로 투여된다.

[0163] 본 발명은 추가적으로 CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 특이적인 항-CGRP 항체 및 이의 단편, 특히, 원하는 에피토프 특이성, 높은 친화도 또는 결합능 및/또는 기능적 특성을 갖는 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 구현예는 CGRP에 결합하고/결합하거나 CGRP를 CGRP 수용체("CGRP-R")에 결합시켜 매개된 생물학적 활성을 억제할 수 있는 키메라 또는 인간화 항체 및 이의 단편(Fab 단편 포함)의 용법에 관한 것이고, 예를 들어, 여기서 이러한 항체는 선택적으로 이를 발현하도록 조작된 재조합 세포, 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 추가로 선택적으로 *피치아 패스토리스* 및 CHO 세포로부터 유래된다.

[0164] 본 발명의 또 하나의 바람직한 구현예에서, cAMP의 CGRP-알파-, CGRP-베타-, 및 랫트 CGRP-주도의 생산을 억제하는 전장 항체 및 이의 Fab 단편이 고려된다. 본 발명의 추가의 바람직한 구현예에서, 투여 후 수령체에서 혈관확장을 감소시키는 전장 및 이의 Fab 단편이 고려된다.

[0165] 본 발명은 또한 하나 이상의 기능적 또는 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이트된 항-CGRP 항체 및 이의 결합 항체의 컨쥬게이트의 용법을 고려한다. 본 발명은 또한 키메라 또는 인간화 항-CGRP 또는 항-CGRP/CGRP-R 복합 항체 및 이의 결합 항체의 용법을 고려한다. 일 구현예에서, 결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역의약품), 카멜바디, 나노바디, 및 IgNAR을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0166] **도 1a 내지 도 1f**는 항체 Ab1 내지 Ab14에 대한 전장 중쇄의 폴리펩타이드 서열을 이들의 프레임워크 영역(FR), 상보성 결정 영역(CDR), 및 불변 영역 서열로 구분하여 제공한다.

도 2a 내지 도 2d는 항체 Ab1 내지 Ab14에 대한 전장 경쇄의 폴리펩타이드 서열을 이들의 프레임워크 영역(FR), 상보성 결정 영역(CDR), 및 불변 영역 서열로 구분하여 제공한다.

도 3a 내지 도 3p는 항체 Ab1 내지 Ab14에 대한 전장 중쇄를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열을 이들의 프레임워크 영역(FR), 상보성 결정 영역(CDR), 및 불변 영역 코딩 서열로 구분하여 제공한다.

도 4a 내지 도 4i는 항체 Ab1 내지 Ab14에 대한 전장 경쇄를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열을 이들의 프레임워크 영역(FR), 상보성 결정 영역(CDR), 및 불변 영역 코딩 서열로 구분하여 제공한다.

도 5는 가변 영역 및 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 중쇄 폴리펩타

이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 6은 프레임워크 영역(FR) 및 불변 영역을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 중쇄 폴리펩타이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 7은 가변 영역 및 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 경쇄 폴리펩타이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 8은 프레임워크 영역(FR) 및 불변 영역을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 경쇄 폴리펩타이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 9는 가변 영역 및 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 중쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열 내의 폴리뉴클레오타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 10은 프레임워크 영역(FR) 및 불변 영역을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 중쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 11은 가변 영역 및 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 경쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열 내의 폴리뉴클레오타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 12는 프레임워크 영역(FR) 및 불변 영역을 포함하는 서열 특징의 항체 Ab1 내지 Ab14의 전장 경쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드 서열 내의 폴리펩타이드 서열 좌표, 및 각각의 개별 특징의 서열번호를 제공한다.

도 13은 기간 전반에 걸쳐 각각의 모니터링 시점에 편두통의 50%, 75% 또는 100% 감소를 나타낸 Ab6(처리군) 또는 위약군으로 치료된 실시예 2에 기재된 인간 임상 시험에서 대상체의 수를 나타낸다. 각각의 군의 우측 막대는 1000 ㎎ Ab6를 받은 환자에 해당하고, 각각의 군의 좌측 막대는 매칭되는 위약 대조에 해당한다. 각각의 반응률 군에서, Ab6를 받은 환자는, 나타나 있는 각각의 개개 군에서 0.0155, 0.0034, 및 0.0006의 p 값으로, 위약-처리 대조보다 유의하게 더 큰 반응률을 가졌다. 투여된 항체는 *피. 패스토리스*에서 생성되었고, 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201의 중쇄 폴리펩타이드로 이루어졌다.

도 14는 치료 후 12주에 걸친 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 나타낸다. (p=0.0078). 윗선(적색) 및 아랫선(청색)은 각각 위약-처리 대조 및 1000 ㎎ Ab6이 투여된 환자에 대한 결과를 나타낸다.

도 15는 치료 후 12주에 걸친 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 삽화수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 나타낸다. 윗선(적색) 및 아랫선(청색)은 각각 위약-처리 대조 및 1000 ㎎ Ab6이 투여된 환자에 대한 결과를 나타낸다.

도 16은 치료 후 12주에 걸친 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 시간수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 나타낸다. 윗선(적색) 및 아랫선(청색)은 각각 위약-처리 대조군 및 1000 ㎎ Ab6이 투여된 환자에 대한 결과를 나타낸다.

도 17은 환자 선별, 처리군 및 대조군으로의 배정, 및 후속 조치를 거친 환자의 손실을 요약한 것이다.

도 18은 기준선, 치료 후 제4주, 치료 후 제8주 및 치료 후 제12주의 Ab6-처리군 및 위약군에 대한 HIT-6 반응자 분석을 비교한 것이다.

도 19는 HIT-6 분석에서 기준선 및 Ab6 투여후 두통의 효과가 단지 "일부 있음" 또는 "거의 없음/전혀 없음"을 지시한 환자의 백분율을 나타낸다. 기준선에서 대부분의 환자는 편두통의 "상당한" 또는 "중증" 영향을 가졌다. 각각의 후속 시점에, 1000 ㎎ Ab6를 투여받은 환자(청색으로 되어 있는, 각각의 군의 좌측 막대)는 위약 대조(적색으로 되어 있는, 각각의 군의 우측 막대)에 비해 유의하게 더 큰 백분율로 단지 "일부 있음" 또는 "거의 없음/전혀 없음"의 HIT-6 영향을 가졌다.

도 20은 1000 ㎎의 단일 투여량으로 정맥내 투여된 Ab6에 대한 약동학(PK) 프로파일을 포함한다.

도 21은 Ab6의 단일 1000 ㎎ 정맥내 투여량에 대한 무혈장 약동학(PK) 매개변수 N(환자 수), 평균, 및 표준 편

차(SD)를 포함한다. 표에 나타낸 매개변수 및 단위는 C_{max}(㎍/㎖), $AUC_{0-\infty}$(mg*hr/㎖), 반감기(일), V_z(ℓ) 및 C_L(㎖/hr)이다.

도 22는 실시예 2에 기재된 연구에 대한 단일 용량으로서 Ab6(1000 mg i.v.) 대 위약의 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 변화(평균 +- SEM) 변화를 나타낸다.

도 23은 실시예 2에 기재된 연구에 대한 전체 분석 집단의 시간 경과에 따른 평균 편두통 일수(+/- SD)를 나타낸다. 관찰된 빈도를 완료율의 역수와 곱함으로써 21일 내지 27일 동안 e다이어리가 완료된 방문 간격에 정규화가 적용되었다.

도 24는 실시예 2에 기재된 연구의 1주 내지 4주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 25는 실시예 2에 기재된 연구의 1주 내지 4주 동안 위약군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 26은 실시예 2에 기재된 연구의 5주 내지 8주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 27은 실시예 2에 기재된 연구의 5주 내지 8주 동안 위약군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 28은 실시예 2에 기재된 연구의 9주 내지 12주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 29는 실시예 2에 기재된 연구의 9주 내지 12주 동안 위약군에 대한 실제 및 변화 편두통 일수의 분포를 나타낸다.

도 30은 실시예 2에 기재된 연구의 Ab6 및 위약 처리군에 대한 50% 반응자 비율을 나타낸다. 편두통 빈도가 50% 이상 감소된 대상체는 50% 반응자인 것으로 간주되었다. 관찰된 빈도를 완료율의 역수와 곱함으로써 21일 내지 27일 동안 e다이어리가 완료된 방문 간격에 정규화가 적용되었다.

도 31은 실시예 2에 기재된 연구의 Ab6 및 위약 처리군에 대한 75% 반응자 비율을 나타낸다. 편두통 빈도가 75% 이상 감소된 대상체는 75% 반응자인 것으로 간주되었다. **도 30**에 기재된 바와 같이 정규화가 적용되었다.

도 32는 실시예 2에 기재된 연구의 Ab6 및 위약 처리군에 대한 100% 반응자 비율을 나타낸다. 편두통 빈도가 100% 이상 감소된 대상체는 100% 반응자인 것으로 간주되었다. **도 30**에 기재된 바와 같이 정규화가 적용되었다.

도 33은 실시예 2에 기재된 연구의 전체 분석 집단에 대한 시간 경과에 따른 평균 편두통 중증도를 나타낸다. 사용된 척도와 관련하여, 3의 평균 편두통 스코어는 "중등도 통증"을 나타낸다.

도 34는 실시예 2에 기재된 연구의 위약 및 처리군에 대한 측정된 속성의 기준선으로부터의 변화를 요약한 것이다.

도 35는 실시예 3에 기재된 임상 시험에서 제1일, 제7일, 제14일, 제21일, 및 제28일에 300 mg, 100 mg, 및 위약 처리군에서 편두통이 있는 환자의 백분율을 나타낸다. 맨 윗선은 위약에 대한 결과를 나타내고, 맨 아랫선은 300 mg 투여량에 대한 결과를 나타내고, 중간선은 100 mg 투여량에 대한 결과를 나타낸다.

도 36은 실시예 3에 기재된 임상 시험에서 제1개월 내에, 제1개월 내지 제3개월에 걸쳐(1차 주입 후), 및 제4개월 내지 제5개월에 걸쳐(2차 주입 후) 편두통 일수의 50% 감소를 달성한 300 mg 및 100 mg 처리군에서 환자의 백분율을 나타낸다. 각각의 그래프에서, 데이터 막대는 좌측에서 우측으로 100 mg, 300 mg, 및 위약군에 대한 결과를 나타낸다. 통계적 유의성은 나타낸 바와 같다. ++는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타내고; +는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타내고(비조정); §는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다(사후).

도 37은 실시예 3에 기재된 임상 시험에서 제1개월 내에, 제1개월 내지 제3개월에 걸쳐(1차 주입 후), 및 제4개월 내지 제5개월에 걸쳐(2차 주입 후) 편두통 일수의 75% 감소를 달성한 300 mg 및 100 mg 처리군에서 환자의 백분율을 나타낸다. 데이터 순서 및 통계적 유의성 표시는 **도 36**에 지시된 바와 같다.

도 38은 실시예 3에 기재된 임상 시험에서 제1개월 내에, 제1개월 내지 제3개월에 걸쳐(제1 주입 후), 및 제4개

월 내지 제5개월에 걸쳐(제2 주입 후) 편두통 일수의 100% 감소를 달성한 300 ㎎ 및 100 ㎎ 처리군에서 환자의 백분율을 나타낸다. 데이터 순서 및 통계적 유의성 라벨은 **도 36**에 지시된 바와 같다.

도 39는 실시예 3에 기재된 임상 시험에서 각각의 처리군의 환자 특징을 요약한 것이다. *편두통 방지 치료에 대한 미국 신경 학회(American Academy of Neurology)/미국 두통 학회(American Headache Society) 지침에 따름(코드화된 의료 데이터의 임상 검토에 의해 확인된 약제); SD, 표준 편차; BMI, 체질량 지수.

도 40은 만성 편두통 환자의 인간 임상 시험에 대한 기준선 하위군별 제1개월 내지 제3개월에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)의 기준선으로부터의 변화에서 위약과의 차이이다. 그래프에서, 데이터 점은 평균 값을 나타내며, 선은 맨 좌측에 표시된 바와 같이 각각의 하위군에 대한 100 ㎎(윗선) 또는 300 ㎎(아랫선) 처리군의 위약으로부터의 변화의 95% 신뢰 구간(CI)을 나타낸다.

도 41은 삽화성 편두통 환자의 인간 임상 시험에 대한 기준선 하위군별 제1개월 내지 제3개월에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)의 기준선으로부터의 변화에서 위약과의 차이이다. 그래프는 도 40에서와 같이 표시되어 있다.

도 42는 기준선에 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 만성 편두통 환자에서 2개 용량 간격에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)의 기준선으로부터의 변화이다. 세모: 위약(n=366). 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6(n=356). 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6(n=350).

도 43은 기준선에 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 만성 편두통 환자에서 급성 약제 사용의 평균 일수이다. 세모: 위약(n=366). 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6(n=356). 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6(n=350).

도 44는 기준선 급성 약제 사용 일수가 상이한 만성 편두통 환자의 하위군별 급성 약제 사용의 기준선으로부터의 변화이다. 실선: 기준선에 월 10일 이상 급성 약제를 사용한 환자. 점선: 기준선에 적어도 월 1일 및 월 10일 미만 급성 약제를 사용한 환자. 세모: 위약. 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6. 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6.

도 45는 기준선 급성 약제 사용과 만성 편두통 환자의 하위군별 급성 약제 일수의 요약이다.

도 46은 기준선에 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 삽화성 편두통 환자에서 2개 용량 간격에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)의 기준선으로부터의 변화이다. 세모: 위약(n=222). 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6(n=221). 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6(n=222).

도 47은 기준선에 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 삽화성 편두통 환자에서 평균 급성 약제 사용 일수이다. 세모: 위약(n=222). 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6(n=221). 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6(n=222).

도 48은 기준선 급성 약제 사용 일수가 상이한 삽화성 편두통 환자의 하위군별 급성 약제 사용의 기준선으로부터의 변화이다. 실선: 기준선에 월 10일 이상 급성 약제를 사용한 환자. 점선: 기준선에 적어도 월 1일 및 월 10일 미만 급성 약제를 사용한 환자. 세모: 위약. 원: 용량 당 100 ㎎ Ab6. 네모: 용량 당 300 ㎎ Ab6.

도 49는 기준선 급성 약제 사용과 삽화성 편두통 환자의 하위군별 급성 약제 일수의 요약이다.

도 50은 편두통 데이터에서의 제-1일의 포함. 제0일은 주입일로 정의된다. 따라서, 제0일 상의 데이터는 주입-후 치료 효과를 시사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] 두통 치료를 위한 항-CGRP 항체의 사용이 본원에서 기재된다. 추가적으로, 항-CGRP 항체는 만성 편두통의 치료를 위해 효과적인 것으로 본원에서 실증된다. 치료는 투여 후 첫째 날에 관찰된 편두통으로부터 경감을 가지며, 매우 빠른 유효성 개시를 갖는 것으로 나타났다.

[0168] 정의

[0169] 본 발명은 기재된 특정한 방법론, 프로토콜, 세포주, 동물 종 또는 속, 및 시약으로 제한되지 않고 달라질 수도 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정한 구현예를 설명하려는 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려고 의도된 것이 아니고, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것임이 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 단수형 및 정관사형은 상기 문맥이 명확하게 다르게 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"의 언급은 복수의 상기 세포를 포함하며, "단백질"의 언급은 하나 이상의 단백질 및 당업자에게 널리 공지된 이의 동등물 등의 언급을 포함한다. 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은, 달리 분명하게 지시되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술분야에서 당

업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0170] 본원에서 사용되는 용어 "약제 남용 두통"은 ICHD-3(국제 두통 학회(IHS)의 두통 분류 위원회, 국제 두통 장애 분류 제3판, 문헌[Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211])에 명시된 질환에 대한 기준을 충족하는 두통을 나타낸다. 이 용어는 ICHD-3에 정의된 바와 같은 하위유형의 약제 남용 두통, 예컨대, 트립탄-남용 두통, 비-오피오이드 진통제 남용 두통, 오피오이드 남용 두통 등을 포함한다.

[0171] 본원에서 사용되는 용어 "편두통 유병률에서의 감소"는 언급된 기간에, 예컨대 항체의 첫 번째 투여량 후 18시간, 20시간, 24시간, 28시간, 또는 30시간의 기간, 바람직하게는 24시간의 기간에, 또는 항체 투여일 다음 첫째 날에(즉, 항체 투여가 완료되는 날 다음 첫째 날 전체에) 환자가 편두통을 가질 가능성에서의 감소(예로, 언급된 감소%, 예컨대 50%)를 나타낸다. 감소 가능성은 개별 환자에 대한 결과와 무관하게 다수의 환자에 걸쳐 관찰 가능할 수 있으므로, 주어진 환자가 그 기간 동안 편두통을 가질 수도 또는 갖지 않을 수도 있음이 이해되어야 한다.

[0172] 본원에서 사용되는 용어 "만성 편두통"은 환자가 평균적으로 적어도 월 15일의 편두통 및/또는 두통 일수를 나타내는 병태를 나타낸다. 용어 "삽화성 편두통"은 환자가 평균적으로 월 15일 미만의 두통 및/또는 편두통을 나타내는 병태를 나타낸다.

[0173] 본원에서 사용되는 용어 "만성 편두통으로 진단된"은 환자의 공식적인 진단이 수행되었는지의 여부에 상관없이 만성 편두통에 대한 임상 기준을 충족하는 환자를 나타낸다.

[0174] 본원에서 사용되는 용어 "정맥내 투여하는"은 물질, 예를 들어, 항체가 그러한 환자의 순환, 가장 전형적으로는 정맥 순환에 직접 도입되는 투여 방식을 나타낸다. 이러한 물질은 담체 유체, 예컨대, 수용액, 예를 들어, 생리식염수에 도입될 수 있다. 이러한 물질은, 투여가 단기간에 걸쳐(예를 들어, 1일 내, 바람직하게는 12시간 내, 더욱 바람직하게는 6시간 내, 및 가장 바람직하게는 1시간 내지 2시간 내) 완료되는 한, 단일 제형 또는 다중 제형으로 투여될 수 있다.

[0175] 본원에서 사용되는 용어 "기준선 편두통 일수"는 명시된 기간 내, 예를 들어, 치료 전 환자가 나타내는 편두통 일수를 나타낸다. 예를 들어, 기준선 편두통 일수는, 예를 들어, 편두통의 발생 여부를 매일 기록함으로써 1개월 이상의 기간에 걸쳐 결정될 수 있다.

[0176] 본원에서 사용되는 용어 "즉각적 경감"은 환자에서의 두통 또는 편두통 증상, 예로, 급성 편두통 또는 만성/삽화성 편두통과 연관된 두통 또는 편두통 증상 또는 빈번한 두통 또는 편두통 삽화와 연관된 또 다른 두통 또는 편두통 병태에서의 경감을 의미하려는 것이며, 여기서 증상의 상기 경감은 항-CGRP 항체 치료 후 신속하게 또는 즉각적으로 경험되고, 예로, 하나 이상의 증상의 경감은 Ab6으로의 주입 후 단기간 내에, 예컨대 수 분 또는 수 시간 내에, 예컨대 10분, 20분, 30분, 60분, 1시간, 2시간 또는 6시간, 최대 예로 1일 내에 환자에 의해 경험된다.

[0177] 본원에서 사용되는 용어 "즉각적 방지 치료"는 환자에서 두통 또는 편두통 증상의 방지, 예로 급성 편두통 또는 만성/삽화성 편두통 또는 또 다른 두통 또는 편두통 병태와 연관된 두통 또는 편두통 증상의 방지를 의미하려는 것이다. 상기 맥락에서, "즉각적 방지 치료"는 대상체에서 두통 또는 편두통이 일어날 가능성 감소를 초래하는, 편두통 또는 두통의 발생 위험이 있는 대상체의 예방적 치료를 나타낸다. 전형적으로, 두통 또는 편두통 삽화의 환자 이력으로 인해, 환자에서는 새로운 두통 또는 편두통 삽화의 큰 위험이 존재한다. 전형적으로 증상의 방지는 항-CGRP 항체 치료 후 신속하게 또는 즉각적으로 경험되며, 예로, 하나 이상의 증상의 방지는 Ab6으로의 주입 후 단기간 내에, 예컨대 수 분 또는 수 시간 내에, 예컨대 10분, 20분, 30분, 60분, 1시간, 2시간 또는 6시간, 최대 예로 1일 내에 환자에 의해 경험된다.

[0178] 본원에서 사용되는 용어 "4-점 척도" 또는 "4점 통증 척도" 또는 "VRS" 또는 "VRS-4"는 통증을 측정하기 위해 사용되는 4-점 구두 평가 척도(VRS)(VRS-4)를 나타낸다(문헌["The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition", Cephalalgia, 2018, Vol. 38(1) 1-211, at pg. 210 ("intensity of pain")] 참조). VRS에서 환자는 3은 중증, 2는 중등도, 1은 경증, 및 0은 통증 없음의 4점 척도(0 내지 3) 상에서 통증을 구두 평가하도록 요청된다. 이는 또한 그 기능적 결과의 관점으로 표현되는 구두 평가 척도 상에서 스코어링될 수 있다: 0, 통증 없음; 1, 경증 통증, 일반 활동을 방해하지 않음; 2, 중등도 통증, 일반 활동을 억제하지만 전체적으로 방지하는 것은 아님; 3, 중증 통증, 모든 활동을 방지함.

[0179] 본원에서 사용되는 용어 "월 편두통 일수"는 환자가 편두통을 갖는 월 일수, 즉, 그러한 날 중 어느 때라도 환자가 편두통의 임상적 정의를 충족하는 증상을 갖는 일수를 나타낸다. 월 편두통 일수는 편두통 발생의 여부를

매일 기록함으로써 결정될 수 있다.

[0180] 본원에서 사용되는 용어 "월 두통 일수"는 환자가 두통을 갖는 월 일수, 즉, 그러한 날 중 어느 때라도 환자가 두통의 임상적 정의를 충족하는 증상을 갖는 일수를 나타낸다. 월 두통 일수는 두통 발생의 여부를 매일 기록함으로써 결정될 수 있다.

[0181] *칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP)*: 본원에서 사용되는 CGRP는 American Peptides(Sunnyvale CA) 및 Bachem(Torrance, CA)으로부터 이용 가능한 하기 *호모사피엔스* CGRP-알파 및 *호모사피엔스* CGRP-베타 아미노산 서열뿐만 아니라, 이들 CGRP 아미노산 서열의 임의의 막-결합 형태 외에도, 이 서열의 돌연변이(뮤티엔), 스플라이스 변이체, 이소형, 오르토로그, 동족체 및 변이체를 포함한다:

[0182] CGRP-알파: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH_2(서열번호: 561), 여기서, 말단 페닐알라닌은 아미드화되어 있음;

[0183] CGRP-베타: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNFVPTNVGSKAF-NH_2(서열번호: 562), 여기서, 말단 페닐알라닌은 아미드화되어 있음.

[0184] *발현 벡터*: 이들 DNA 벡터는 표적 숙주 세포, 예를 들어, 효모 또는 포유동물 세포, 예컨대, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포 내에서 외래 단백질을 발현시키기 위한 조작을 용이하게 하는 요소를 함유한다. 간편하게, 형질전환을 위한 DNA의 서열 및 생산의 조작이 박테리아 숙주, 예를 들어, 대장균에서 일차적으로 수행되고, 일반적으로 벡터들은 박테리아 복제 기점 및 적절한 박테리아 선별 마커를 포함하는, 상기 조작을 용이하게 하는 서열들을 포함할 것이다. 선별 마커는 선별 배양 배지에서 성장한 형질전환된 숙주 세포의 생존 또는 성장에 필요한 단백질을 인코딩한다. 선별 유전자를 함유하는 벡터로 형질전환되지 않은 숙주 세포는 배양 배지에서 생존하지 않을 것이다. 전형적인 선별 유전자는 (a) 항생제 또는 기타 독소에 대한 내성을 부여하는 단백질, (b) 영양요구성 결핍을 보충하는 단백질, 또는 (c) 복합 배지로부터 이용 가능하지 않은 매우 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 인코딩한다. 효모의 형질전환을 위한 예시적인 벡터 및 방법은, 예를 들어, 문헌[Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다.

[0185] 효모 또는 포유동물 세포에 사용하기 위한 발현 벡터는 일반적으로 형질전환된 효모 균주 또는 형질전환된 포유동물 세포를 확인하기 위한 영양요구성 또는 약물 선별 마커를 포함하는, 효모 또는 포유동물 특이적 서열들을 추가로 포함할 것이다. 약물 마커는 숙주 세포에서 벡터의 카피수를 증폭시키는 데 추가로 사용될 수 있다.

[0186] 관심대상의 폴리펩타이드 코딩 서열은 숙주 세포, 예를 들어, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포에서의 폴리펩타이드의 발현을 제공하는 전사 및 번역 조절 서열들에 작동 가능하게 연결된다. 이들 벡터 성분은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다: 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열. 폴리펩타이드의 분비를 위한 서열들, 예를 들어, 신호 서열 등이 또한 포함될 수 있다. 효모 또는 포유동물 복제 기점은 선택적인데, 발현 벡터가 종종 숙주 세포 게놈 내로 통합되기 때문이다. 발명의 일 구현예에서, 관심대상의 폴리펩타이드는 효모 2배체 세포로부터의 폴리펩타이드의 최적화된 분비를 제공하는 서열들에 작동 가능하게 연결되거나 융합된다.

[0187] 핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계 내로 배치될 때 "작동 가능하게 연결"된다. 예를 들어, 신호 서열을 위한 DNA는, 만약 이것이 폴리펩타이드의 분비에 관여하는 전구단백질로서 발현되면, 폴리펩타이드를 위한 DNA에 작동 가능하게 연결되고, 프로모터 또는 인핸서는 만약 이것이 서열의 전사에 영향을 미치면, 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동 가능하게 연결"되는 것은 연결될 DNA 서열이 인접하는 것을 의미하고, 분비성 리더인 경우, 인접하고 해독틀(reading frame) 안에 있다는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 인접할 필요가 없다. 연결은 간편한 제한 부위에서의 라이게이션(ligation)에 의해 또는 대안적으로는 당업자에게 공지된 PCR/재조합 방법(Gateway® Technology; Invitrogen, Carlsbad California)에 의해 달성된다. 그러한 부위가 존재하지 않는 경우, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커가 통상적 관례에 따라 사용된다.

[0188] 프로모터는 구조 유전자(일반적으로 약 100 내지 1000 bp 내)의 시작 코돈의 상류(5')에 위치하는 비번역 서열로서, 이들이 작동 가능하게 연결된 특정한 핵산 서열의 전사 및 번역을 제어한다. 이러한 프로모터들은 몇 가지 계열에 속한다: 유도성(inducible), 항시적(constitutive), 및 억제성(repressible) 프로모터(억제인자의 부재에 반응하여 전사 수준을 증가시킴). 유도성 프로모터는 배양 조건의 일부 변화, 예를 들어, 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도 변화에 반응하여 이들의 제어 하에 있는 DNA로부터 증가된 전사 수준을 개시할 수 있다.

[0189] 프로모터 단편은 또한 숙주 게놈 내의 동일한 부위 내로의 발현 벡터의 상동 재조합 및 통합을 위한 부위로서 작용할 수 있고, 대안적으로 선별 마커가 상동 재조합을 위한 부위로서 사용된다. *피치아* 유래의 적합한 프로모터의 예는 AOX1와 프로모터(Cregg *et al*. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:1316-1323); ICL1 프로모터(Menendez *et al*. (2003) Yeast 20(13):1097-108); 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 프로모터(GAP)(Waterham *et al*. (1997) Gene 186(1):37-44); 및 FLD1 프로모터(Shen *et al*. (1998) Gene 216(1):93‐102)를 포함한다. GAP 프로모터는 강한 항시적 프로모터이고 AOX 및 FLD1 프로모터는 유도성이다.

[0190] 기타 효모 프로모터는 ADH1, 알코올 탈수소효소 II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk, 및 이들로부터 유래된 키메라 프로모터를 포함한다. 추가로, 비-효모 프로모터, 예컨대 포유동물, 곤충, 식물, 파충류, 양서류, 바이러스, 및 조류 프로모터가 본 발명에 사용될 수 있다. 가장 전형적으로 상기 프로모터는 포유동물 프로모터(발현된 유전자에 대해 잠재적으로 내인성임)를 포함하거나 효모 시스템에서의 효율적인 전사를 제공하는 효모 또는 바이러스 프로모터를 포함할 것이다.

[0191] 포유동물 프로모터의 예는, 특히, 시토메갈로바이러스(cytomegalovirus; CMV) 유래 프로모터, 닭 3-액틴(chicken 3-actin; CBM) 유래 프로모터, 선종성 용종증 대장균(adenomatous polyposis coli; APC) 유래 프로모터, 류신-풍부 반복 함유 G 단백질-결합 수용체 5(leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5; LGR5) 프로모터, CAG 프로모터, 베타 액틴 프로모터, 연장 인자-1(elongation factor-1; EF1) 프로모터, 초기 성장 반응 1(early growth response 1; EGR-1) 프로모터, 진핵세포 개시 인자 4A(eukaryotic initiation factor 4A; EIF4A1) 프로모터, 시미안 바이러스 40(simian virus 40; SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(mouse mammary tumor virus; MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus; HIV) 긴 말단 반복(long terminal repeat; LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스테인-바 바이러스(Epstein-Barr virus) 급초기 프로모터, 라우스 육종 바이러스(Rous sarcoma virus) 프로모터, 뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예컨대, 이로 제한되지는 않지만, 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함한다. 상기 프로모터들 중 둘 이상의 조합이 또한 사용될 수 있다. 추가로, 유도성 프로모터가 사용될 수 있다. 유도성 프로모터의 사용은 그러한 발현을 원하는 경우 작동 가능하게 연결되는 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 작동시키거나, 발현을 원하지 않는 경우 발현을 작동시키지 않을 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0192] 관심대상의 폴리펩타이드는 직접적인 재조합뿐만 아니라, 이종 폴리펩타이드, 예를 들어, 신호 서열과의 융합 폴리펩타이드, 또는 성숙한 단백질 또는 폴리펩타이드의 N-말단에 특이적 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩타이드로서 재조합으로 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 한 성분이거나 벡터 내로 삽입된 폴리펩타이드 코딩 서열의 일부일 수 있다. 바람직하게 선택된 이종 신호 서열은 숙주 세포 내에서 이용 가능한 표준 경로 중 하나를 통해 인식되고 가공되는 신호 서열이다. *에스. 세레비지애* 알파 인자 프리-프로신호는 *피. 패스토리스*로부터의 다양한 재조합 단백질의 분비에 효과적인 것으로 입증되었다. 다른 효모 신호 서열들은 알파 접합 인자 신호 서열, 인버타제 신호 서열, 및 다른 분비된 효모 폴리펩타이드들로부터 유래된 신호 서열을 포함한다. 또한, 이들 신호 펩타이드 서열은 2배체 효모 발현 시스템에서 향상된 분비를 제공하기 위해 조작될 수 있다. 포유동물뿐만 아니라 효모 세포에서 사용하기 위한 분비 신호들은 또한 포유동물 신호 서열을 포함하며, 이는 분비될 단백질에 대해 이종일 수 있거나, 분비될 단백질에 대한 천연 서열일 수 있다. 신호 서열은 프리-펩타이드 서열을 포함하며, 일부 경우, 프로펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 면역글로불린 사슬, 예컨대, K28 프리프로독소 서열, PHA-E, FACE, 인간 MCP-1, 인간 혈청 알부민 신호 서열, 인간 Ig 중쇄, 인간 Ig 경쇄 등에서 발견되는 신호 서열들을 포함하는 이러한 많은 신호 서열들이 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Hashimoto *et. al*. Protein Eng 11(2) 75 (1998); 및 Kobayashi *et. al*. Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998)]을 참조한다.

[0193] 전사는 벡터 내로 전사 활성자 서열을 삽입함으로써 증가될 수 있다. 이들 활성자는 보통 약 10 bp 내지 300 bp인 DNA의 시스-작용 요소로서, 프로모터 상에 작용하여 그 전사를 증가시킨다. 전사 인핸서는 상대적으로 배향 및 위치 독립적이며, 인트론 내에서뿐만 아니라 코딩 서열 자체 내에서, 전사 단위의 5' 및 3'에서 발견된다. 인핸서는 코딩 서열의 5' 또는 3' 위치에서 발현 벡터 내로 접합될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5'부위에 위치한다.

[0194] 진핵 숙주 세포에 사용되는 발현 벡터는 또한 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 수 있다. 그러한 서열은 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 비번역된 영역에서, 번역 종결 코돈의 3'으로부터 통상적으

로 이용 가능하다. 이들 영역은 mRNA의 비번역된 부분 내의 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 세그먼트를 함유한다.

[0195] 상기 열거된 성분들 중 하나 이상을 함유하는 적합한 벡터의 제조는 표준 라이게이션 기술 또는 PCR/재조합 방법을 이용한다. 단리된 플라스미드 또는 DNA 단편들은 절단되고, 조정되고, 필요한 플라스미드를 생성하기 위한 원하는 형태로 또는 재조합 방법을 통해 다시 라이게이션된다. 제조된 플라스미드에서 정확한 서열을 확인하기 위한 분석을 위해, 상기 라이게이션 혼합물들을 사용하여 숙주 세포를 형질전환시키고, 성공적인 형질전환체를 적절한 경우 항생제 내성(예컨대, 암피실린 또는 제오신)에 의해 선택한다. 상기 형질전환체로부터 플라스미드를 제조하고, 제한 엔도뉴클레아제 절단에 의해 분석하고/분석하거나 서열을 분석한다.

[0196] 단편들의 제한효소 처리 및 라이게이션의 대안으로서, att 부위에 기초한 재조합 방법 및 재조합 효소가 벡터 내로 DNA 서열을 삽입하는 데 사용된다. 상기 방법은, 예를 들어, 문헌[Landy (1989) *Ann.Rev.Biochem.* *58*:913-949]에 기재되어 있고, 당업자에게 공지되어 있다. 상기 방법은 람다 및 대장균-인코딩된 재조합 단백질의 혼합물에 의해 매개되는 분자간 DNA 재조합을 이용한다. 재조합은 상호작용하는 DNA 분자들 상의 특이적 부착(att) 부위들 사이에서 일어난다. att 부위의 설명을 위해, 문헌[Weisberg and Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, in *Lambda II*, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250]을 참조한다. 재조합 후 att 부위가 각각의 모 벡터에 의해 제공된 서열로 이루어진 하이브리드 서열이 되도록, 재조합 부위의 측면에 있는 DNA 세그먼트들은 스위치된다. 재조합은 임의의 위상기하학의 DNA들 사이에서 일어날 수 있다.

[0197] Att 부위는, 적절한 벡터 내로 관심대상의 서열을 라이게이션하고, 특정 프라이머를 사용하여 att B 부위를 함유하는 PCR 생성물을 생성하고, att 부위를 함유하는 적절한 벡터 내로 클로닝된 cDNA 라이브러리를 생성하는 등에 의해, 관심대상의 서열 내로 도입될 수 있다.

[0198] 본원에서 사용된 바와 같이, 폴딩(folding)은, 아미노산 잔기들 간의 상호작용이 구조를 안정화시키는 작용을 하는 경우, 폴리펩타이드 및 단백질의 3차원 구조를 나타낸다. 적절한 폴딩은 전형적으로 최적의 생물학적 활성을 초래하는 폴리펩타이드의 배열이며, 항체의 경우에 활성, 예를 들어, 항원 결합에 대한 검정에 의해 편리하게 모니터링될 수 있다.

[0199] 발현 숙주는 폴딩 및 이황화 결합 형성을 향상시키는 하나 이상의 효소, 즉 폴다제, 샤페로닌 등을 인코딩하는 서열의 도입에 의해 추가로 변형될 수 있다. 그러한 서열은 당분야에 공지된 바와 같은 벡터, 마커 등을 이용하여 효모 숙주 세포에서 항시적으로 또는 유도성으로 발현될 수 있다. 바람직하게는, 원하는 발현 패턴에 충분한 전사 조절 요소를 포함하는 서열들이 표적화된 방법론을 통해 효모 게놈에 안정적으로 통합된다.

[0200] 예를 들어, 진핵 PDI는 단백질 시스테인 산화 및 이황화 결합 이성질화의 효율적인 촉매일 뿐만 아니라, 샤페론 활성을 나타낸다. PDI의 공동-발현은 다수의 이황화 결합을 갖는 활성 단백질의 생산을 용이하게 할 수 있다. BIP(면역글로불린 중쇄 결합 단백질), 사이클로필린 등의 발현이 또한 관심대상이다. 본 발명의 일 구현예에서, 반수체 모 균주 각각은 별개의 폴딩 효소를 발현하며, 예컨대 하나의 균주가 BIP를 발현하고, 다른 균주가 PDI 또는 이들의 조합을 발현할 수 있다.

[0201] 용어들 "원하는 단백질" 또는 "원하는 항체"는 상호교환적으로 사용되며 일반적으로 표적에 특이적인 모 항체, 즉, CGRP 또는 키메라 또는 인간화 항체 또는 본원에 기재된 바와 같이 이들로부터 유래된 이의 결합 부분을 나타낸다. 용어 "항체"는 에피토프에 일치하거나 이를 인식하는 특이적 형상을 갖는 임의의 폴리펩타이드 사슬-함유 분자 구조를 포함하는 것으로 의도되며, 여기에서 하나 이상의 비-공유 결합 상호작용들이 분자 구조 및 에피토프 간의 복합체를 안정화시킨다. 전형적인 항체 분자는 면역글로불린이며, 모든 공급원, 예컨대 인간, 설치류, 토끼, 소, 양, 돼지, 개, 기타 포유동물, 닭, 기타 조류 등으로부터 유래된 모든 유형의 면역글로불린, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 등이 "항체"인 것으로 간주된다. 본 발명에 따른 출발 물질로서 유용한 항체를 생산하기 위한 바람직한 공급원은 토끼이다. 수많은 항체 코딩 서열들이 기재되어 왔으며, 다른 것들은 당분야에 널리 공지된 방법에 의해 제기될 수 있다. 이의 예는 키메라 항체, 인간 항체 및 기타 비-인간 포유동물 항체, 인간화 항체, 단쇄 항체(예컨대 scFv), 카멜바디, 나노바디, IgNAR(상어로부터 유래된 단쇄 항체), 작은-모듈 면역의약품(SMIP) 및 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 등과 같은 항체 단편을 포함한다. 문헌[Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks,

and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19]을 참조한다.

[0202] 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 유전 공학에 의해 생산될 수 있다. 다른 방법과 마찬가지로, 이러한 기술에서, 항체-생산 세포는 원하는 항원 또는 면역원에 대해 감작화된다. 항체 생산 세포로부터 분리된 메신저 RNA가 PCR 증폭을 이용하여 cDNA를 만들기 위한 주형으로서 사용된다. 각각 초기 항원 특이성을 보유하는 하나의 중쇄 유전자 및 하나의 경쇄 유전자를 함유하는 벡터의 라이브러리가 발현 벡터 내로 상기 증폭된 면역글로불린 cDNA의 적절한 부분을 삽입함으로써 생산된다. 조합 라이브러리는 중쇄 유전자 라이브러리를 경쇄 유전자 라이브러리와 조합함으로써 구축된다. 이것은 중쇄 및 경쇄(항체 분자의 Fab 단편 또는 항원 결합 단편과 유사함)를 공동-발현하는 클론의 라이브러리를 생성한다. 이들 유전자를 갖는 벡터들은 숙주 세포 내로 공동-형질감염된다. 항체 유전자 합성이 상기 형질감염된 숙주에서 유도될 때, 중쇄 및 경쇄 단백질들이 자가-조립되어 항원 또는 면역원을 이용한 선별에 의해 검출될 수 있는 활성 항체를 생산한다.

[0203] 관심대상의 항체 코딩 서열은 천연 서열에 의해 인코딩된 것뿐만 아니라 유전 코드의 축퇴성에 의해 상기 개시된 핵산 및 이의 변이체와 서열이 동일하지 않은 핵산에 의해 코딩된 것을 포함한다. 변이체 폴리펩타이드는 아미노산(aa) 치환, 부가 또는 결실을 포함할 수 있다. 상기 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이거나 또는 글리코실화 부위를 변화시키기 위한 것과 같은 비-필수 아미노산을 제거하거나 기능에 필요하지 않은 하나 이상의 시스테인 잔기의 치환 또는 결실에 의해 미스폴딩을 최소화하는 치환일 수 있다. 변이체는 단백질의 특정한 영역(예컨대, 기능적 도메인, 촉매성 아미노산 잔기 등)의 향상된 생물학적 활성을 보유하거나 갖도록 설계될 수 있다. 변이체는 또한 본원에 개시된 폴리펩타이드의 단편, 특히 생물학적으로 활성인 단편 및/또는 기능적 도메인에 대응하는 단편을 포함한다. 클로닝된 유전자의 시험관내 돌연변이유발을 위한 기술들은 공지되어 있다. 단백분해 분해에 대한 이들의 내성을 개선하거나, 용해도 특성을 최적화하거나, 이들을 치료제로서 더 적합하게 하기 위해, 통상의 분자생물학적 기술을 이용하여 변형된 폴리펩타이드 역시 본 발명에 포함된다.

[0204] 키메라 항체는 하나의 종의 항체 생산 세포로부터 수득된 가변 경쇄 및 중쇄 영역(V_L 및 V_H)을 또 다른 종으로부터 유래된 불변 경쇄 및 중쇄 영역과 조합함으로써 재조합 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로 키메라 항체는 대부분 인간 도메인을 갖는 항체를 생산하기 위해, 설치류 또는 토끼 가변 영역 및 인간 불변 영역을 이용한다. 그와 같은 키메라 항체의 생산은 당분야에 널리 공지되어 있으며, 표준 방법에 의해 달성될 수 있다(예컨대, 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제5,624,659호에 기재된 바와 같음). 본 발명의 키메라 항체의 인간 불변 영역이 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역으로부터 선택될 수 있음이 추가로 고려된다.

[0205] 인간화 항체는 한층더 인간-유사 면역글로불린 도메인을 함유하고, 단지 동물-유래 항체의 상보성-결정 영역만을 포함하도록 조작된다. 이것은 모노클로날 항체의 가변 영역의 초-가변 루프의 서열을 주의깊게 조사하고, 이들을 인간 항체 사슬의 구조에 맞춤으로써 달성된다. 외관상 복잡함에도 불구하고, 상기 공정은 실제로는 간단하다. 예를 들어, 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제6,187,287호를 참조한다.

[0206] 전체 면역글로불린(또는 이들의 재조합 대응물) 외에도, 에피토프 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 단편(예컨대, Fab', $F(ab')_2$, 또는 다른 단편)이 합성될 수 있다. "단편", 또는 최소 면역글로불린은 재조합 면역글로불린 기술을 이용하여 설계될 수 있다. 예를 들어 본 발명에 사용하기 위한 "Fv" 면역글로불린은 융합된 가변 경쇄 영역 및 가변 중쇄 영역을 합성함으로써 생산될 수 있다. 항체의 조합, 예컨대 2개의 별개의 Fv 특이성을 포함하는 디아바디(diabody) 역시 관심대상이다. 본 발명의 또 일 구현예에서, SMIP(소분자 면역의약품), 카멜바디, 나노바디, 및 IgNAR이 면역글로불린 단편에 포함된다.

[0207] 면역글로불린 및 이의 단편은, 예를 들어, 효과기 모이어티, 예컨대, 화학적 링커, 검출 가능한 모이어티, 예컨대, 형광 염료, 효소, 독소, 기질, 생물발광 물질, 방사선활성 물질, 화학발광 모이어티 등을 부가하도록 번역 후 변형될 수 있거나, 스트렙타비딘, 아비딘 또는 바이오틴 등과 같은 특이적 결합 모이어티가 본 발명의 방법 및 조성물에 이용될 수 있다. 부가적인 효과기 분자의 예가 아래에 제공되어 있다.

[0208] 만약 유전 코드에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열의 번역이 폴리펩타이드 서열을 생성하는 경우(즉, 폴리뉴클레오타이드 서열이 폴리펩타이드 서열을 "인코딩"하는 경우), 폴리펩타이드 서열은 폴리펩타이드 서열에 "대응"되며, 만약 두 개의 서열이 동일한 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 경우 하나의 폴리뉴클레오타이드 서열은 또 다른 폴리뉴클레오타이드 서열에 "대응"된다.

[0209] DNA 작제물의 "이종" 영역 또는 도메인은 더 큰 DNA 분자 내의 인식 가능한 DNA의 세그먼트로서, 자연에서 상기 더 큰 분자와 함께 발견되지 않는다. 따라서, 이종 영역이 포유동물 유전자를 인코딩하는 경우, 상기 유전자는 생물 공급원의 게놈 내에서 포유동물 게놈 DNA의 측면에 존재하지 않는 DNA가 보통 측면에 존재할 것이다. 이종 영역의 또 다른 예는 코딩 서열 자체가 자연에서 발견되지 않는 작제물(예를 들어, 게놈 코딩 서열이 인트론을 함유하는 cDNA, 또는 본래 유전자와 다른 코돈을 갖는 합성 서열)이다. 대립유전자 변화 또는 자연적으로 발생하는 돌연변이 사건은 본원에 규정된 DNA의 이종 영역을 초래하지 않는다.

[0210] "코딩 서열"은 (유전 코드를 고려하여) 단백질 또는 펩타이드 서열에 대응되거나 이들을 인코딩하는 코돈의 인프레임(in-frame) 서열이다. 2개의 코딩 서열들은, 만약 상기 서열 또는 이들의 상보적 서열이 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 경우 서로 대응된다. 적절한 조절 서열과 연합된 코딩 서열은 폴리펩타이드로 전사 및 번역될 수 있다. 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결 서열이 보통 코딩 서열의 3'에 위치할 것이다. "프로모터 서열"은 세포에서 RNA 폴리머라제에 결합하여 하류(3' 방향) 코딩 서열의 전사를 개시할 수 있는 DNA 조절 영역이다. 프로모터 서열은 전형적으로 코딩 서열의 전사에 영향을 미치는 조절 분자(예컨대, 전사 인자)의 결합을 위한 부가적 부위를 함유한다. 코딩 서열은 세포에서 RNA 폴리머라제가 프로모터 서열을 결합하여 코딩 서열을 mRNA로 전사한 다음, 최종적으로 mRNA가 상기 코딩 서열에 의해 코딩된 단백질로 번역될 때, 상기 프로모터 서열의 "조절하에" 있거나 상기 프로모터에 "작동 가능하게 연결"된다.

[0211] 벡터는 DNA, RNA 또는 단백질과 같은 외래 물질을 생물 또는 숙주 세포 내로 도입하는 데 사용된다. 전형적인 벡터는 재조합 바이러스(폴리뉴클레오타이드용) 및 리포솜(폴리펩타이드용)을 포함한다. "DNA 벡터"는 플라스미드, 파아지 또는 코스미드와 같은 레플리콘이며, 여기에 또 다른 폴리뉴클레오타이드 세그먼트가 부착되어 상기 부착된 세그먼트의 복제를 일으킨다. "발현 벡터"는 적절한 숙주 세포에 의해 폴리펩타이드 합성을 지시할 조절 서열을 함유하는 DNA 벡터이다. 이것은 보통 프로모터가 RNA 폴리머라제를 결합하여 mRNA의 전사를 개시할 뿐만 아니라 리보솜 결합 부위 및 개시 신호가 mRNA의 폴리펩타이드(들)로의 번역을 지시한다는 것을 의미한다. 적절한 부위에서 그리고 정확한 해독틀로 발현 벡터 내로 폴리뉴클레오타이드 서열을 통합한 다음, 벡터에 의해 적절한 숙주 세포를 형질전환시키는 것은 상기 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 생산을 가능하게 한다.

[0212] 폴리뉴클레오타이드 서열의 "증폭"은 특정한 핵산 서열의 다수의 카피의 시험관내 생산이다. 상기 증폭된 서열은 보통 DNA의 형태이다. 이러한 증폭을 수행하기 위한 다양한 기술들이 검토 문헌[Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294]에 기재되어 있다. 폴리머라제 사슬 반응 또는 PCR은 핵산 증폭의 원형이며, 본원에서 PCR의 사용은 다른 적합한 증폭 기술의 예로서 고려되어야 한다.

[0213] 현재 척추동물 내 항체의 일반적인 구조는 잘 이해되어져 있다(Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). 항체는 대략 23,000달톤의 분자량의 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드("경쇄"), 및 분자량 53,000 내지 70,000의 2개의 동일한 중쇄("중쇄")로 이루어진다. 상기 4개의 사슬은 이황화 결합에 의해 "Y" 배열로 연결되며, 여기서 경쇄는 "Y" 배열의 입에서 시작하는 중쇄를 묶는다. "Y" 배열의 "가지(branch)" 부분은 F_{ab} 영역으로 지정되며; "Y" 배열의 줄기 부분은 F_C 영역으로 지정된다. 아미노산 서열 배향은 "Y" 배열의 위쪽에 있는 N-말단으로부터 각각의 사슬의 아래에 있는 C-말단으로 진행된다. N-말단은 이를 유발한 항원에 대해 특이성을 갖는 가변 영역을 가지며, 이는 대략 100개 아미노산 길이이고, 경쇄 및 중쇄 사이에 그리고 항체마다 약간의 변화가 존재한다.

[0214] 가변 영역은 각각의 사슬 내에서 사슬의 남은 길이를 확장시키고 특정 계열의 항체 내에서 항체의 특이성(즉, 그것을 유발하는 항원)이 변하지 않는 불변 영역에 연결된다. 면역글로불린 분자의 계열을 결정하는 5개의 공지된 주요 계열의 불변 영역(γ, μ, α, δ 및 ε(감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론) 중쇄 불변 영역에 대응하는 IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE)가 존재한다. 상기 불변 영역 또는 계열은 보체의 활성화(Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)), 및 기타 세포 반응(Andrews, D. W., *et al.*, Clinical Immunobiology, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al.*, Immunology, 48: 187 (1983))을 포함하는 항체의 이후의 효과기 기능을 결정하는 반면, 가변 영역은 그것이 반응할 항원을 결정한다. 경쇄는 κ(카파) 또는 λ(람다) 중 하나로 분류된다. 각각의 중쇄 계열은 카파 또는 람다 경쇄 중 하나를 이용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마에 의해 또는 B 세포에 의해 면역글로불린이 생성될 때, 경쇄 및 중쇄는 서로 공유 결합되고, 2개의 중쇄의 "꼬리" 부분은 공유 이황화 결합에 의해 서로 결합된다.

[0215] 표현 "가변 영역" 또는 "VR"은 항체를 항원에 결합시키는 데 직접 관여하는 항체에서의 경쇄 및 중쇄의 각각의

쌍 안에 있는 도메인을 나타낸다. 각각의 중쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(V_H) 및 뒤이어 수많은 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(V_L) 및 그 다른 말단에 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다.

[0216] 표현 "상보성 결정 영역", "초가변 영역", 또는 "CDR"은 항체의 경쇄 또는 중쇄의 가변 영역에서 발견되는 하나 이상의 초-가변 영역 또는 상보성 결정 영역(CDR)을 나타낸다(문헌[Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)] 참조). 이들 표현은 카바트 등에 의해 규정된 바와 같은 초가변 영역("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, US Dept. of Health and Human Services, 1983) 또는 항체의 3차원 구조 내의 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J Mol. Biol.* 196 901-917 (1987))를 포함한다. 각각의 사슬 내의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 매우 가깝게 유지되며, 다른 사슬 유래의 CDR과 함께, 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR 내에는 항체-항원 상호작용에서 CDR에 의해 사용되는 중요한 접촉 잔기에 대응하는 선택성 결정 영역(SDR)으로서 기재되어 온 엄선된 아미노산이 존재한다(Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)). 본 발명에서, 특정 항체 아미노산 또는 핵산 잔기가 번호로 언급되는 경우, 이는 일반적으로 특정 아미노산 또는 핵산 서열(즉, 특정 서열 식별자) 내의 및/또는 카바트 등의 넘버링에 따른 이의 위치를 나타낸다.

[0217] 표현 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 항체의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역 내에 있는 하나 이상의 프레임워크 영역을 나타낸다(문헌[Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)] 참조). 이들 표현은 항체의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역 내의 CDR 사이에 삽입된 상기 아미노산 서열 영역을 포함한다.

[0218] "Cmax"는 약물이 투여된 후 항체 또는 다른 화합물이 시험된 영역(예를 들어, 혈청 또는 또 다른 구획, 예컨대, 뇌척수액)에서 달성하는 최대(또는 피크) 농도를 나타낸다. 예를 들어, 혈청 Cmax는 혈청으로부터 측정될 수 있으며, 예를 들어, 혈액 샘플을 수집하고, 이를 응고시키고, 원심분리 또는 기타 수단에 의해 고체 성분을 분리하여 혈청(혈액 세포도 응고 인자도 함유하지 않는 혈액)을 수득하고, 이후 ELISA 또는 당분야에 공지된 다른 수단에 의한 혈청 중 분석물의 농도를 검출함으로써 생성될 수 있다.

[0219] "AUC"는 달리 명시되지 않는 한 mg/㎖ * hr(또는 동등하게 mg * hr/㎖)의 단위로 표현되는 농도-시간 곡선하 면적을 나타낸다. "AUC_{0-t}"는 시간=0에서 마지막 정량화 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선하 면적을 나타낸다. "AUC_{0-inf}"는 무한대로 외삽된 시간=0에서부터의 농도-시간 곡선하 면적을 나타낸다.

[0220] "I_{max}"는 더 낮은 항-CGRP 항체 용량에 의해 유발되는 반응과 비교하여 항-CGRP 항체 투여량, 바람직하게는 350 mg 이상, 더욱 전형적으로는 적어도 750 mg 또는 1000 mg의 투여량에 의해 유발되는 최대 약력학적 반응을 나타내며, 예를 들어, 이러한 반응은 캡사이신의 국소 적용 후 혈관확장의 억제에 의해 검출될 수 있다.

[0221] CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항-CGRP 항체 및 이의 결합 단편

[0222] 본 발명은 특히 **도 1a 내지 도 12**에서 확인되는 CDR, VL, VH, CL, CH 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 Ab1 내지 Ab14로 본원에서 나타내는 특이적 항-CGRP 항체 및 항체 단편의 용도를 포함한다. 특히 바람직한 항-CGRP 항체에 포함되는 폴리펩타이드인 Ab6는 하기에서 추가로 기재된다.

[0223] 항체 Ab6

[0224] 바람직한 예시적인 구현예에서, 본 발명은 CGRP에 대한 결합 특이성을 가지며 아래에 제시된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 보유하는, 인간화 항체를 포함한다:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (서열번호:
[0225] 222).

[0226] 본 발명은 또한 CGRP에 대한 결합 특이성을 가지며 아래에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 서열을 보유하는, 인간화 항체를 포함한다:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0227] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 221).

[0228] 본 발명은 추가로 CGRP에 대한 결합 특이성을 가지며 아래에 제시된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 보유하는, 인간화 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (서열번호:

[0229] 202).

[0230] 본 발명은 또한 CGRP에 대한 결합 특이성을 가지며 아래에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 서열을 보유하는, 인간화 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0231] KSLSLSPGK (서열번호: 201).

[0232] 대안적으로, Ab6의 중쇄는 서열번호: 201의 C-말단 라이신, 즉, 아래에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 서열이 결여될 수 있다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0233] KSLSLSPG (서열번호: 566).

[0234] 본 발명은 추가로 서열번호: 222의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호: 221의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)에 대응하는 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 및/또는 서열번호: 202의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)에 대응하는 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 또 일 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 상기에 제시된 CDR, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 중쇄 및 경쇄 서열 중 하나 이상의 조합을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어지고, 그 모두를 포함한다.

[0235] 본 발명은 또한 CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호: 222 또는 서열번호: 221의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다. 본 발명의 또 일 구현예에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호: 202 또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0236] 본 발명의 추가 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호: 222의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호: 221의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)에 대응하는 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0237] 본 발명의 추가 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호: 202의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)에 대응하는 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0238] 본 발명은 또한 본원에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 하기 항체 단편을 포함하거나, 대안적으로 이들 중 1개, 2개, 3개 이상으로 이루어지고, 이들 모두를 포함한다: 서열번호: 222의 가변 경쇄 영역; 서열번호: 202의 가변 중쇄 영역; 서열번호: 222의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228); 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208).

[0239] 본 발명의 특히 바람직한 구현예에서, 인간화 항-CGRP 항체는, 서열번호: 221 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어지고, 본원에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab6이다.

[0240] 본 발명의 추가로 특히 바람직한 구현예에서, 항체 단편은 CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다. 항체 Ab6과 관련하여, Fab 단편은 서열번호: 222의 가변 경쇄 서열 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구현예는 추가로 CGRP에 대한 결합 특이성을 보유하면서 상기 Fab에서 서열번호: 222 및/또는 서열번호: 202의 부가, 결실, 및 변이체를 고려한다.

[0241] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 폴리펩타이드는 선택적으로 인간 경 및 중 불변 영역 폴리펩타이드, 예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역에 각각 연결되고, 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해를 변경하도록 변형될 수 있고, 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예를 들어, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함한다.

[0242] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 구현예에서, 상기 항-CGRP 항체는 서열번호: 221의 경쇄 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하는 재조합 세포로부터 단리된 항체 발현 생성물을 포함할 수 있고, 여기서 상기 재조합 세포는 선택적으로 효모 또는 포유동물 세포, 예를 들어, *피치아 패스토리스* 또는 CHO 세포를 포함하고, 그의 불변 영역은 선택적으로 글리코실화 또는 단백분해 또는 기타 효과기 기능을 변경하도록 변형될 수 있다.

[0243] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 구현예에서, 임의의 상기 언급된 항-CGRP 항체 또는 항체 단편은 선택적으로 본원에 개시되는 제형, 예를 들어, 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 약 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 약 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형에 포함될 수 있다.

[0244] 본원(내)에 기재된 본 발명의 일 구현예에서, Fab 단편은 Ab6의 효소 소화(예를 들어, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 또 일 구현예에서, 항-CGRP 항체, 예컨대, Ab6 또는 그의 Fab 단편은 포유동물 세포, 예컨대, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예컨대, 효모 세포(예를 들어, 2배체 효모, 예컨대, 2배체 *피치아*) 및 기타 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 *피치아* 종은 *피치아 패스토리스*를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0245] 또 일 구현예에서, 항체 단편은 하기 비제한 형태 중 하나 이상으로 존재할 수 있다: Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv 및 단쇄 Fv 항체 형태. 바람직한 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체는 아래에 제시된 서열을 포함하는 불변 카파 경쇄 서열을 추가로 포함한다:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV

[0246] TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 563).

[0247] 또 하나의 바람직한 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체는 추가로 아래에서 제시된 서열을 포함하는 감마-1 불변 중쇄 폴리펩타이드 서열 또는 카르복시 말단 라이신 잔기가 결여된 동일한 서열(각각 서열번호: 564 및

서열번호: 565)을 포함한다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 564).

[0248]

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 565).

[0249]

[0250] 명확성을 위해, 본원에 개시된 임의의 항체는 개시된 불변 영역 변이체 서열의 임의의 변이체를 포함하는 것으로 의도되며, 예를 들어, Ab6는 C-말단 라이신을 함유하는 서열번호: 564의 불변 영역을 포함할 수 있거나, C-말단 라이신이 결여된 서열번호: 565의 불변 영역을 포함할 수 있다. 따라서, 서열번호: 201의 중쇄의 본원의 모든 개시는 또한 이의 C-말단 라이신 잔기가 결여된, 즉, Ab6(서열번호: 202)의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호: 565의 불변 영역 서열을 갖는 변이체를 포함한다. 예를 들어, 중쇄에서 C-말단 라이신을 포함하는 항체를 인코딩하는 서열은, CHO 세포와 같은 세포주에서 발현될 때, 단백분해로 인해 상기 C-말단 라이신이 결여된 항체, 또는 상기 C-말단 라이신을 함유하거나 결여된 중쇄의 혼합물을 생성할 수 있다.

[0251] 또 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 2, 서열번호: 42, 서열번호: 82, 서열번호: 122, 서열번호: 162, 서열번호: 202, 서열번호: 242, 서열번호: 282, 서열번호: 322, 서열번호: 362, 서열번호: 402, 서열번호: 442, 서열번호: 482, 또는 서열번호: 522로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열, 또는 그의 변이체를 포함하는; 추가로 서열번호: 22, 서열번호: 62, 서열번호: 102, 서열번호: 142, 서열번호: 182, 서열번호: 222, 서열번호: 262, 서열번호: 302, 서열번호: 342, 서열번호: 382, 서열번호: 422, 서열번호: 462, 서열번호: 502, 또는 서열번호: 542로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열, 또는 그의 변이체를 포함하는 단리된 항-CGRP 항체의 용도를 고려하고, 여기서 상기 V_H 또는 V_L 폴리펩타이드에서 프레임워크 잔기(FR 잔기) 중 하나 이상은 CGRP를 특이적으로 결합하는 항-CGRP 항체를 생성하도록 또 다른 아미노산 잔기로 치환되었다. 본 발명은 이들 항체의 인간화 및 키메라 형태를 고려한다. 키메라 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 불변 영역으로부터 유래된 Fc를 포함할 수 있다.

[0252] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 V_H 또는 V_L 폴리펩타이드는 유래되거나 본원에서 참조된 안간화 과정의 개시 전에 하나 이상의 토끼 B 세포 집단으로부터 선택된다.

[0253] 본 발명의 또 일 구현예에서, 항-CGRP 항체 및 이의 단편은 CGRP-R에 대한 결합 특이성을 갖지 않는다. 발명의 추가 구현예에서, 항-CGRP 항체 및 이의 단편은 CGRP와 CGRP-R의 회합을 억제한다. 본 발명의 또 일 구현예에서, 항-CGRP 항체 및 이의 단편은 CGRP와 CGRP-R 및/또는 부가적 단백질 및/또는 그의 다량체의 회합을 억제하고/억제하거나, 그의 생물학적 효과를 길항한다.

[0254] 본원에서 언급된 바와 같이, 항체 및 이의 단편은 효과기 모이어티, 예컨대, 화학적 링커, 검출 가능한 모이어티, 예컨대, 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사선활성 물질, 및 화학발광 모이어티, 또는 기능적 모이어티, 예컨대, 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 세포독소, 세포독성제, 및 방사선활성 물질을 부가하도록 번역 후 변형될 수 있다.

[0255] 항체 또는 그의 단편은 또한 폴리펩타이드의 증가된 용해도, 안정성 및 순환 시간(생체내 반감기), 또는 감소된 면역원성(미국 특허 번호 제4,179,337호 참조)과 같은 부가적 이점을 제공하도록 화학적으로 변형될 수 있다. 유도체화에 대한 화학적 모이어티는 수용성 폴리머, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜 코폴리머, 카르복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올 등으로부터 선택될 수 있다. 항체 및 이의 단

편은 분자 내의 무작위의 위치에서, 또는 분자 내의 예정된 위치에서 변형될 수 있고, 1개, 2개, 3개 이상의 부착된 화학적 모이어티를 포함할 수 있다.

[0256] 폴리머는 임의의 분자량일 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜의 경우, 바람직한 분자량은 취급 및 제조에 용이하도록 약 1 kDa 내지 약 100 kDa이다(여기서 용어 "약"은 폴리에틸렌 글리콜의 제제에서, 일부 분자는 언급된 분자량보다 더 큰, 조금 적은 무게일 것을 나타냄). 다른 크기가 원하는 치료 프로파일(예를 들어, 원하는 지속된 방출의 지속기간, 효과, 생물학적 활성이 있다면, 취급 용이성, 치료 단백질 또는 유사체에 대한 폴리에틸렌 글리콜의 항원성 및 기타 공지된 효과의 정도 또는 부족)에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10,000, 10,500, 11,000, 11,500, 12,000, 12,500, 13,000, 13,500, 14,000, 14,500, 15,000, 15,500, 16,000, 16,500, 17,000, 17,500, 18,000, 18,500, 19,000, 19,500, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 85,000, 90,000, 95,000, 또는 100,000 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 분지형 폴리에틸렌 글리콜은, 예를 들어, 각각의 개시가 참조로 본원에 포함되는, 미국 특허 제5,643,575호; 문헌[Morpurgo et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); 및 Caliceti et al., Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999)]에 기재되어 있다.

[0257] 당업자에게 이용 가능한 수많은 부착 방법이 있다. 예를 들어, 참조로 본원에 포함되는 제EP 0 401 384호(PEG의 G-CSF에의 커플링)를 참조한다. 또한, 예를 들어, 문헌[Malik et al., Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992)](트레실 클로라이드를 사용하는 GM-CSF의 페길화를 보고함)을 참조한다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 아미노산 잔기를 거쳐 반응성 기, 예컨대, 유리 아미노 또는 카르복실 기를 통해 공유 결합될 수 있다. 반응성 기는, 활성화된 폴리에틸렌 글리콜 분자가 결합될 수 있는 것들이다. 유리 아미노 기를 갖는 아미노산 잔기는 라이신 잔기 및 N-말단 아미노산 잔기를 포함할 수 있고; 유리 카르복실 기를 갖는 것들은 아스파르트산 잔기 글루탐산 잔기 및 C-말단 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 설프하이드릴 기는 폴리에틸렌 글리콜 분자에 부착시키기 위해 반응성 기로서 또한 사용될 수 있다. 아미노 기에서의 부착, 예컨대 N-말단 또는 라이신 기에서의 부착이 치료 목적을 위해 바람직하다.

[0258] 상기에서 제안된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜은 임의의 수많은 아미노산 잔기에의 결합을 통해 단백질에 부착될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 라이신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 또는 시스테인 잔기에 대한 공유 결합을 통해 폴리펩타이드에 연결될 수 있다. 하나 이상의 반응 화학은 폴리에틸렌 글리콜을 특이적 아미노산 잔기(예를 들어, 라이신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 또는 시스테인) 또는 하나 초과의 유형의 아미노산 잔기(예를 들어, 라이신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 및 이들의 조합)에 부착하기 위해 이용될 수 있다.

[0259] 대안적으로, 항체 또는 그의 단편은 알부민(비제한적으로 재조합 인간 혈청 알부민 또는 단편 또는 그의 변이체를 포함(예를 들어, 그 전체가 참조로 본원에 포함되는, 1999년 3월 2일 발행된 미국 특허 제5,876,969호, 유럽 특허 제0 413 622호, 및 1998년 6월 16일 발행된 미국 특허 제5,766,883호 참조)) 또는 기타 순환 혈액 단백질, 예컨대, 트랜스페린 또는 페리틴과의 융합을 통해 증가된 생체내 반감기를 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, (단편 또는 그의 변이체를 포함하는) 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 항체는 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 성숙한 형태의 인간 혈청 알부민(즉, 유럽 특허 제0 322 094호의 도 1 및 도 2에 나타나 있는 바와 같은 인간 혈청 알부민의 아미노산 1 내지 585)과 융합된다. 본 발명의 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 또한 본 발명에 의해 포함된다.

[0260] 검출 가능한 모이어티와 관련하여, 추가로 예시적인 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 아세틸콜린에스테라제, 알칼리성 인산분해효소, 베타-갈락토시다제 및 루시퍼라제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가로 예시적인 형광 물질은 로다민, 플루오레신, 플루오레신 이소티오시아네이트, 엄벨리페론, 디클로로트리아지닐아민, 파이코에리트린 및 단실 클로라이드를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가로 예시적인 화학발광 모이어티는 루미놀을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가로 예시적인 생물발광 물질은 루시페린 및 에쿼린을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가로 예시적인 방사선활성 물질은 요오드 125(^{125}I), 탄소 14(^{14}C), 황 35(^{35}S), 트리튬(^{3}H) 및 인 32(^{32}P)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0261] 기능적 모이어티와 관련하여, 예시적인 세포독성제는 메토트렉세이트, 아미노프테린, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로우라실 데카바진; 알킬화제, 예컨대, 메클로레타민, 티오에파 클로르암부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 미토마이신 C, 로무스틴(CCNU), 1-메틸니트로소우레아, 사이클로토스파마이드, 메클

로레타민, 부설판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 시스-디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴 및 카보플라틴(파라플라틴)을 포함하지만, 이로 제한되지 않고; 안트라사이클린은 다우노루비신(예전에 다우노마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 데토루비신, 카르미노마이신, 아이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론 및 비스안트렌을 포함하고; 항생제는 닥티노마이신(악티노마이신 D), 블레오마이신, 칼리키아마이신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC); 및 항유사분열제, 예컨대, 빈카 알칼로이드, 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함한다. 기타 세포독성제는 파클리탁셀(탁솔), 리신, 슈도모나스 외독소, 젬시타빈, 사이토칼라신 B, 그라마이시딘 D, 에티듐 브로마이드, 에메틴, 에토포사이드, 테노포사이드, 콜히친, 디하이드록시 안트라신디온, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 퓨로마이신, 프로카르바진, 하이드록시우레아, 아스파라기나제, 코르티코스테로이드, 마이토탄(O,P'-(DDD)), 인터페론, 및 이들 세포독성제의 혼합물을 포함한다.

[0262] 추가 세포독성제는 화학치료제, 예컨대, 카보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 젬시타빈, 칼리키아마이신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴 및 블레오마이신을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 식물 및 박테리아, 예컨대, 리신, 디프테리아 독소 및 슈도모나스 독소로부터 유래된 독성 효소는 인간화 또는 키메라 항체, 또는 그의 결합 단편에 컨쥬게이트되어, 세포-유형-특이적-사멸 시약을 생성할 수 있다(Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

[0263] 기타 세포독성제는 Goldenberg에 의한 미국 특허 제6,653,104호에 기재된 세포독성 리보뉴클레아제를 포함한다. 본 발명의 구현예는 또한, 방사선면역컨쥬게이트에 관한 것이고, 여기서 알파 또는 베타 입자를 방출하는 방사선핵종은 복합체-형성제의 사용과 함께 또는 없이 항체, 또는 그의 결합 단편에 안정되게 컨쥬게이트된다. 이러한 방사선핵종은 베타-에미터, 예컨대, 인-32(^{32}P), 스칸듐-47(^{47}Sc), 구리-67(^{67}Cu), 갈륨-67(^{67}Ga), 이트륨-88(^{88}Y), 이트륨-90(^{90}Y), 요오드-125(^{125}I), 요오드-131(^{131}I), 사마륨-153(^{153}Sm), 루테튬-177(^{177}Lu), 레늄-186(^{186}Re) 또는 레늄-188(^{188}Re), 및 알파-에미터, 예컨대, 아스타틴-211(^{211}At), 납-212(^{212}Pb), 비스무트-212(^{212}Bi) 또는 비스무트-213(^{213}Bi) 또는 악티늄-225(^{225}Ac)을 포함한다.

[0264] 예를 들어, 문헌[Hunter et al, Nature 144:945 (1962); David et al, *Biochemistry* 13:1014 (1974); Pain et al, *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981); 및 Nygren, J., *Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982)]에 기재된 방법들과 같이, 항체 또는 그의 결합 단편을 검출 가능한 모이어티 등에 컨쥬게이트하기 위한 방법이 당분야에 공지되어 있다.

[0265] 본원에 기재된 구현예는 추가로, 본원에서 제시된 항체, 항체 단편, 디아바디, SMIP, 카멜바디, 나노바디, IgNAR, 폴리펩타이드, 가변 영역 및 CDR와 실질적으로 상동인 변이체 및 동등물을 포함한다. 이들은, 예를 들어, 보존적 치환 돌연변이를 함유할 수 있다(즉, 유사한 아미노산에 의한 하나 이상의 아미노산의 치환). 예를 들어, 보존적 치환은 어느 한 아미노산의 동일한 일반적인 부류 내의 또 다른 아미노산에 의한 치환, 예를 들어, 어느 한 산성 아미노산의 또 다른 산성 아미노산에 의한 치환, 어느 한 염기성 아미노산의 또 다른 염기성 아미노산에 의한 치환, 또는 어느 한 중성 아미노산의 또 다른 중성 아미노산에 의한 치환을 의미한다. 보존적 아미노산 치환에 의해 의도된 것은 당분야에 공지되어 있다.

[0266] 또 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나 이상에 대해 적어도 90% 이상의 서열 상동성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 고려한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 본원에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나 이상에 대해 적어도 95% 이상의 서열 상동성, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98% 이상의 서열 상동성, 및 더욱 더 바람직하게는 적어도 99% 이상의 서열 상동성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 고려한다. 핵산과 아미노산 서열 사이의 상동성을 측정하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0267] 또 일 구현예에서, 본 발명은 추가로, 항-CGRP 활성을 추가로 갖는 본원에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 상기-인용된 폴리펩타이드 동족체를 고려한다. 항-CGRP 활성의 비제한적 예는 본원에 기재되어 있다.

[0268] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 다른 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 치환된 본원에 기재된 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 항-CGRP 항체를 고려한다. 예를 들어, 이로 제한되지 않으면서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려하고, 추가

로 본원에 기재된 임의의 다른 CDR 서열에 대한 본원에 기재된 임의의 CDR 서열의 치환으로부터 얻은 항체를 고려한다.

[0269] 본 발명의 부가적 예시적인 구현예

[0270] 또 일 구현예에서, 본 발명은 동일한 중첩 선형 또는 형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고/결합하거나 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, 또는 Ab14로부터 선택된 항-인간 CGRP 항체로서 온전한 인간 CGRP 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에 동일한 중첩 선형 또는 형태적 에피토프(들)에 결합하기 위해 경쟁하는 하나 이상의 항-인간 CGRP 항체 또는 그의 항체 단편을 사용하는 치료 방법을 고려한다. 바람직한 구현예에서, 항-인간 CGRP 항체 또는 그의 단편은 동일한 중첩 선형 또는 형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고/하거나 Ab3, Ab6, Ab13, 또는 Ab14로서 온전한 인간 CGRP 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에 동일한 중첩 선형 또는 형태적 에피토프(들)에 결합하기 위해 경쟁한다.

[0271] 본 발명의 바람직한 구현예는 CGRP에 대한 결합 특이성을 가지며 CGRP의 CGRP 수용체에의 결합에 의해 매개된 생물학적 활성을 억제하는 키메라 또는 인간화 항체 및 이의 단편(Fab 단편 포함)을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 특히 바람직한 구현예에서, 키메라 또는 인간화 항-CGRP 항체는 Ab3, Ab6, Ab13, 또는 Ab14로부터 선택된다.

[0272] 본 발명의 또 일 구현예에서, 상기 기재된 치료 방법에 사용된 항-인간 CGRP 항체는 원상태 인간 CGRP 폴리펩타이드의 전장에 걸치는 중첩 선형 펩타이드 단편을 사용하여 에피토프 맵핑에 의해 확인된 바와 같이, Ab3, Ab6, Ab13, 또는 Ab14에 의해 특이적으로 결합된 온전한 CGRP 폴리펩타이드 또는 그의 단편(들) 상에 동일한 중첩 선형 또는 형태적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0273] 또 일 구현예에서, 본 발명은 또한 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 또는 133으로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상, 또는 그의 변이체, 및/또는 1, 11, 21, 31,41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 또는 131로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열, 또는 그의 변이체에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는, 단리된 항-CGRP 항체 또는 항체 단편을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0274] 본 발명의 일 구현예에서, 2개의 이전 단락에서 논의된 항-인간 CGRP 항체는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, 또는 Ab14로부터 선택된 항-인간 CGRP 항체에 함유된 것과 동일한 각각의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0275] 바람직한 구현예에서, 상기 기재된 치료 방법에 사용되는 항-인간 CGRP 항체는 Ab3 또는 Ab6에 함유된 것들과 동일한 각각의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 또 일 구현예에서, 상기에서 논의된 항-인간 CGRP 항체의 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, 또는 Ab14로부터 선택된 항-인간 CGRP 항체에 함유된 CDR과 동일하다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기에서 논의된 항-인간 CGRP 항체의 CDR 모두는 Ab3 또는 Ab6으로부터 선택된 항-인간 CGRP 항체에 함유된 CDR과 동일하다.

[0276] 본 발명은 추가로, 상기에서 논의된 하나 이상의 항-인간 CGRP 항체가 무글리코실화되거나, 글리코실화된다면 오로지 만노실화되고; 효과기 기능, 반감기, 단백분해, 및/또는 글리코실화를 변경하도록 변형된 Fc 영역을 함유하고; 인간, 인간화, 단쇄 또는 키메라이고; 토끼 (모) 항-인간 CGRP 항체로부터 유래된 인간화 항체인 치료 방법을 고려한다. 글리코실화를 저해하는 예시적인 돌연변이는, 그 전체가 참조로 포함되는 미국 특허 제5,624,821호에 기재된 바와 같이, IgG1와 같은 IgG 중쇄 불변 영역의 297번 위치에서 Asn 잔기의 Ala와 같은 또 다른 아미노산으로 돌연변이를 포함한다.

[0277] 본 발명은 추가로 하나 이상의 항-인간 CGRP 항체를 고려하고, 여기서 상기 항체의 가변 경쇄 영역 및 가변 중쇄 영역 각각에서 프레임워크 영역(FR)은 비변형되거나 가변 경쇄 또는 중쇄 영역에서 하나 이상의 인간 FR 잔기의 모 토끼 항체의 대응하는 FR 잔기로의 치환에 의해 변형된 인간 FR이고, 여기서 상기 인간 FR은 라이브러리에 함유된 다른 인간 생식계열 항체 서열에 대해 대응하는 토끼 가변 중쇄 또는 경쇄 영역에 대한 이들의 고수준의 상동성에 기초한 인간 생식계열 항체 서열의 라이브러리부터 선택된 인간 가변 중쇄 및 경쇄 항체 서열로부터 유래되었다.

[0278] 본 발명은 또한 약제 남용 두통, 예를 들어, 항-편두통 약물의 남용과 관련된 및/또는 트립탄 및/또는 에르고트 및/또는 진통제 남용과 관련된 약제 남용 두통을 치료하거나 방지하는 방법으로서, 약제 남용 두통을 나타내거나 약제 남용 두통이 일어날 위험이 있는 환자에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 항-인간 CGRP

항체 또는 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 고려한다. 본 발명은 또한 치료 방법이 본원에 개시된 둘 이상의 항-CGRP 항체 또는 그의 단편의 투여를 수반할 수 있다는 것을 고려한다. 하나보다 많은 항체가 환자에게 투여되면, 다중 항체는 동시에 또는 병행하여 투여될 수 있거나, 이의 투여에 시차를 둘 수 있다. CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-CGRP 항체, 및 이의 단편의 항-CGRP 활성은 또한 CGRP에 대한 결합 또는 이의 친화성의 이들의 강도에 의해 기재될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-CGRP 항체, 및 이의 단편은 $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8} M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M, 또는 10^{-13} M 이하의 해리 상수(K_D)와 함께 CGRP에 결합한다. 바람직하게는, 항-CGRP 항체 및 이의 단편은 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 또는 10^{-12} M 이하의 해리 상수와 함께 CGRP를 결합한다. 본 발명의 또 일 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-CGRP 항체, 및 이의 단편은 선형 또는 형태적 CGRP 에피토프에 결합한다.

[0279] 본 발명의 또 일 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-CGRP 항체, 및 이의 단편의 항-CGRP 활성은 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1}, 또는 10^{-7} S^{-1} 이하의 오프-레이트(off-rate)와 함께 CGRP에 결합한다.

[0280] 본 발명의 추가 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-CGRP 항체, 및 이의 단편의 항-CGRP 활성은 CGRP와 연관된 질환 및 장애의 증상을 방지하거나, 완화하거나, 감소시키거나, 대안적으로 그것을 치료하기 위해 항-CGRP 활성을 나타낸다. CGRP와 연관된 질환 및 장애의 비제한적 예는 본원에 제시되어 있고, 두통 및 편두통 장애를 포함한다.

[0281] 항-CGRP 항체 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

[0282] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 특히 **도 1a 내지 도 12**에서 확인되는 서열을 갖는 CDR, VL, VH, CL, 및 CH 폴리펩타이드를 포함하거나 이로 이루어진 Ab1 내지 Ab14로 본원에서 나타내는 특이적 항-CGRP 항체 및 항체 단편의 용도를 포함한다. Ab1 내지 Ab14에 포함되는 상기 VL, VH, CL, 및 CH 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열이 또한 **도 1a 내지 도 12**에 포함된다. 특히 바람직한 항-CGRP 항체인 Ab6의 CDR, VL, VH, CL, 및 CH 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열이 추가로 하기에서 기재된다.

[0283] 항체 Ab6

[0284] 본 발명은 추가로 CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 하기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다:

CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCA
GTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagCAActgatcta
tGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagc
ctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTttcg
gcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (서열번호: 232).

[0285]

[0286] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드를 인코딩하는 하기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다:

CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCA
GTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagCAActgatcta
tGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagc
ctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTttcg
gcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT
GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA
GAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG
TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA
GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호: 231).

[0287]

[0288] 본 발명의 또 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 하기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다:

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaAT
CGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGG
TATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagA
CCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggcc
aagggaccctcgtcaccgtcTCGAGC (서열번호: 212).

[0289]

[0290] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 201의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 하기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다:

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaAT
CGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGG
TATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagA
CCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggcc
aagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCC
TCCaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA
CACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT
GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
A (서열번호: 211).

[0291]

[0292] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩

하는 하기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다:

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCGACCTCa
gtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAAT
GGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGT
GtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctc
gtcaccgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGA
GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGC
GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGa
TCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA
CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT
ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTGA (**서열번호:** 567).

[0293]

[0294] 본 발명의 추가의 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 222의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호: 221의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0295] 본 발명의 추가의 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 202의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0296] 본 발명은 또한 본원에 기재된 항체 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 구현예에서, CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 하기 항체 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 대안적으로 이들 중 1개, 2개, 3개 이상으로 이루어지고, 이들 모두를 포함한다: 서열번호: 222의 경쇄 가변 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 232; 서열번호: 221의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 231; 서열번호: 202의 중쇄 가변 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 212; 서열번호: 201의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 211; 서열번호: 566의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 567; 서열번호: 222의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호: 221의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238); 및 서열번호: 202의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218).

[0297] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 CGRP에 대한 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다. 항체 Ab6과 관련하여, 전장 Ab6 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 221의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레

오타이드 서열번호: 231 및 서열번호: 201의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 211 또는 서열번호: 566의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호: 567을 포함하거나, 대안적으로 이로 이루어진다.

[0298] 본 발명의 또 일 구현예는 포유동물 세포, 예컨대, CHO, NSO, HEK-293에서, 또는 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예컨대, 효모 세포, 예컨대, 효모 *피치아*에서 발현을 위한 발현 벡터로 통합된 이들 폴리뉴클레오타이드를 고려한다. 적합한 *피치아 종*은 *피치아 패스토리스*를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본원(내)에 기재된 본 발명의 일 구현예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 다음에 Ab1의 효소 소화(예를 들어, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 항-CGRP 항체, 예컨대, Ab1 또는 그의 Fab 단편은 포유동물 세포, 예컨대, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예컨대, 효모 세포(예를 들어, 2배체 효모, 예컨대, 2배체 *피치아*) 및 기타 효모 균주에서 Ab6 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 *피치아 종*은 *피치아 패스토리스*를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0299] 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 2, 서열번호: 42, 서열번호: 82, 서열번호: 122, 서열번호: 162, 서열번호: 202, 서열번호: 242, 서열번호: 282, 서열번호: 322, 서열번호: 362, 서열번호: 402, 서열번호: 442, 서열번호: 482, 또는 서열번호: 522로부터 선택된 항-CGRP V_H 항체 아미노산 서열을 인코딩하거나, 그의 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이고, 여기서 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-CGRP 항체 V_H 폴리펩타이드 또는 보존적 아미노산 치환에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산으로 치환되었다.

[0300] 또 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 22, 서열번호: 62, 서열번호: 102, 서열번호: 142, 서열번호: 182, 서열번호: 222, 서열번호: 262, 서열번호: 302, 서열번호: 342, 서열번호: 382, 서열번호: 422, 서열번호: 462, 서열번호: 502, 또는 서열번호: 542로부터 선택된 항-CGRP V_L 항체 아미노산 서열을 인코딩하거나, 그의 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이고, 여기서 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-CGRP 항체 V_L 폴리펩타이드 또는 보존적 아미노산 치환에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산으로 치환되었다.

[0301] 추가의 또 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 22 및 서열번호: 2; 서열번호: 62 및 서열번호: 42; 서열번호: 102 및 서열번호: 82; 서열번호: 142 및 서열번호: 122; 서열번호: 182 및 서열번호: 162; 서열번호: 222 및 서열번호: 202; 서열번호: 262 및 서열번호: 242; 서열번호: 302 및 서열번호: 282; 서열번호: 342 및 서열번호: 322; 서열번호: 382 및 서열번호: 362; 서열번호: 422 및 서열번호: 402; 서열번호: 462 및 서열번호: 442; 서열번호: 502 및 서열번호: 482; 또는 서열번호: 542 및 서열번호: 522에 함유된 폴리펩타이드를 인코딩하는 서열을 포함하는 하나 이상의 이종 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다.

[0302] 또 일 구현예에서, 본 발명은 항-CGRP 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이고, 상기 발현된 폴리펩타이드 단독은 CGRP에 특이적으로 결합하거나 항-CGRP 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현하는 또 다른 폴리뉴클레오타이드 서열과 공동으로 발현될 때 CGRP에 특이적으로 결합하고, 상기 적어도 하나의 CDR은 서열번호: 22, 서열번호: 2, 서열번호: 62, 서열번호: 42, 서열번호: 102, 서열번호: 82, 서열번호: 142, 서열번호: 122, 서열번호: 182, 서열번호: 162, 서열번호: 222, 서열번호: 202, 서열번호: 262, 서열번호: 242, 서열번호: 302, 서열번호: 282, 서열번호: 342, 서열번호: 322, 서열번호: 382, 서열번호: 362, 서열번호: 422, 서열번호: 402, 서열번호: 462, 서열번호: 442, 서열번호: 502, 서열번호: 482, 서열번호: 542, 또는 서열번호: 522의 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드에 함유된 것들로부터 선택된다.

[0303] 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포 및 벡터가 또한 고려된다.

[0304] 본 발명은 추가로, 본원에서 제시된 바와 같이 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열, 뿐만 아니라 개별적인 상보성-결정 영역(CDR, 또는 초가변 영역)을 포함하는 벡터, 뿐만 아니라 상기 벡터 서열을 포함하는 숙주 세포를 고려한다. 본 발명의 일 구현예에서, 숙주 세포는 효모 세포이다. 본 발명의 또 일 구현예에서, 효모 숙주 세포는 *피치아* 속에 속한다.

[0305] 항체 및 이의 단편을 생산하는 방법

[0306] 또 일 구현예에서, 본 발명은 항-CGRP 항체 및 이의 단편을 생산하는 방법을 고려한다. 교배 적격 효모의 다배

체, 바람직하게 2배체 또는 4배체 균주로부터 분비된 항체 및 이의 단편을 생산하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US 2009/0022659호(Olson 등), 및 미국 특허 제7,935,340호(Garcia-Martinez 등)에 교시되어 있으며, 이들 각각의 개시는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 포유동물 세포, 예를 들어, CHO 세포에서 항체 및 이의 단편을 생산하는 방법은 추가로 당분야에 널리 공지되어 있다.

[0307] 항체를 생산하는 다른 방법이 또한 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생산하는 방법이 현재 당분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 각각의 개시의 전체가 참조로 본원에 포함되는, 미국 특허 제4,816,567호(Cabilly 등); 문헌[Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984)] 참조).

[0308] 마찬가지로, 인간화 항체를 생산하는 다른 방법이 현재 당분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 각각의 개시의 전체가 참조로 본원에 포함되는, 미국 특허 제5,530,101호, 제5,585,089호, 제5,693,762호, 및 제6,180,370호(Queen 등); 미국 특허 제5,225,539호 및 제6,548,640호(Winter); 미국 특허 제6,054,297호, 제6,407,213호 및 제6,639,055호(Carter 등); 미국 특허 제6,632,927호(Adair); 문헌[Jones, P.T. et al, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., et al, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, et al, Science, 239:1534-36 (1988)]참조).

[0309] 용어 "오피오이드 진통제"는 본원에서 모르핀-유사 작용을 갖는 천연 또는 합성의 모든 약물을 나타낸다. 합성 및 반합성 오피오이드 진통제는 모두 상기 용어의 범위 내에 있는 하기 다섯 가지 화학적 부류의 화합물의 유도체이다: 페난트렌; 페닐헵틸아민; 페닐피페리딘; 모르피난; 및 벤조모르판. 예시적인 오피오이드 진통제는 코데인, 디하이드로코데인, 디아세틸모르핀, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 레보르판올, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 서펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜 및 펜타조신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0310] 용어 "NSAID"는 비-스테로이드성 항-염증 화합물을 나타낸다. NSAID는 사이클로옥시게나제를 억제하는 이들의 능력에 따라 분류된다. 사이클로옥시게나제 1 및 사이클로옥시게나제 2가 사이클로옥시게나제의 주요 두 가지 이소형이고, 대부분의 표준 NSAID는 두 가지 이소형의 혼합된 억제제이다. 대부분의 표준 NSAID는 하기 다섯 가지 구조적 카테고리 중 하나에 속한다: (1) 프로피온산 유도체, 예컨대, 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙, 및 케토프로펜; (2) 아세트산 유도체, 예컨대, 톨메틴 및 슬린닥; (3) 페남산 유도체, 예컨대, 메페남산 및 메클로페남산; (4) 바이페닐카르복실산 유도체, 예컨대, 디플루니살 및 플루페니살; 및 (5) 옥시캄, 예컨대, 피록심, 수독시캄, 및 이속시캄. 사이클로옥시게나제 2를 선택적으로 억제하는 또 다른 부류의 NSAID가 기재되어 있다. Cox-2 억제제는, 예를 들어, 모두 참조로 본원에 포함되는, 미국 특허 제5,616,601호; 제5,604,260호; 제5,593,994호; 제5,550,142호; 제5,536,752호; 제5,521,213호; 제5,475,995호; 제5,639,780호; 제5,604,253호; 제5,552,422호; 제5,510,368호; 제5,436,265호; 제5,409,944호; 및 제5,130,311호에 기재되어 있다. 특정의 예시적인 COX-2 억제제는 셀레콕시브(SC-58635), DUP-697, 플로술리드(CGP-28238), 멜록시캄, 6-메톡시-2 나프틸아세트산(6-MNA), 로페콕시브, MK-966, 나부메톤(6-MNA에 대한 전구약물), 니메술리드, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0311] 일부 구현예에서, 아스피린 및/또는 아세트아미노펜은 본원의 CGRP 항체 또는 단편과 함께 복용될 수 있다. 아스피린은 또 다른 유형의 비-스테로이드성 항-염증 화합물이다.

[0312] 약제학적 제형이 투여되는 대상체는, 예를 들어, 약제 남용 두통의 치료, 방지 및/또는 완화를 필요로 하거나, 그 밖에 약제 남용 두통의 억제 또는 약화로부터 유익할 임의의 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 약제 남용 두통으로 진단되거나, 약제 남용 두통을 앓을 위험이 있는 것으로 여겨지는 개인일 수 있다. 본 발명은 추가로 약제 남용 두통의 치료, 방지 및/또는 완화를 위한 약제의 제조에서 본원에 개시된 임의의 약제학적 제형의 용도를 포함한다.

[0313] 투여

[0314] 본 발명의 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체, 또는 그의 CGRP 결합 단편, 뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 약 0.1 내지 100.0 mg/수령 대상체의 체중 kg의 농도로 대상체에게 투여된다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체, 또는 그의 CGRP 결합 단편, 뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 약 0.4 mg/수령 대상체의 체중 kg의 농도로 또는 100 mg 또는 300 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체, 또는 그의 CGRP 결합 단편, 뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 26주 또는 6개월마다 1회 이하, 예컨대, 16주 또는 4개월마다 1회

미만, 8주 또는 2개월마다 1회 이하, 4주마다 또는 매월 1회 이하, 2주마다 또는 격월로 1회 이하, 4주마다 또는 매월 1회 이하, 2주마다 또는 격월로 1회 이하, 매주 1회 이하, 또는 매일 1회 이하의 빈도로 수령 대상체에게 투여된다. 일반적으로, 순차적인 용량의 투여는 상기 언급된 일정으로부터 ± 수일 달라질 수 있고, 예를 들어, 3개월마다 또는 12주마다의 투여는 ± 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제5일, 또는 제7일의 상이한 일정으로의 용량 투여를 포함한다.

[0315] Fab 단편은 2주 이하마다, 매주 이하, 1일 1회 이하, 1일 다회, 및/또는 수시간마다 투여될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 원하는 결과를 얻는 데 효과적인 1회 내지 6회/1일의 분할 용량으로, 또는 지속 방출형으로 주어진 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg/1일의 Fab 단편을 수여받는다.

[0316] 주어진 환자에게 투여된 항체 또는 Fab의 농도는 상기에 제시된 예시적인 투여 농도 초과 또는 미만일 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0317] 당업자는, 예를 들어, 본원의 개시 및 문헌[Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 및 Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins]의 교시에 의해 안내된 일상적인 실험을 통해 효과적인 투여량 및 투여 빈도를 결정할 수 있다.

[0318] 본 발명의 또 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CGRP 항체, 또는 그의 CGRP 결합 단편, 뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 약제학적 제형으로 대상체에게 투여된다.

[0319] "약제학적 조성물"은 포유동물에의 투여에 적합한 화학적 또는 생물학적 조성물을 나타낸다. 이러한 조성물은 구체적으로 구강, 표피, 경막외, 흡입, 동맥내, 심장내, 뇌심실내, 진피내, 근육내, 비강내, 안구내, 복강내, 척수내, 척추강내, 정맥내, 경구, 비경구, 관장 또는 좌약을 통한 직장, 피하, 진피하, 설하, 경피, 및 경점막, 바람직하게는 정맥내를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 수많은 경로 중 하나 이상을 통해 투여용으로 제형될 수 있다. 또한, 투여는 주사, 분말, 액체, 겔, 점적, 또는 기타 투여 수단에 의해 일어날 수 있다.

[0320] "약제학적 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 담체, 보통 액체이고, 여기서 활성 치료제가 제형화된다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성 치료제는 본원에 기재된 인간화 항체, 또는 그의 하나 이상의 단편이다. 부형제는 화학적 및/또는 생물학적 안정성, 및 방출 특징을 제공할 수는 있지만 일반적으로 제형에 대한 임의의 약리학적 활성을 제공하지 않는다. 예시적인 제형은, 예를 들어, 참조로 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995]에서 찾아볼 수 있다.

[0321] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "부형제"는 생리적으로 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제를 포함한다. 일 구현예에서, 담체는 비경구 투여에 적합하다. 대안적으로, 담체는 정맥내, 복강내, 근육내, 또는 설하 투여에 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균 주사용 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산물 및 멸균 분말을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비상용성이라는 점을 제외하는 한, 본 발명의 약제학적 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 보충용 활성 화합물은 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0322] 약제학적 조성물은 전형적으로 제조 및 보관의 조건 하에서 멸균이고 안정해야 한다. 본 발명은, 약제학적 조성물이 동결건조된 형태로 존재하는 것을 고려한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀션, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 질서 있는 구조로서 제형될 수 있다. 담체는 용매 또는 분산 매질일 수 있고, 이것은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유한다. 본 발명은 추가로, 약제학적 조성물에서 안정제의 포함을 고려한다. 적절한 유체성은, 예를 들어, 분산물의 경우에 필요한 입도의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0323] 많은 경우에, 조성물에서 등장제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 장기적인 흡수는 흡수를 지연하는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에서 포함함으로써 이루어질 수 있다. 게다가, 알칼리성 폴리펩타이드는 시한 방출형 제형에서, 예를 들어, 서방형 폴리머를 포함하는 조성물에서 제형될 수 있다. 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐에 넣어진 전달 시스템을 포함하는 속방형, 예컨대, 조절 방출형 제형에 대항하여 화합물을 보호할

담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성의 생체적합성 폴리머가 사용될 수 있고, 그 예는 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 및 폴리락틱 폴리글리콜 코폴리머(PLG)이다. 이러한 제형의 많은 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0324] 예시적인 조성물은 수용액 중의 항-CGRP 항체 또는 그의 단편(예를 들어, Ab6), 부형제, 예컨대, 히스티딘, 등장제, 예컨대, 소르비톨, 및 계면활성제, 예컨대, 폴리소르베이트 80을 포함하거나, 필수적으로 포함하여 이루어지거나, 이루어진다. 예를 들어, 조성물은 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 예컨대, 약 5.8의 pH를 가지며, 1 ㎖ 부피 당, 약 100 ㎎의 항-CGRP 항체(예를 들어, Ab6), 약 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 약 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 또는, 대략적으로, 예를 들어, 상기 값의 10% 내, 상기 값의 5% 내, 상기 값의 1% 내, 상기 값의 0.5% 내, 또는 상기 값의 0.1% 내의 상기 구성성분, 및 물을 포함하거나, 필수적으로 포함하여 이루어지거나, 이루어질 수 있다. 예를 들어, pH 값은 5.8의 10% 내, 즉, 5.22 내지 6.38일 수 있다. Ab6 항체는 각각 서열번호: 222 및 서열번호: 202의 가변 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드, 또는 각각 서열번호: 221 및 서열번호: 201의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드, 또는 각각 서열번호: 221 및 서열번호: 566의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드를 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다. 조성물은 수용액, 또는 재구성될 때, 예를 들어, 물에 의한 첨가에 의해 상기 언급된 구성을 수득하는 농축물(예를 들어, 동결건조)의 형태일 수 있다. 예시적인 조성물은, ㎖ 당, 100 ㎎의 각각 서열번호: 221 및 서열번호: 201의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드, 약 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 약 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 및 물 Q.S, 또는, 대략적으로, 예를 들어, 상기 양의 10% 내, 상기 양의 5% 내, 또는 상기 양의 1% 내, 상기 양의 0.5% 내, 또는 상기 양의 0.1% 내의 상기 구성성분으로 이루어진다. 또 다른 예시적인 조성물은, ㎖ 당, 100 ㎎의 각각 서열번호: 221 및 서열번호: 566의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드, 약 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 약 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 약 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80, 및 물 Q.S, 또는, 예를 들어, 대략적으로 상기 양의 10% 내, 상기 양의 5% 내, 또는 상기 양의 1% 내, 상기 양의 0.5% 내, 또는 상기 양의 0.1% 내의 구성성분으로 이루어진다. 조성물은 정맥내 또는 피하 투여, 바람직하게는 정맥내 투여에 적합할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 100 ㎖의 정맥 용액에 첨가되는 약 100 ㎎ 내지 약 300 ㎎ 항체의 양으로 정맥 용액(예컨대, 0.9% 염화나트륨)과 혼합하기에 적합할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 적어도 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월 동안 상온에서 안정할 수 있는데, 예를 들어, 실온에서 저장 후 또는 특정 지속기간 동안 4℃에서 냉장될 때, 또는 그러한 지속기간 동안 저장을 시뮬레이션하는 가속화된 노화 시험에서 항체 또는 단편의 5% 이하 또는 10% 이하의 응집물의 형성을 나타낸다.

[0325] 각각의 인용된 구현예에 대해, 화합물은 다양한 투여형으로 투여될 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 생물학적으로-허용되는 투여형, 및 이들의 조합이 고려된다. 이러한 투여형의 예는, 제한 없이, 재구성가능 분말, 엘릭시르, 액체, 용액, 현탁액, 에멀션, 분말, 과립, 입자, 마이크로입자, 분산성 과립, 카세, 흡입제, 에어로졸 흡입제, 패치, 입자 흡입제, 이식물, 데포(depot) 이식물, 주사제(피하, 근육내, 정맥내, 및 진피내, 바람직하게는 정맥내 포함), 주입, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0326] 본 발명의 다양한 예시된 구현예의 상기 설명은 총 망라하거나 개시된 정확한 형태로 본 발명을 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 발명의 특정 구현예 및 실시예들은 본원에 예시적인 목적으로 기재되어 있지만, 관련 분야의 당업자에게 인식될 본 발명의 범위 내에서 다양한 동등한 변형이 가능하다. 본원에 제공된 본 발명의 교시는 상기 기재된 실시예 이외의 다른 목적에 적용될 수 있다.

[0327] 상기 상세한 설명에 비추어 본 발명에 이러한 그리고 다른 변화가 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구항에서, 사용되는 용어들은 본 발명을 명세서 및 청구항에 개시된, 특정 구현예로 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 따라서, 본 발명은 상기 개시에 한정되지 않으나, 그 대신 본 발명의 범위는 하기 청구항에 의해 전적으로 결정될 것이다.

[0328] 본 발명은 상기 설명 및 실시예에 상세히 기재된 것 이외의 방식으로 실시될 수 있다. 상기 교시에 비추어 본 발명의 수많은 변형 및 변화가 가능하며, 따라서 첨부된 청구항의 범위 내에 속한다.

[0329] 소정의 CGRP 항체 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드가 본 특허 출원의 제출 시 첨부된 서열 목록에 개시되어 있고, 상기 서열 목록의 개시는 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0330] 발명의 배경, 상세한 설명, 및 실시예에 인용된 각각의 문헌의 전체 개시(특허, 특허 출원, 신문 기사, 초록, 매뉴얼, 책자, 또는 다른 개시 포함)은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0331] 하기 실시예들은 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당분야에서 당업자에게 제공하기

위해 제시되며, 이는 발명으로서 간주되는 것의 범위를 제한하고자 의도된 것이 아니다. 사용된 수치(예컨대, 양, 온도, 농도 등)에 대한 정확도를 보장하기 위한 노력이 있었으나, 약간의 실험 오차 및 편차는 허용되어야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 부(part)는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 대기압 부근이다.

[0332] 추가 예시적인 구현예

[0333] S1. 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 치료용 또는 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 방지용 약제의 제조를 위한 항-CGRP 항체의 용도에 있어서, 상기 약제가 상기 항-CGRP 항체의 100 ㎎ 또는 300 ㎎의 투여량으로 정맥내 주입을 위한 것이며, 상기 항-CGRP 항체가 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는 용도.

[0334] S2. 구현예 S1에 있어서, 상기 약제는 환자가 투여 시 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상을 나타내는 환자에서 사용하기 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0335] S3. 구현예 S2에 있어서, 상기 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상이 통증, 오심, 눈부심, 또는 소리공포증 중 하나 이상을 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0336] S4. 구현예 S3에 있어서, 상기 통증이 두통인 항-CGRP 항체의 용도.

[0337] S5. 구현예 S2 내지 S4 중 어느 하나에 있어서, 가장 성가신 증상이 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 줄어드는 항-CGRP 항체의 용도.

[0338] S6. 구현예 S2 내지 S5 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 더 이상 편두통을 갖지 않는 항-CGRP 항체의 용도.

[0339] S7. 구현예 S1 내지 S6 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0340] S8. 구현예 S1 내지 S7 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0341] S9. 구현예 S1 내지 S8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0342] S10. 구현예 S1 내지 S9 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0343] S11. 구현예 S1 내지 S10 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0344] S12. 구현예 S1 내지 S11 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0345] S13. 구현예 S1 내지 S12 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0346] S14. 구현예 S1 내지 S13 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0347] S15. 구현예 S1 내지 S14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄

폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0348] S16. 구현예 S1 내지 S15 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0349] S17. 구현예 S1 내지 S16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0350] S18. 구현예 S1 내지 S17 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0351] S19. 구현예 S1 내지 S18 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0352] S20. 구현예 S1 내지 S19 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥내 투여가 대략 30분 내지 60분의 기간에 걸쳐 주입되는 항-CGRP 항체의 용도.

[0353] S21. 구현예 S1 내지 S20 중 어느 하나에 있어서, 두통 또는 편두통 증상이 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 감소되거나 없어지는 항-CGRP 항체의 용도.

[0354] S22. 구현예 S1 내지 S21 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 주입 완료 2시간 후 두통이 없는 항-CGRP 항체의 용도.

[0355] S23. 구현예 S1 내지 S22 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체의 100 ㎎의 투여량으로 정맥내 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0356] S24. 구현예 S1 내지 S22 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체의 300 ㎎의 투여량으로 정맥내 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0357] S25. 구현예 S1 내지 S24 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 및 물을 포함하거나 이로 이루어진 제형에 포함되는 항-CGRP 항체의 용도.

[0358] S26. 구현예 S25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 10% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 10% 내인 pH를 갖는 항-CGRP 항체의 용도.

[0359] S27. 구현예 S25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 5% 내인 pH를 갖는 항-CGRP 항체의 용도.

[0360] S28. 구현예 S25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 1% 내인 pH를 갖는 항-CGRP 항체의 용도.

[0361] S29. 구현예 S25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 0.5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내인 pH를 갖는 항-CGRP 항체의 용도.

[0362] S30. 구현예 S25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 ㎎의 항-CGRP 항체, 3.1 ㎎의 L-히스티딘, 40.5 ㎎의 소르비톨, 및 0.15 ㎎의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 0.1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내인 pH를 갖는 항-CGRP 항체의 용도.

[0363] S31. 구현예 S25 내지 S30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형 중 상기 L-히스티딘이 L-히스티딘 및 L-히스티딘 1수화물의 혼합물을 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0364] S32. 구현예 S25 내지 S30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형 중 상기 3.1 ㎎의 히스티딘이 L-히스티딘(1 ㎎)

및 L-히스티딘 1수화물(2.8 mg)의 혼합물을 포함하며, 이는 최종 제형에서 합산하면 최대 3.1 mg L-히스티딘 유리 염기인, 항-CGRP 항체의 용도.

[0365] S33. 구현예 S26 내지 S32 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 100 mg/mℓ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 mℓ은 100 mg의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 mg), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 mg), 폴리소르베이트 80(0.15 mg), 소르비톨(40.5 mg), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 항-CGRP 항체의 용도.

[0366] S34. 구현예 S26 내지 S32 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 300 mg/mℓ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 mℓ은 300 mg의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 mg), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 mg), 폴리소르베이트 80(0.15 mg), 소르비톨(40.5 mg), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 항-CGRP 항체의 용도.

[0367] S35. 구현예 S1 내지 S34 중 어느 하나에 있어서, 상기 편두통 또는 두통이 급성 편두통 또는 두통, 전조증상이 동반된 또는 동반되지 않은 편두통, 만성 편두통, 삽화성 편두통, 만성/삽화성 편두통, 편마비 편두통, 클러스터 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장성 두통, 일반 두통, 두부 또는 경부에 내재된 구조적 문제에 기인하는 두통, 굴성 두통(예컨대 예를 들어 굴염과 연관된 두통), 및 알러지-유도 두통 또는 편두통을 포함하는 군으로부터 선택되는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0368] S36. 구현예 S1 내지 S35 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 2의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한, 항-CGRP 항체의 용도.

[0369] S37. 구현예 S1 내지 S36 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 3의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0370] S38. 구현예 S1 내지 S37 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 2의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0371] S38. 구현예 S1 내지 S38 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 1의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0372] S40. 구현예 S1 내지 S39 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제가 상기 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 임의의 급성 편두통 약제가 투여되지 않은 환자에 대한 투여를 위한 항-CGRP 항체의 용도.

[0373] S41. 구현예 S40에 있어서, 상기 급성 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0374] S42. 구현예 S41에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하고; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0375] S43. 구현예 S1 내지 S39 중 어느 하나에 있어서, 환자가 추가적인 편두통 약제를 수여받고 있거나 수여받았던 항-CGRP 항체의 용도.

[0376] S44. 구현예 S1 내지 S39 또는 S43 중 어느 하나에 있어서, 환자가 항-CGRP 항체의 투여 전에, 이와 동시에 또는 후에 추가적인 편두통 약제를 수여받는 항-CGRP 항체의 용도.

[0377] S45. 구현예 S1 내지 S39 또는 S43 내지 S44 중 어느 하나에 있어서, 환자가 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 기

간 내에, 예컨대 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 추가적인 편두통 약제를 수여받는 항-CGRP 항체의 용도.

[0378] S46. 구현예 S44 또는 S45에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 급성 및/또는 만성 편두통 약제를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0379] S47. 구현예 S44 내지 S46 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0380] S48. 구현예 S47에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하며; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0381] S49. 구현예 S1 내지 S48 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 *피치아 패스토리스*에서 발현되거나 그 발현에 의해 수득되는 항-CGRP 항체의 용도.

[0382] S50. 구현예 S1 내지 S48 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 CHO 세포에서 발현되거나 그 발현에 의해 수득되는 항-CGRP 항체의 용도.

[0383] S51. 구현예 S1 내지 S50 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 3개월마다 상기 항-CGRP 항체 100 mg 또는 300 mg이 투여되는 항-CGRP 항체의 용도.

[0384] S52. 구현예 S1 내지 S51 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 초래하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0385] S53. 구현예 S1 내지 S52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 초래하는 항-CGRP 항체의 용도.

[0386] 추가적인 예시적 구현예

[0387] E1. 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 치료에서 사용하기 위한 또는 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 방지 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통 또는 두통의 방지에서 사용하기 위한 항-CGRP 항체로서, 상기 항-CGRP 항체가 상기 항-CGRP 항체의 100 mg 또는 300 mg의 투여량으로 정맥내 주입을 위한 것이며, 상기 항-CGRP 항체가 각각 서열번호: 224; 서열번호: 226; 및 서열번호: 228의 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 204; 서열번호: 206; 및 서열번호: 208의 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0388] E2. 구현예 E1에 있어서, 상기 항-CGRP 항체는 환자가 투여 시 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상을 나타내는 환자에서 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0389] E3. 구현예 E2에 있어서, 상기 적어도 하나의 두통 및/또는 편두통 증상이 통증, 오심, 눈부심, 또는 소리공포증 중 하나 이상을 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0390] E4. 구현예 E3에 있어서, 상기 통증이 머리 통증인, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0391] E5. 구현예 E2 내지 E4 중 어느 하나에 있어서, 가장 성가신 증상이 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 줄어드는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0392] E6. 구현예 E2 내지 E5 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 상기 투여 후, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후

2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 더 이상 편두통을 갖지 않는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0393] E7. 구현예 E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 각각 서열번호: 234; 서열번호: 236; 및 서열번호: 238에 의해 인코딩되는 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열 및 각각 서열번호: 214; 서열번호: 216; 및 서열번호: 218에 의해 인코딩되는 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0394] E8. 구현예 E1 내지 E7 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0395] E9. 구현예 E1 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0396] E10. 구현예 E1 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0397] E11. 구현예 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0398] E12. 구현예 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 222의 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 202의 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0399] E13. 구현예 E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 232에 의해 인코딩되는 가변 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 212에 의해 인코딩되는 가변 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0400] E14. 구현예 E1 내지 E13 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0401] E15. 구현예 E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0402] E16. 구현예 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0403] E17. 구현예 E1 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0404] E18. 구현예 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201 또는 서열번호: 566의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0405] E19. 구현예 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 서열번호: 231에 의해 인코딩되는 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 211 또는 서열번호: 567에 의해 인코딩되는 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0406] E20. 구현예 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥내 투여가 대략 30분 내지 60분의 기간에 걸쳐 주입되는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0407] E21. 구현예 E1 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, 두통 또는 편두통 증상이 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 감소되거나 없어지는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0408] E22. 구현예 E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 주입 완료 2시간 후 두통이 없는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0409] E23. 구현예 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체의 100 ㎎의 투여량으로 정맥내 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0410] E24. 구현예 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 10주 내지 14주마다, 바람직하게는 11주 내지 13주마다, 보다 바람직하게는 12주마다 상기 항-CGRP 항체의 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0411] E25. 구현예 E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 히스티딘(L-히스티딘), 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 및 물을 포함하거나 이로 이루어진 제형에 포함되는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0412] E26. 구현예 E25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 mg의 항-CGRP 항체, 3.1 mg의 L-히스티딘, 40.5 mg의 소르비톨, 및 0.15 mg의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 10% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 10% 내인 pH를 갖는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0413] E27. 구현예 E25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 mg의 항-CGRP 항체, 3.1 mg의 L-히스티딘, 40.5 mg의 소르비톨, 및 0.15 mg의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 5% 내인 pH를 갖는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0414] E28. 구현예 E25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 mg의 항-CGRP 항체, 3.1 mg의 L-히스티딘, 40.5 mg의 소르비톨, 및 0.15 mg의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 1% 내인 pH를 갖는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0415] E29. 구현예 E25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 mg의 항-CGRP 항체, 3.1 mg의 L-히스티딘, 40.5 mg의 소르비톨, 및 0.15 mg의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 0.5% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 0.5% 내인 pH를 갖는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0416] E30. 구현예 E25에 있어서, 상기 제형이 1 ㎖ 부피 당, 100 mg의 항-CGRP 항체, 3.1 mg의 L-히스티딘, 40.5 mg의 소르비톨, 및 0.15 mg의 폴리소르베이트 80을 포함하거나 이로 이루어지거나, 상기 값의 +/- 0.1% 내인 양의 각각의 구성성분을 갖고, 5.8의 또는 상기 값의 +/- 0.1% 내인 pH를 갖는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0417] E31. 구현예 E25 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형 중 상기 L-히스티딘이 L-히스티딘 및 L-히스티딘 1수화물의 혼합물을 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0418] E32. 구현예 E25 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형 중 상기 3.1 mg의 히스티딘이 L-히스티딘(1 mg) 및 L-히스티딘 1수화물(2.8 mg)의 혼합물을 포함하며, 이는 최종 제형에서 합산하면 최대 3.1 mg L-히스티딘 유리 염기인, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0419] E33. 구현예 E26 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 100 mg/㎖ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 ㎖은 100 mg의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 mg), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 mg), 폴리소르베이트 80(0.15 mg), 소르비톨(40.5 mg), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0420] E34. 구현예 E26 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 300 mg/㎖ 단회-용량 바이알에 포함되며, 각각의 ㎖은 300 mg의 항-CGRP 항체, L-히스티딘(1 mg), L-히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.8 mg), 폴리소르베이트 80(0.15 mg), 소르비톨(40.5 mg), 및 주사용수, USP를 함유하고, pH 5.8인, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0421] E35. 구현예 E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, 상기 편두통 또는 두통이 급성 편두통 또는 두통, 전조증상이 동반된 또는 동반되지 않은 편두통, 만성 편두통, 삽화성 편두통, 만성/삽화성 편두통, 편마비 편두통, 클러스터 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장성 두통, 일반 두통, 두부 또는 경부에 내재된 구조적 문제에 기인하는 두통, 굴성 두통(예컨대 예를 들어 굴염과 연관된 두통), 및 알러지-유도 두통 또는 편두통을 포함하는 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0422] E36. 구현예 E1 내지 E35 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 2의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0423] E37. 구현예 E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 상기 항체의 투여 시 VRS-4 상에서 적어도 3의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0424] E38. 구현예 E1 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지

6시간에 VRS-4 상에서 최대 2 또는 3의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0425] E39. 구현예 E1 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 투여 후 즉각적으로, 예컨대 투여 후 첫째 날 내에, 투여 후 12시간 내에, 투여 후 6시간 내에, 투여 후 5시간 내에, 투여 후 4시간 내에, 투여 후 3시간 내에, 투여 후 2시간 내에, 또는 투여 후 1시간 내에, 투여 후 30분 내에, 또는 예컨대 투여 후 1시간 내지 6시간에 VRS-4 상에서 최대 1의 통증 수준을 나타내는 환자에 대한 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0426] E40. 구현예 E1 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 상기 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 임의의 급성 편두통 약제가 투여되지 않은 환자에 대한 투여를 위한, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0427] E41. 구현예 E40에 있어서, 상기 급성 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0428] E42. 구현예 E41에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하고; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0429] E43. 구현예 E1 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, 환자가 추가적인 편두통 약제를 수여받고 있거나 수여받았던, 항-CGRP 항체의 용도.

[0430] E44. 구현예 E1 내지 E39 또는 E43 중 어느 하나에 있어서, 환자가 항-CGRP 항체의 투여 전에, 이와 동시에 또는 후에 추가적인 편두통 약제를 수여받는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0431] E45. 구현예 E1 내지 E39 또는 E43 내지 E44 중 어느 하나에 있어서, 환자가 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 기간 내에, 예컨대 상기 항-CGRP 항체 투여 전후의 15분 내에, 30분 내에, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 4시간 내에, 5시간 내에, 또는 6시간 내에 추가적인 편두통 약제를 수여받는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0432] E46. 구현예 E44 또는 E45에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 급성 및/또는 만성 편두통 약제를 포함하는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0433] E47. 구현예 E44 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가적인 편두통 약제가 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 에르고타민, 또는 에르고트 유도체를 포함하는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0434] E48. 구현예 E47에 있어서, 상기 비-오피오이드 진통제가 파라세타몰(아세트아미노펜), 아세틸살리실산(아스피린), 또 다른 NSAID, 또는 또 다른 비-오피오이드 진통제를 포함하며; 상기 트립탄이 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 또는 프로바트립탄 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 오피오이드가 옥시코돈, 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 및 하이드로코돈 중 하나 이상의 사용을 포함하고; 상기 병용 약제가 진통 효과를 갖는 2개 약물(예를 들어, 파라세타몰 및 코데인), 진통제 및 아주반트(예를 들어, 파라세타몰 및 카페인)를 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 적어도 하나의 오피오이드(예컨대 트라마돌, 부토르파놀, 모르핀, 코데인, 하이드로코돈, 또는 이의 임의의 조합), 바르비투레이트, 예컨대 부탈비탈, 및/또는 카페인을 포함하고/하거나 상기 병용-진통제가 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰 및 카페인(EXCEDRIN®, EXCEDRIN MIGRAINE®)을 포함하는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0435] E49. 구현예 E1 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 *피치아 패스토리스*에서 발현되거나 그 발현에 의해 수득되는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0436] E50. 구현예 E1 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CGRP 항체가 CHO 세포에서 발현되거나 그 발현에 의

해 수득되는, 사용하기 위한 항-CGRP 항체.

[0437] E51. 구현예 E1 내지 E50 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 3개월마다 상기 항-CGRP 항체 100 ㎎ 또는 300 ㎎이 투여되는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0438] E52. 구현예 E1 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통 증상의 즉각적 경감을 초래하는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0439] E53. 구현예 E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 편두통 또는 두통의 즉각적 방지 치료를 초래하는, 항-CGRP 항체의 용도.

[0440] 실시예

[0441] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제공된 것이고, 어떠한 방식으로든 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0442] 실시예 1

[0443] CGRP에 결합하는 항체의 제조

[0444] **도 1a 내지 도 12**의 서열을 갖는 예시적인 항-CGRP 항체 Ab1 내지 Ab14의 제조는 2012년 11월 29일에 공개된 공동 소유 PCT 출원 제WO/2012/162243호에 개시되어 있고, 상기 출원의 내용은 참조로 본원에 포함된다. 이 출원은 *피치아 패스토리스* 세포에서 이들 항체의 합성을 예시한다. 본 출원인은 추가로 특히 CHO 세포에서 항-CGRP 항체 Ab1 내지 Ab14, 및 Ab6의 합성을 고려한다.

[0445] 실시예 2

[0446] 본 발명에 따른 항-CGRP 항체의 안전성 및 유효성을 평가하는 인간 임상 연구

[0447] 임상 치료 프로토콜

[0448] Ab6로서 본원에 확인된 인간화 항-CGRP IgG1 항체를 편두통 삽화의 수, 지속기간, 및/또는 강도를 억제하거나, 줄이거나, 방지하는 이의 능력에 대하여 인간 대상체에서 평가하였다. Ab6 항체는 각각 서열번호: 222 및 서열번호: 221에서 V_L 및 경쇄 폴리펩타이드를 함유하고, 각각 서열번호: 202 및 서열번호: 201에서 V_H 및 중쇄 폴리펩타이드를 함유한다. 이러한 항체는 중쇄 불변 영역에 돌연변이를 함유하는 IgG1 불변 영역을 포함한다(297번 위치의 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로 대체하여, 실질적으로 글리코실화 및 용해 활성을 없앰)(미국 특허 제5,624,821호 참조).

[0449] 특히, Ab6 항체의 임상 유효성을 위약 대조 이중-맹검 무작위 연구에서 시험하였다. 연구에서 개인은 모두 특정 기준에 기초하여 선택되었다. 특히 모두 50세 이하 연령의 편두통 환자로 진단되었고(ICHD-II, 2004 섹션 1), 추가로, 선별 전 3개월까지 각각 28일 중 5일 이상 및 14일 이하의 편두통과 함께 12개월 이상의 편두통 병력을 가졌다.

[0450] 추가로, 연구에서 모든 개인은 28일 기간 당 14일 이하의 급성 편두통 약제를 사용했으며, 이 기간 중, 선별 전 3개월까지 28일 기간 당 및 무작위화 전 e다이어리 완료 28일 기간 당 10일 이하의 트립탄 사용이 있었다.

[0451] 표 1은 연구 집단의 인구통계 특징을 요약한 것이다.

표 1

기준선 인구통계 및 임상 특징		
특징	**위약 iv (n=82)**	**Ab6 1000mg iv (n=81)**
평균 ±SD 연령 (세)	39.0 (9.6)	38.6 (10.8)
평균 ±SD 체중 (kg)	75.4 (14.4)	75.0 (16.5)
여성 성별	66 (80%)	67 (83%)
인종:		
백인	66 (80.5%)	66 (81.5%)
아프리카계 미국인	9 (11.0%)	10 (12.4%)
아시아인	3 (3.7%)	4 (5.0%)
기타	4 (4.8%)	1 (1.1%)
기준선 (28 일 당):		
평균 ±SD 편두통 일수	8.8 (2.7)	8.4 (2.1)
평균 ±SD 편두통 삽화수	6.7 (2.4)	6.0 (2.2)
평균 ±SD 두통 빈도수	9.6 (2.8)	9.2 (2.6)
평균 ±SD 편두통 시간수	72.2 (51.0)	80.1 (49.1)
평균 ±SD HIT-6 스코어	64.5 (4.44)	63.8 (5.21)
평균 ±SD MSQ RFP 스코어	49.0 (17.9)	49.5 (21.2)
평균 ±SD MSQ RFR 스코어	61.9 (22.7)	63.9 (24.0)
평균 ±SD MSQ EF 스코어	59.5 (22.9)	59.8 (27.0)

[0452]

[0453] 연구 내내, 모든 개인들은 e-다이어리를 이용하여 매일 이들의 편두통 상태를 기록할 것을 요청받았다. e-다이어리에서, 연구의 대상체들은 월 편두통 일수, 월 편두통 삽화수, 월 편두통 시간수, 편두통 중증도, 및 트립탄과 같은 임의의 급성기 약제 사용을 기록할 것을 요청받았다.

[0454] 또한, 연구 참가자들은 월 편두통 일수/시간수/삽화수 기준선을 확립하기 위해 항체 또는 위약으로의 처리 전 28일 기간에 이들의 편두통 상태를 e-다이어리를 사용하여 기록할 것을 요청받았다. 또한, 이를 통해 연구 대상체들이 e-다이어리의 사용에 익숙해질 수 있었다.

[0455] 28일 실시 후, 연구 대상체들을 각각 80명의 대상체를 포함하여 두 개의 군으로 나누었다(도 17). 첫 번째 군, 즉, 항체 처리군에서, 군내 각각의 대상체(n=80)에 단일 1000 ㎎ 용량의 Ab6를 정맥내 투여하였다. 두 번째 군(n=80), 즉, 위약군에서, 각각의 대상체에게 수성 항체 담체 용액만을 함유하는 정맥 용액을 제공하였다.

[0456] 처리군 및 위약군의 개인을 용량 투여 후 24주간 평가하였다. 처음에, 12주 중간 분석을 실시하였다. 12주 중간 분석에 이어, 정제된 분석을 실시하였다. 이러한 정제된 분석에는 잠재적으로, 예를 들어, 연구 프로토콜에 따라 환자 데이터의 추가 또는 제거, 예를 들어, e-다이어리로부터 완전히 로딩되지 않은 데이터 업데이트가 포함되었다. 이러한 보완으로 약간의 변화가 초래되었지만, 전반적인 결론은 변경되지 않았다.

[0457] 항체 대 위약의 유효성을 e-다이어리 항목에 기록된 데이터를 부분적으로 기초하여 평가하였다. 예를 들어, 이

러한 분석에는 처리군 대 위약군의 대상체에서 기록된 월 편두통 일수, 월 편두통 삽화수, 월 편두통 시간수의 수치 비교가 포함되었다. 둘 모두의 군에서 각각의 군의 반응자의 백분율(즉, 편두통 일수에 50%, 75%, 및 100% 감소가 있는 대상체)을 또한 비교하였다.

[0458] 또한, MSQ 및 HIT-6 설문지에 대한 두 군 모두의 Ab6-처리 및 위약-처리 대상체의 반응이 평가되고 비교될 것이다. MSQ는 건강-관련 삶의 질(HRQL)에 대한 편두통의 영향을 평가하기 위해 빈번하게 사용되는 질환-특이적 도구이다. MSQ는 Glaxo Wellcome Inc.에서 개발한 16-문항 편두통-특이적 삶의 질 설문지(버전 1.0)를 포함한다. MSQ는 하기 세 가지 매개변수를 측정하는 것으로 가정된다: (i) 역할 기능-제한; (ii) 역할 기능-방지; 및 (iii) 정서적 기능.

[0459] HIT-6 또는 기능적 영향(두통 영향 시험 또는 HIT-6이라고도 불림)은 유사하게 편두통 강도를 평가하기 위한 널리 공지된 도구이다. 상기 검사는 6개 질의를 이용하여 개인의 기능적 건강 및 웰-빙에 대한 두통의 영향 및 이의 치료를 파악한다.

[0460] 또한, CGRP 항체의 약동학(PK) 특성 및 면역원성이 Ab6 항체 처리 대상체에서 평가될 것이다.

[0461] 임상 결과 및 분석

[0462] 치료 대상체에서 12주간의 이러한 인간 임상 시험 및 분석의 결과는 하기 표 2에 요약되어 있다.

표 2

편두통 일수에 대한 반응자 분석

[0463]

기간	편두통 일수 감소 %	위약 iv	Ab6 1000mg iv	P 값
제1주 내지 제 4주		n=80	n=75	
	50	40 (50.0)	58 (77.3)	p=0.0005
	75	19 (23.8)	39 (52.0)	p=0.0005
	100	4 (5.0)	21 (28.0)	p=0.0001
제5주 내지 제8주		n=80	n=78	
	50	43 (53.8)	59 (75.6)	p=0.0048
	75	28 (35.0)	35 (44.9)	p=0.2555
	100	12 (15.0)	21 (26.9)	p=0.0791
제9주 내지 제12주		n=77	n=72	
	50	51 (66.2)	54 (75.0)	p=0.2827
	75	24 (31.2)	38 (52.8)	p=0.0083
	100	13 (16.9)	29 (40.3)	p=0.0019

[0464] 또한, 처리군 및 위약군의 반응자 수에 기초하여 임상 연구의 결과들을 비교하였다. 도 13에 나타낸 바와 같이, 중간 기간의 각각의 달에 편두통 일수의 50%, 75% 또는 100% 감소를 나타낸 대상체의 수를 처리군과 위약군에서 비교하였다. 도면에 나타낸 바와 같이, Ab6-처리군의 60%은 두통 일수의 적어도 50% 감소를 갖고, Ab6-처리군의

31%는 두통 일수의 적어도 75% 감소를 갖고, Ab 처리군의 15%는 두통 일수의 100% 감소를 가졌다.

[0465] 대조적으로, 위약-처리군의 33%는 두통 일수의 적어도 50% 감소를 갖고, 위약-처리군의 9%는 두통 일수의 적어도 75% 감소를 갖고, 위약-처리군의 0%(없음)는 두통 일수의 100% 감소를 가졌다.

[0466] 이들 결과는 편두통 일수의 감소가 Ab6-처리군에서 훨씬 더 컸다는 것을 분명히 보여준다. 유의한 위약 효과가 없었다면, 이들 수적 차이는 더 두드러졌을 것이다. (이러한 현상은 편두통 및 기타 신경학적 약물의 경우 흔히 매우 높으므로 상승된 위약 효과는 놀라운 것이 아니다).

[0467] 또한, 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 변화%를 비교하였다. **도 14**에 나타낸 바와 같이, 치료 후 12주 동안 두 군에 대하여 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 비교하였다. 통계적으로 유의한(p=0.0078) 이들 결과는 Ab6-처리군이 위약-처리군보다 기준선과 비교하여 월 두통 일수의 훨씬 더 큰 감소를 가졌다는 것을 분명히 보여준다.

[0468] 또한, 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 삽화수의 기준선으로부터의 변화%를 비교하였다. **도 15**에 나타낸 바와 같이, 치료 후 12주 동안 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 삽화수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 비교하였다. 이들 결과는 Ab6-처리군이 위약-처리군보다 기준선과 비교하여 월 편두통 삽화수의 유의하게 더 큰 감소를 가졌다는 것을 지시한다.

[0469] 추가로, 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 시간수의 기준선으로부터의 변화%를 비교하였다. **도 16**에 나타낸 바와 같이, 치료 후 12주 동안 두 군에 대하여 위약 및 Ab6-처리군에서 월 편두통 시간수의 기준선으로부터의 평균(± QR) 변화%를 비교하였다. 이들 결과는 Ab6-처리군이 위약-처리군보다 기준선과 비교하여 월 편두통 시간수의 더 큰 감소를 가졌다는 것을 분명히 보여준다.

[0470] 또한, HIT-6 결과를 두 군 모두에 대하여 비교하였다. 언급된 바와 같이, 이 설문지는 빈번한/만성 편두통이 있는 개인의 편두통 상태를 평가하는 데 통용되는 것으로 확인된다. **도 18**은 기준선, 치료 후 제4주, 치료 후 제8주 및 치료 후 제12주에 Ab6-처리군 및 위약군에 대하여 HIT-6 반응자 분석을 비교한 것이다. 각각의 시점의 결과는 Ab6-처리군이 위약군에 비해 HIT-6 스코어의 통계적으로 유의한 개선을 가졌다는 것을 입증해 주었는데, 즉, 제4주에 위약의 경우 30%와 비교하여 Ab6-처리군의 경우 54.4%이고(p=0.0023), 제8주에 위약의 경우 38.0%와 비교하여 Ab6-처리군의 경우 51.3%이고(p=0.1094), 제12주에 위약의 경우 33.3%와 비교하여 Ab6-처리군의 경우 61.1%(p=0.0007)였다. **도 19**는 위약 및 Ab6 처리군에서 시간 경과에 따른 일부 있음 또는 거의 없음/전혀 없음의 HIG-6 스코어를 갖는 환자의 백분율을 나타낸다(통계적 유의성 표시).

[0471] 또한, **도 20**은 Ab6 투여 후 24주 기간에 걸친 1000 mg(mg/mℓ)의 단일 투여량으로 정맥내 투여된 Ab6에 대한 약동학(PK) 프로파일을 포함한다.

[0472] **도 21**은 Ab6의 단일 1000 mg 정맥내 투여량에 대한 무혈장 약동학(PK) 매개변수 N(환자 수), 평균, 및 표준 편차(SD)를 포함한다. 표에 나타나 있는 매개변수 및 단위는 C_{max}(㎍/mℓ), $AUC_{0-\infty}$(mg*hr/mℓ), 반감기(일), V_z(ℓ) 및 C_L(mℓ/hr)이다.

[0473] 제12주 내지 제24주의 환자 데이터에 대하여 추가 분석을 수행하였다. 처리군은 대조군에 비해 감소된 편두통 일수를 계속 나타냈지만, 차이 정도는 시간 경과에 따라 감소되었다. 추가로, 대조군은 기준선에서보다 더 적은 월 편두통 일수를 나타냈다. 이는 주어진 날에 환자들에게 편두통이 있었는지의 여부에 대한 질의에 확실한 응답을 한 결과여야 하는 편두통에 대한 추가 질의에 환자가 응답하는 데 시간과 노력을 들이지 않으려고 편두통이 실제로 발생한 날에 편두통을 보고하지 않았을 수 있는 "일지작성 피로(diary fatigue)"에 적어도 부분적으로 기인한 것으로 사료되었다.

[0474] 연구 결과에 대한 추가 분석은 **도 22 내지 도 33**에 나타나 있다. 이들 결과는 Ab6(1000 mg i.v.) 대 위약에 대한 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 변화(평균 +/- SEM)(**도 22**), 전체 분석 집단에 대한 시간 경과에 따른 평균 편두통 일수의 변화(+/- SD)(**도 23**)의 분석을 포함한다. 추가로, 제1주 내지 제4주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 24**), 제1주 내지 제4주 동안 위약군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 25**), 제5주 내지 제8주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 26**), 제5주 내지 제8주 동안 위약군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 27**), 9주 내지 12주 동안 Ab6 처리군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 28**), 및 9주 내지 12주 동안 위약군에 대한 실제 편두통 일수 및 변화의 분포(**도 29**)가 나타나 있다.

[0475] 반응자 비율 분석을 또한 수행하였다(**도 30 내지 도 32**). 이들 도면은 각각 Ab6 및 위약 처리군에 대한 50%,

75%, 및 100% 반응자 비율을 나타낸다. 편두통 빈도가 50% 이상 감소된 대상체는 50% 반응자인 것으로 간주되었다. 편두통 빈도가 75% 이상 감소된 대상체는 75% 반응자인 것으로 간주되었다. 마찬가지로, 편두통 빈도가 100% 감소된 대상체는 100% 반응자인 것으로 간주되었다.

[0476] **도 22 및 도 30 내지 도 32**에서, 관찰된 빈도를 완료율의 역수와 곱함으로써 21일 내지 27일 동안 e다이어리가 완료된 방문 간격에 정규화를 적용하였다.

[0477] 편두통 중증도를 또한 분석하였다. **도 33**은 전체 분석 집단에 대한 시간 경과에 따른 평균 편두통 중증도를 나타낸다. 사용된 척도에서, 3의 평균 편두통 스코어는 "증등도 통증"을 나타낸다.

[0478] **도 34**는 편두통 일수, 편두통 삽화수, 편두통 시간수, 평균 편두통 중증도, 두통 빈도, 및 HIT-6 스코어, MSQ (편두통 특정 삶의 질 설문지), RFP(역할 기능-방지), MSQ RFR(역할 기능-제한), 및 MSQ EF(정서적 기능)을 포함한 결과 척도의 기준선으로부터의 변화를 요약한 것이다.

[0479] 실시예 3

[0480] 만성 편두통 환자에서 항-CGRP 항체의 안전성 및 유효성을 평가하는 인간 임상 연구

[0481] 본 실시예는 만성 편두통 방지에 대한 Ab6의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위 이중-맹검 위약-대조 임상 시험을 기재하는 것이다. 본 연구에서, 1,072명의 환자를 12주마다 1회 주입으로 투여되는 Ab6(300 mg 또는 100 mg), 또는 위약을 받도록 무작위화하였다. 시험에 적격하기 위해, 환자는 적어도 월 15일 두통을 경험했어야 하며, 이 중 적어도 8일은 편두통에 대한 기준을 충족해야 한다. 시험에 참가한 환자는 기준선에서 평균 월 16.1일 편두통이 있었다. 연구 종점에는 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 평균 변화, 1일에 및 1일 내지 28일에 걸친 편두통 유병률 감소, 및 평균 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 적어도 50%, 75%, 및 100% 감소, 평균 월 급성 편두통-특이적 약제 일수의 기준선으로부터의 변화, 및 두통 영향 시험(HIT-6)에서 환자-보고 영향 스코어의 기준선으로부터의 감소가 포함되었다. 투여된 항체인 Ab6는 서열번호: 221의 경쇄 폴리펩타이드 및 서열번호: 201의 중쇄 폴리펩타이드로 이루어진 항-CGRP 항체이다.

[0482] 환자 특징은 위약, 100 mg의 항체, 또는 300 mg의 항체를 받은 환자별로 **도 39**에 요약되어 있다. 환자는 17.0년 내지 19.0년의 평균 편두통 진단 년수, 11.5년 내지 12.4년의 만성 편두통을 앓은 평균 지속기간을 가졌고, 환자의 44.3% 내지 45.2%가 적어도 하나의 예방 약제를 사용하였다. 기준선에서, 두 항체 처리군 모두는 평균 월 편두통 일수가 16.1인 반면, 위약군은 평균 월 편두통 일수가 16.2였다.

[0483] 평균 월 편두통 일수의 기준선으로부터의 명시된 백분율(50%, 75%, 또는 100%) 감소는 월 편두통 일수의 주어진 백분율 감소를 나타낸 처리군 중 환자의 수 또는 백분율을 나타낸다. 예를 들어, 기준선에 월 16일 편두통을 나타내는 환자는 월 편두통 일수가 명시된 기간에 걸쳐 적어도 월 12일까지 감소된 경우 75% 반응자일 것이다.

[0484] 결과는 **도 35 내지 도 39**에 나타나 있다. **도 35**는 제1일, 제7일, 제14일, 제21일, 및 제28일에 300 mg, 100 mg, 및 위약 처리군에서 편두통이 있는 환자의 백분율을 나타낸다. 맨 윗선은 위약에 대한 결과를 나타내고, 맨 아랫선은 300 mg 투여량에 대한 결과를 나타내고, 중간선은 100 mg 투여량에 대한 결과를 나타낸다.

[0485] **도 35**에 나타낸 바와 같이, 제1일에 편두통 유병률의 백분율 감소는 300 mg 투여량의 경우 52%, 100 mg 투여량의 경우 50%, 및 위약의 경우 27%였다. 감소는 100 mg 처리군과 300 mg 처리군 둘 모두의 경우 위약군에 비해 통계적으로 유의했다.

[0486] **도 36 내지 도 38**은 제1개월 내에, 제1개월 내지 제3개월에 걸쳐(제1 주입 후), 및 제4개월 내지 제5개월에 걸쳐(제2 주입 후) 편두통 일수의 각각 50%, 75%, 및 100% 감소를 달성한 300 mg 처리군과 100 mg 처리군 환자의 백분율을 나타낸다. 각각의 그래프에서, 데이터 막대는 좌측에서 우측으로 100 mg, 300 mg, 및 위약군에 대한 결과를 나타낸다. 통계적 유의성은 나타낸 바와 같다. ++는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타내고; +는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타내고(비조정); §는 위약과의 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다(사후).

[0487] 실시예 4

[0488] 만성 또는 삽화성 편두통 환자에서 항-CGRP 항체의 안전성 및 유효성을 평가하는 인간 임상 연구를 위한 기준선 하위군 분석

[0489] 실시예 3에 기재된 만성 편두통의 연구에서, 섭취 시, 각각의 환자를 잠재적인 약제 남용 두통(MOH)에 대하여 평가하였다. MOH는 100 mg 처리군에서 39.9%(139명의 환자), 300 mg 처리군에서 42.0%(147명의 환자), 및 위약

군에서 39.6%(145명의 환자)로 존재했다. 이러한 환자 서브세트에서 치료 결과의 평가는 항-CGRP 항체로의 치료가 MOH에 유효성이 있었다는 것을 지시하였다(**도 41**). 특히, 100 mg 처리군에서, 평균 월 편두통 일수는 위약을 받은 MOH 환자와 비교하여 기준선에 MOH를 갖는 환자에서 -3.0일 변경되었다(95% CI, -4.56일에서 -1.52일로). 유사하게, 300 mg 처리군에서, 평균 월 편두통 일수는 위약을 받은 MOH 환자와 비교하여 기준선에 MOH를 갖는 환자에서 -3.2일 변경되었다(95% CI, -4.66일에서 -1.78일로). 대조적으로, 기준선에 MOH가 없는 환자의 경우, 100 mg 처리군에서, 평균 월 편두통 일수는 위약을 받은 기준선에 MOH가 없는 환자와 비교하여 -1.3일 변경되었다(95% CI, -2.43일에서 -0.16일로). 마찬가지로, 기준선에 MOH가 없는 환자의 경우, 300 mg 처리군에서, 평균 월 편두통 일수는 위약을 받은 기준선에 MOH가 없는 환자와 비교하여 -2.1일 변경되었다(95% CI, -3.24일에서 -0.88일로). 17일 미만 또는 17일 이상의 평균 편두통 일수(MMD) 빈도를 갖는 환자, 진단 시 21세 이하 또는 21세 초과 연령의 환자, 15년 이하 또는 15년 초과의 편두통 지속기간을 갖는 환자, 전조증상이 동반된 편두통 또는 전조증상이 동반되지 않은 편두통을 앓고 있는 환자, 예방 약제 사용 이력이 있거나 예방 약제 사용 이력이 없는 환자, 병행 예방 약제를 사용한 또는 병행 예방 약제를 사용하지 않은 환자, 일수의 33% 이상 또는 일수의 33% 미만 트립탄 사용 환자에 대한 유효성을 포함하여, 기타 하위군에 대한 유효성이 또한 나타나 있다. 각각의 경우에, 각각의 하위군에 대한 유효성이 나타나 있다(**도 41**).

[0490] 삽화성 편두통이 있는 환자의 또 다른 인간 임상 시험에서, 환자를 이중 맹검, 병렬 연구에서 Ab6 100 mg (n=221), 300 mg(n=222), 또는 위약(n=222)을 받도록 무작위화하였다. 28일 선별 기간 후, 환자에게 총 4회 주입으로 3개월마다 약물 또는 위약을 정맥내 투여하였다(**도 40**). 100 mg 처리군과 300 mg 처리군 둘 모두의 경우 1개월 내지 3개월에 걸쳐 유효성이 나타났고, 평균 편두통 일수 변화는 위약군의 경우 -3.2일과 비교하여, 100 mg 처리군의 경우 -3.9일 및 300 mg 처리군의 경우 -4.3일이었다. 9일 이하 또는 9일 초과의 평균 편두통 일수(MMD) 빈도를 갖는 환자, 진단 시 21세 이하 또는 21세 초과 연령의 환자, 15년 이하 또는 15년 초과의 편두통 지속기간을 갖는 환자, 및 전조증상이 동반된 편두통 또는 전조증상이 동반되지 않은 편두통을 앓고 있는 환자에 대한 유효성을 포함하여, 환자 하위군에 대한 유효성이 또한 나타났다.

[0491] 실시예 5

[0492] 만성 및 삽화성 편두통 환자에서 약제 사용에 대한 Ab6 처리 효과

[0493] 실시예 3에 기재된 만성 편두통 환자 및 실시예 4에 기재된 삽화성 편두통 환자의 연구 동안, 환자들은 또한 매일 e다이어리에 급성 약제의 사용을 기록하고, 본인의 재량으로 급성 약제 사용을 허용하였다. 편두통의 급성 약제는 에르고트, 트립탄, 및 진통제(예를 들어, NSAID, 오피오이드, 및 카페인-함유 병용 진통제)를 포함하였다.

[0494] 추가 분석을 위해, 환자들을 28일 선별 기간(1일 내지 9일 또는 10일 이상; "기준선") 동안 급성 약제 사용의 일수로 계층화하였다. 급성 약제의 개별 유형에 대해 급성 약제 일수를 계산하고 더했는데, 이는 동일한 역일에 2개 이상 유형의 약제를 사용하는 경우 이들이 별개의 약제 사용 일수로 계수되었다는 것을 의미한다. 예를 들어, 환자가 동일한 날에 오피오이드 및 트립탄을 복용한 경우, 이는 급성 약제 사용 2일로 계수되었다. 이들 분석은 28일 기준선 선별 기간 동안 적어도 1일 급성 약제를 사용한 환자를 포함하였다.

[0495] 28일 기준선 기간 동안 급성 약제를 사용한 만성 편두통과 삽화성 편두통 환자 둘 모두에서, Ab6 처리는 투여 후 이르면 제1개월에 월 편두통 일수 및 급성 약제 일수의 평균 감소를 위약보다 더 크게 초래하였고, 6개월에 걸쳐 2개 용량 간격으로 결과는 유사했다.

[0496] Ab6는 기준선 동안 1일 이상 급성 약제를 사용한 만성 편두통 환자에서 6개월의 치료에 걸쳐 평균 월 편두통 일수를 위약보다 더 크게 감소시킨 것으로 일관되게 입증하였다(**도 42**). 기준선 동안 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 만성 편두통 환자는 6개월의 전체 치료 기간에 걸쳐 이르면 치료 1개월 후에 급성 약제 사용을 위약보다 더 크게 감소시킨 것으로 입증되었다(**도 43**). 기준선 동안 1일 내지 9일 급성 약제를 복용한 만성 편두통 환자의 하위군에서, 급성 약제 사용 일수의 기준선으로부터의 변화는 6개월의 치료에 걸쳐 위약보다 300 mg Ab6 군에서 더 컸다(**도 44**). 6개월의 전체 기간에 걸쳐 위약과 비교하여 둘 모두의 Ab6 처리군의 경우 기준선에 적어도 월 10일 약제를 사용한 환자에서 월 약제 일수의 분명한 감소가 관찰되었다. **도 45**는 기준선에서 1일 이상, 1일 내지 9일, 및 10일 이상 급성 약제를 사용한 만성 편두통 환자의 하위군에서 제1개월 및 제6개월 약제 사용 일수의 변화를 나타낸다. 기준선에서 월 1일 내지 9일 사용한 환자에서 제6개월 Ab6 100 mg를 제외하고, Ab6는 급성 약제 사용을 감소시키는 데 위약보다 더 큰 치료 효과를 입증하였다.

[0497] 유사하게, 6개월에 걸쳐 2개 용량 간격에 걸쳐, 기준선 동안 1일 이상 급성 약제를 사용한 삽화성 편두통 환자

는 위약보다 Ab6에서 평균 월 편두통 일수의 더 큰 감소를 경험했다(**도 46**). 기준선 동안 적어도 월 1일 급성 약제를 사용한 삽화성 편두통 환자는 6개월의 전체 치료 기간에 걸쳐 이르면 치료 1개월 후에 위약보다 급성 약제 사용의 더 큰 감소를 입증하였다(**도 47**). 기준선 동안 1일 내지 9일 급성 약제을 복용한 삽화성 편두통 환자의 하위군에서, 급성 약제 사용 일수의 기준선으로부터의 변화는 6개월의 치료에 걸쳐 위약보다 Ab6에서 더 컸다(**도 48**). 샘플 크기가 작을수록 시간 경과에 따라 패턴을 덜 일관되게 만들 수 있지만, 기준선 동안 10일 이상 급성 약제을 복용한 환자의 하위군에서 유사한 패턴이 관찰되었다. **도 49**는 기준선에서 1일 이상, 1일 내지 9일, 및 10일 이상 급성 약제을 사용한 삽화성 편두통 환자의 하위군에서 제1개월 및 제6개월 약제 사용 일수의 변화를 나타낸다. 기준선에 월 10일 이상 사용한 환자에서 제6개월 Ab6 100 ㎎을 제외하고, 급성 약제 사용의 감소는 위약보다 Ab6 처리군에서 더 컸다.

[0498] 결과는 약제-남용 두통의 위험이 있는(월 10일 이상 급성 약제 사용) 삽화성 편두통과 만성 편두통 환자 둘 모두가 급성 약제 사용의 가장 큰 감소를 입증하였고, 이때 Ab6 처리가 일반적으로 위약보다 약제 사용 일수의 더 큰 감소를 초래한다는 것을 보여준다.

[0499] 대상체의 10% 초과에서 가장 빈번하게 보고된 급성 두통 약제는 토마피린 N(44.5%)(파라세타몰, 아스피린, 및 카페인 조합), 이부프로펜(40.6%), 수마트립탄(33.6%), 파라세타몰(아세트아미노펜)(20.3%), 및 나프록센 소듐(10.2%)을 포함하였다. 대상체의 10% 초과에서 가장 빈번하게 보고된 방지용 두통 약제는 토피라메이트(12.5%)였다.

[0500] 실시예 6

[0501] 편두통의 급성 발병을 경험하는 대상체에서 항-CGRP 항체의 유효성

[0502] 본 실시예는 편두통의 급성 치료에 대한 Ab6의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 임상 시험을 기재한다. 본 연구에서, 대략 450명의 환자를 100 ㎎ Ab6 또는 위약을 받도록 무작위화한다. 선별 기간(대략 1주 내지 8주) 동안 환자를 편두통 빈도 및 약제 사용 빈도에 대해 평가한다. 적격 환자는 선별 전 3개월 내에 월 약 4일 내지 15일의 편두통 일수의 편두통 발병 빈도를 갖는다. 병력에 따르면, 대상체의 전형적인 편두통 발병은, 치료받지 않는 경우, 중등도 내지 중증 강도의 두통 통증 및 오심, 눈부심, 또는 소리공포증의 가장 성가신 증상과 연관될 것이다. 대상체는 시험에 참가하기 위해 편두통 정성분석의 개시 전에 적어도 24시간 동안 두통이 없어야 한다. 치료 당일, 환자는 연구 장소로 이동할 것이며 100 ㎎ Ab6 또는 위약의 정맥내 주입을 발병 시작으로부터 약 1시간 내지 6시간에 시작할 것이다. 환자는 선별 전 6개월의 기간 내에 임의의 다른 모노클로날 항체(예로, 임의의 CGRP 길항제 항체)를 수여받지 않았을 것이다.

[0503] 공동-일차 종결점은 두통 통증 없음까지의 시간 및 가장 성가신 증상의 부재까지의 시간이다. 공동-핵심 이차 종결점은 제2시간의 두통 통증 없음 및 제2시간의 가장 성가신 증상의 부재이다. 이차 종결점은 두통 통증 경감까지의 시간, 24시간 및 48시간 동안 지속적인 두통 통증 없음을 포함하는 제2시간의 두통 통증 없음, 24시간경 및 48시간경 구제 약제의 사용, 제2시간의 눈부심 부재, 제2시간의 소리공포증 부재, 제2시간의 오심 부재, 제4주의 두통 영향 시험(HIT 6)에서 기준선으로부터의 변화, 및 제4주의 편두통 치료 최적화 설문지-6(mTOQ-6)에서 기준선으로부터의 변화이다. 탐색 종결점은 2시간 이외의 모든 시점에서의 두통 통증 부재, 2시간 이외의 모든 시점에서의 눈부심 부재, 2시간 이외의 모든 시점에서의 소리공포증 부재, 2시간 이외의 모든 시점에서의 오심 부재, 대상체가 제2시간에 두통 통증이 없을 때의 통증 재발, 제4주의 환자 전반적 변화 영향(PGIC), 및 다음 편두통까지의 시간이다. 두통 통증은 3이 중증, 2가 중등도, 1이 경증, 및 0이 통증 없음인 4-점 척도 상에서 수집한다. 통증 없음은 구제 약제의 부재 하에 통증 없음(0)이다(시험에서 구제 약제와 항체의 효과를 구별하기 위해, 구제 약제는 주입 완료 후 2시간 동안 사용되지 않지만, 정상 사용 과정에서는, 구제 약제가 선택적으로 사용될 수 있음을 주지한다; 구제 약제의 모든 사용이 데이터로 수집된다).

[0504] 통계 분석은 통증 없음까지의 시간 및 가장 성가신 증상 부재까지의 시간, 및 각각의 기타 상기 언급된 종결점을 포함하여, Ab6 또는 위약을 수여받는 환자 간 종결점에서 차이의 유의성을 결정하기 위해 수행한다.

[0505] 구제 약제의 사용은 편두통의 경감을 제공하기 위해 대상체에 제공되는 임의의 개입(의학적 또는 장치)을 나타낸다. 본 연구에서 상기 구제 약제의 효과와 항체의 효과를 구별하기 위해, 이는 연구 약물 투여의 완료 후 2시간보다 빠르게는 제공되지 않아야 하지만, 구제 약제가 금기되지는 않는다. 구제 약제 사용을 필요로 하는 대상체의 비율을 연구에서 요약한다. 급성 구제 약제에는 편두통 또는 편두통 연관 증상을 치료하기 위한 임의의 약제, 예로, 트립탄, 진통제, 예컨대 비-오피오이드 또는 오피오이드/마약제, 아세트아미노펜, NSAID, 병용 약제, 예컨대 EXCEDRIN® 또는 EXCEDRIN MIGRAINE®, 항구토 약제, 에르고타민, 에르고트 유도체 등이 포함된다.

[0506] 편두통-연관 증상(눈부심, 소리공포증 및 오심)의 부재는 대상체에 의해 보고되는, 각각의 상기 언급된 편두통-연관 증상의 부재 또는 존재를 나타낸다. 구제 약제의 투여 없이, 증상이 부재하는 대상체의 비율을 연구에서 요약한다.

[0507] 두통 영향 시험(HIT-6)을 전체 스코어의 기준선으로부터의 변화로 평가하고 요약하며 연구에서 처리군 간에 비교한다.

[0508] 편두통 치료 최적화 설문지-6(mTOQ-6)을 전체 스코어의 기준선으로부터의 변화로 평가하고 요약하며 연구에서 처리군 간에 비교한다.

[0509] 두통 통증 경감까지의 시간을 대상체가 이의 통증 경감을 보고하는 주입 완료 후 제1 시점으로 평가하고, 이의 두통 통증이 구제 약제의 투여 없이 중등도 또는 중증(2 또는 3)으로부터 경증 또는 통증 없음(1 또는 0)으로 사라졌음을 의미한다.

[0510] 통증 재발은 제2시간에 두통 통증이 없는(0) 환자에 대한 약물 투여의 48시간 내의 임의의 중증도의 두통 발생으로 평가한다. 임의의 중증도의 두통 통증의 재발을 갖는 대상체의 비율을 연구에서 요약한다.

[0511] 연구는 Ab6이 급성 편두통 치료를 위해 효과적이고 안전함을 나타낸다.

[0512] 실시예 7

[0513] 중요 임상 연구에서 환자는 실시예 3에 기재된 바와 같이 100 ㎎ 또는 300 ㎎ 투여량으로 Ab6을 수여받았다. 통계 분석에서 제-1일(Ab6의 주입 후)의 포함은 치료 효과가 평가되는 경우 뚜렷한 치료 효과가 주입 후 즉각적으로 존재함을 나타낸다(**도 50**). 도면에서 제0일은 주입일로 정의되며 제-1일 데이터는 주입-전 상태를 나타낸다. 제-1일(기준선, 주입 전날)부터 제0일까지 편두통 백분율에서의 실질적 감소가 뚜렷하다. 또한, 효과의 크기는 100 ㎎ 투여량보다 300 ㎎ 투여량으로 더 크고, 둘 다 위약군에 비해 더 큰 효과를 나타낸다.

도면

도면1a

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab9	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS	SYYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab11	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab13	QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG

도면1b

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab3	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab6	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab7	RFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab8	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab9	RFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab10	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab13	RFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCAR	DLDL	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLVTVSS

도면1c

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

도면1d

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

도면1e

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab2	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab3	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab4	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab5	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab6	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab7	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab8	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab9	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab10	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab11	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab12	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab13	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab14	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

도면1f

중쇄 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역	
Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(서열번호: 521)

도면2a

경쇄 단백질 서열

서열 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYNYNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYNYNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC	QASQNVYNNNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQNVYNNNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC	RASQSVYYNNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	RASQSVYYNNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINC	QASESLYNNNALA	WFQQKPGQPPKRLIY	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQNVYNNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS

도면2b

경쇄 단백질 서열

서열 명칭	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	GGYRSDSVDGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR

도면2c

경쇄 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab2	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab3	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab4	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab7	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab8	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab9	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab10	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab11	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab12	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab13	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab14	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

도면2d

검색 단백질 서열

서열 명칭	불변 영역	
Ab1	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 21)
Ab2	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 61)
Ab3	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 101)
Ab4	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 141)
Ab5	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 181)
Ab6	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 221)
Ab7	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 261)
Ab8	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 301)
Ab9	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 341)
Ab10	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 381)
Ab11	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 421)
Ab12	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 461)
Ab13	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 501)
Ab14	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열번호: 541)

도면3a

서열 명칭	중쇄 DNA 서열
	FR1
Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACT
Ab13	CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT

도면3b

서열 명칭	중쇄 DNA 서열	
	CDR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab7	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab8	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab9	AGCTACTACATGCAG	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab11	AACTACTATATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab12	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA

도면3c

서열 명칭	중쇄 DNA 서열
	CDR2
Ab1	GTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab2	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab3	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab4	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab5	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab6	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab7	GTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab8	GTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab9	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab10	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab11	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab12	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab13	TGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGC
Ab14	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC

도면3d

서열 명칭	중쇄 DNA 서열
	FR3
Ab1	CGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab2	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab3	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab4	CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab5	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab6	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab7	CGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab8	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab9	CGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGA
Ab10	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA
Ab11	CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab12	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA
Ab13	CGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGA
Ab14	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA

도면3e

서열 명칭	중쇄 DNA 서열			불변 영역
	CDR3	FR4		
Ab1	GGGGACATC	TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab2	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab3	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab4	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab5	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab6	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab7	GGGGACATC	TGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab8	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab9	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab10	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab11	GGCGACATC	TGGGGCCCGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab12	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab13	GATCTTGACTTG	TGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	
Ab14	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	

도면3f

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab2	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab3	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab4	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab5	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab6	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab7	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab8	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab9	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab10	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab11	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab12	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab13	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab14	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC

도면3g

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab2	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab3	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab4	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab5	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab6	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab7	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab8	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab9	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab10	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab11	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab12	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab13	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab14	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC

도면3h

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab2	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab3	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab4	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab5	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab6	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab7	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab8	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab9	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab10	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab11	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab12	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab13	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab14	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA

도면3i

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab2	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab3	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab4	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab5	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab6	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab7	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab8	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab9	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab10	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab11	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab12	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab13	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab14	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG

도면3j

서열 명칭	중쇄 DNA 서열 불변 영역
Ab1	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab2	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab3	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab4	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab5	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab6	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab7	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab8	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab9	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab10	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab11	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab12	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab13	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab14	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

도면3k

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab2	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab3	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab4	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab5	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab6	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab7	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab8	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab9	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab10	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab11	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab12	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab13	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab14	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

도면31

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	블번 영역
Ab1	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab2	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab3	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab4	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab5	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab6	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab7	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab8	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab9	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab10	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab11	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab12	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab13	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab14	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

도면3m

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab2	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab3	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab4	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab5	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab6	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab7	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab8	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab9	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab10	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab11	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab12	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab13	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab14	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

도면3n

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab2	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab3	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab4	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab5	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab6	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab7	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab8	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab9	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab10	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab11	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab12	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab13	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab14	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC

도면30

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

도면3p

중쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역	
Ab1	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	(서열번호: 531)

도면4a

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	FR1
Ab1	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab2	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab5	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab8	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab10	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11	CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab12	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13	GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC
Ab14	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

도면4b

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	CDR1	FR2
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab11	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTATATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab12	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCC	TGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT

도면4c

경쇄 DNA 서열

서열 경쇄	CDR2	FR3
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCGTCT	GGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab9	TCTACGTCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab13	GATGCATCCAAACTGGCATCT	GGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA

도면4d

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	FR3	CDR3
Ab1	TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab2	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab3	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab4	TCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab5	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab6	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab7	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab8	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab9	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab10	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab11	TCACCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab12	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab13	TCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	GGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCT
Ab14	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT

도면4e

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	FR4	불변 영역
Ab1	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab2	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab3	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab4	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab5	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab6	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab7	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab8	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab9	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab10	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab11	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab12	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab13	TTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab14	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG

도면4f

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab2	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab3	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab4	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab5	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab6	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab7	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab8	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab9	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab10	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab11	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab12	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab13	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab14	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC

도면4g

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab2	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab3	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab4	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab5	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab6	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab7	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab8	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab9	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab10	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab11	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab12	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab13	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab14	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG

도면4h

경쇄 DNA 서열

서열 명칭	불변 영역
Ab1	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab2	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab3	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab4	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab5	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab6	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab7	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab8	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab9	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab10	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab11	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab12	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab13	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab14	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

도면4i

서열 명칭	경쇄 DNA 서열	
Ab1	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	31)
Ab2	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	71)
Ab3	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	111)
Ab4	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	151)
Ab5	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	191)
Ab6	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	231)
Ab7	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	271)
Ab8	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	311)
Ab9	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	351)
Ab10	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	391)
Ab11	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	431)
Ab12	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	471)
Ab13	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	511)
Ab14	AGGGGAGAGTGTTTAG (서열번호:	551)

도면5

중쇄 단백질 서열 특징

항체	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab1	1-109	2	30-34	4	49-64	6	96-98	8
Ab2	1-111	42	31-35	44	50-65	46	98-100	48
Ab3	1-111	82	31-35	84	50-65	86	98-100	88
Ab4	1-109	122	30-34	124	49-64	126	96-98	128
Ab5	1-111	162	31-35	164	50-65	166	98-100	168
Ab6	1-111	202	31-35	204	50-65	206	98-100	208
Ab7	1-110	242	31-35	244	50-65	246	97-99	248
Ab8	1-111	282	31-35	284	50-65	286	98-100	288
Ab9	1-109	322	30-34	324	49-64	326	96-98	328
Ab10	1-111	362	31-35	364	50-65	366	98-100	368
Ab11	1-109	402	30-34	404	49-64	406	96-98	408
Ab12	1-111	442	31-35	444	50-65	446	98-100	448
Ab13	1-111	482	30-34	484	49-65	486	97-100	488
Ab14	1-111	522	31-35	524	50-65	526	98-100	528

도면6

중쇄 단백질 서열 특징

항체	FR1 좌표	서열 번호	FR2 좌표	서열 번호	FR3 좌표	서열 번호	FR4 좌표	서열 번호	불변 영역 좌표	서열 번호
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

도면7

경쇄 단백질 서열 특징

항체	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab1	1-113	22	23-35	24	51-57	26	90-102	28
Ab2	1-113	62	23-35	64	51-57	66	90-102	68
Ab3	1-113	102	23-35	104	51-57	106	90-102	108
Ab4	1-113	142	23-35	144	51-57	146	90-102	148
Ab5	1-113	182	23-35	184	51-57	186	90-102	188
Ab6	1-113	222	23-35	224	51-57	226	90-102	228
Ab7	1-113	262	23-35	264	51-57	266	90-102	268
Ab8	1-113	302	23-35	304	51-57	306	90-102	308
Ab9	1-113	342	23-35	344	51-57	346	90-102	348
Ab10	1-113	382	23-35	384	51-57	386	90-102	388
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428
Ab12	1-113	462	23-35	464	51-57	466	90-102	468
Ab13	1-113	502	24-36	504	52-58	506	91-102	508
Ab14	1-113	542	23-35	544	51-57	546	90-102	548

도면8

경쇄 단백질 서열 특징

항체	FR1 좌표	서열 번호	FR2 좌표	서열 번호	FR3 좌표	서열 번호	FR4 좌표	서열 번호	불변 영역 좌표	서열 번호
Ab1	1-22	23	36-50	25	58-89	27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50	65	58-89	67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50	145	58-89	147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50	185	58-89	187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50	225	58-89	227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50	265	58-89	267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50	305	58-89	307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50	345	58-89	347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50	385	58-89	387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50	465	58-89	467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51	505	59-90	507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50	545	58-89	547	103-113	549	114-219	550

도면9

중쇄 DNA 서열 특징

항체	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

도면10

중쇄 DNA 서열 특징

항체	FR1 좌표	서열 번호	FR2 좌표	서열 번호	FR3 좌표	서열 번호	FR4 좌표	서열 번호	불변 영역 좌표	서열 번호
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147	95	196-291	97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-285	137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147	175	196-291	177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147	215	196-291	217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147	255	196-288	257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-285	417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147	455	196-291	457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	196-288	497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147	535	196-291	537	301-333	539	334-1326	540

도면11

경쇄 DNA 서열 특징

항체	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab1	1-339	32	67-105	34	151-171	36	268-306	38
Ab2	1-339	72	67-105	74	151-171	76	268-306	78
Ab3	1-339	112	67-105	114	151-171	116	268-306	118
Ab4	1-339	152	67-105	154	151-171	156	268-306	158
Ab5	1-339	192	67-105	194	151-171	196	268-306	198
Ab6	1-339	232	67-105	234	151-171	236	268-306	238
Ab7	1-339	272	67-105	274	151-171	276	268-306	278
Ab8	1-339	312	67-105	314	151-171	316	268-306	318
Ab9	1-339	352	67-105	354	151-171	356	268-306	358
Ab10	1-339	392	67-105	394	151-171	396	268-306	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-339	472	67-105	474	151-171	476	268-306	478
Ab13	1-339	512	70-108	514	154-174	516	271-306	518
Ab14	1-339	552	67-105	554	151-171	556	268-306	558

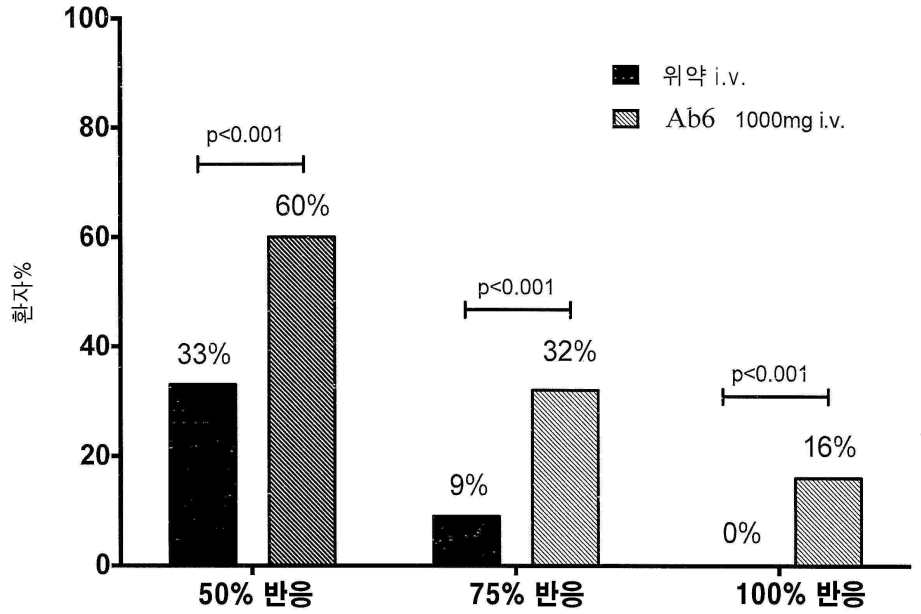
도면12

경쇄 DNA 서열 특징

항체	FR1 좌표	서열 번호	FR2 좌표	서열 번호	FR3 좌표	서열 번호	FR4 좌표	서열 번호	불변 영역 좌표	서열 번호
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

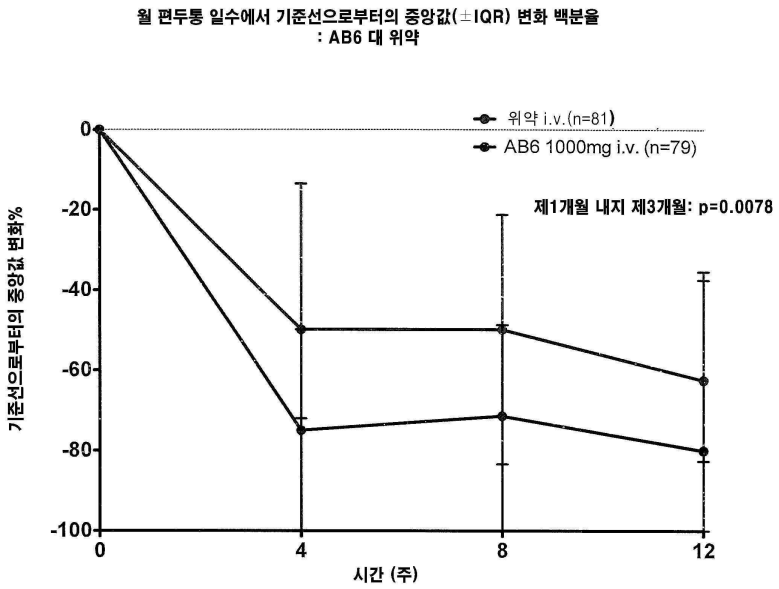
도면13

모든 3 시점에서의 반응자



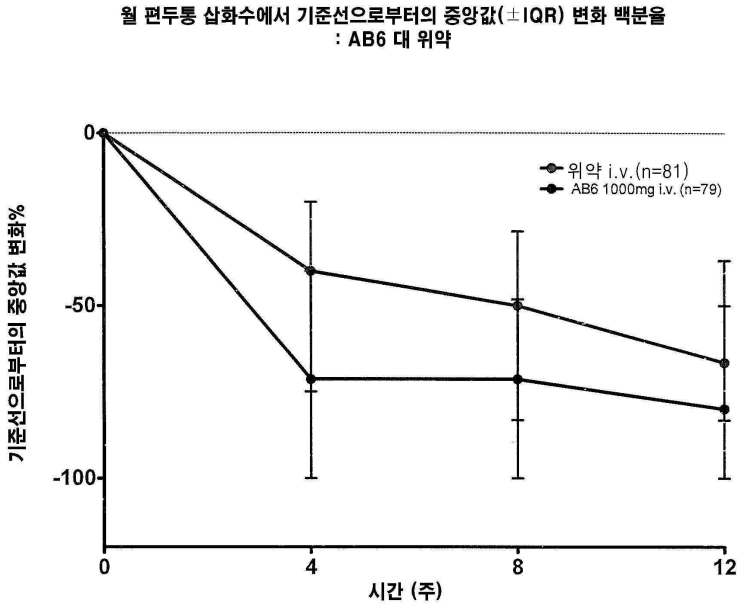
도면14

기준선으로부터의 중앙값 변화%: 월 편두통 일수



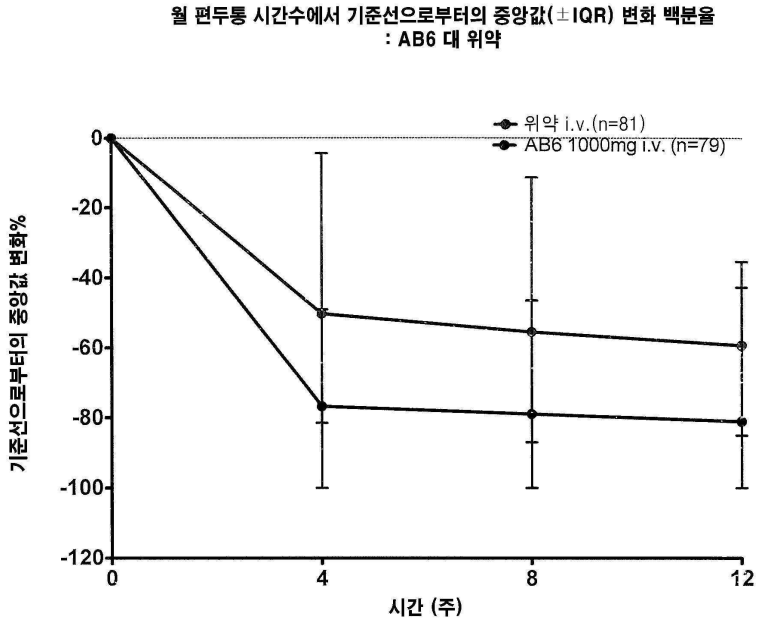
도면15

기준선으로부터의 중앙값 변화%: 월 편두통 삽화수

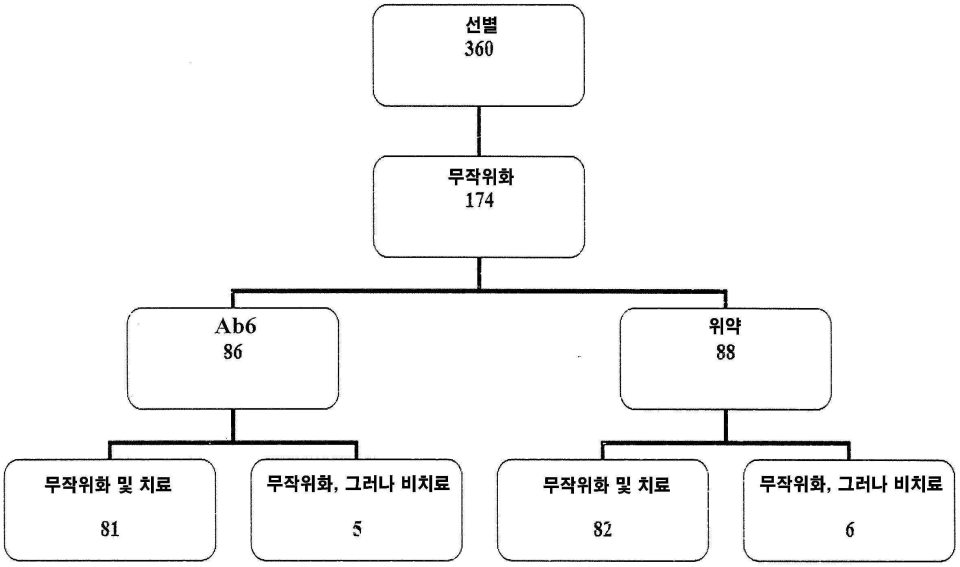


도면16

기준선으로부터의 중앙값 변화%: 월 편두통 시간수

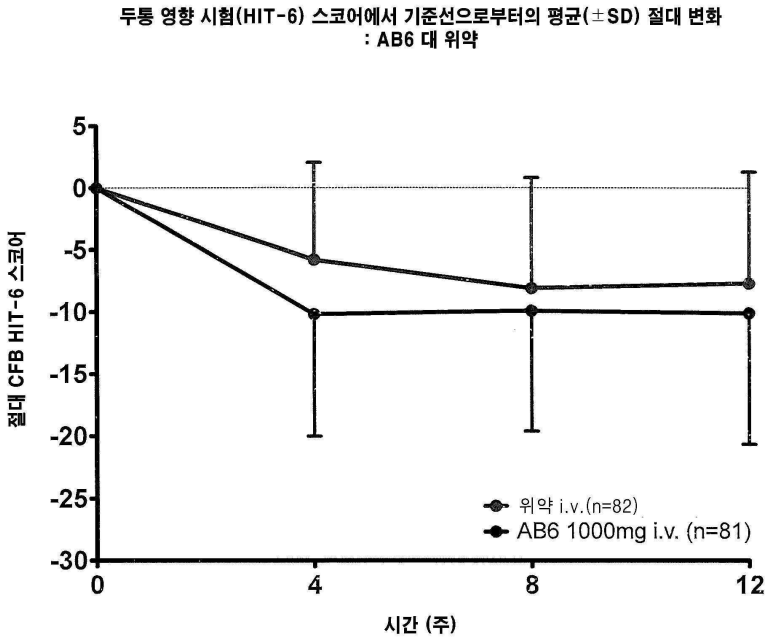


도면17



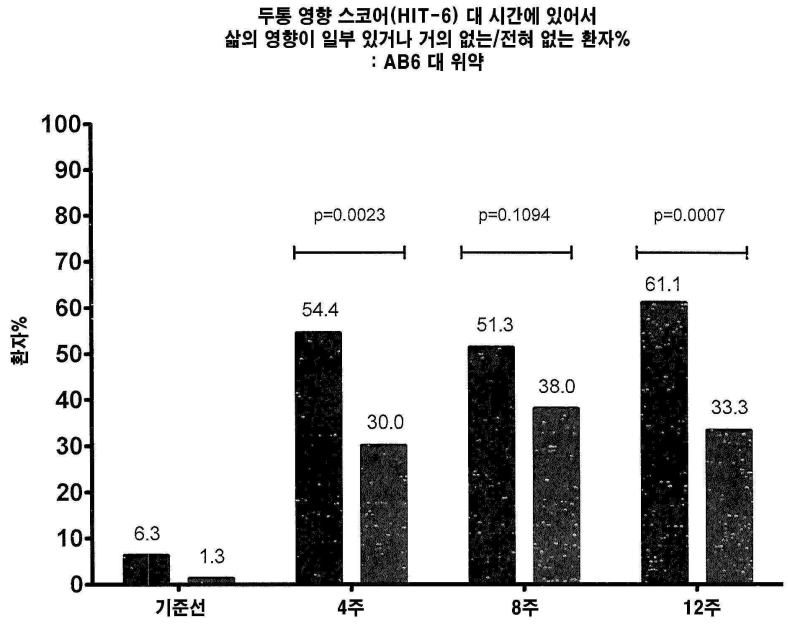
도면18

평균 변화 기준선 HIT-6 스코어

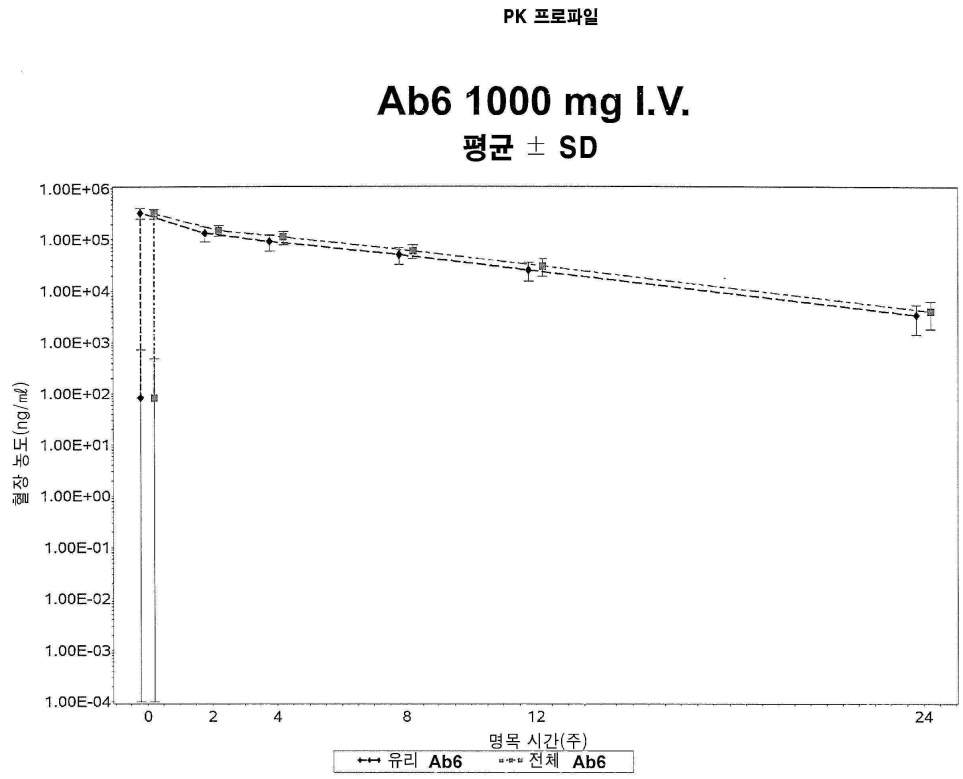


도면19

HIT-6 반응자 분석



도면20



도면21

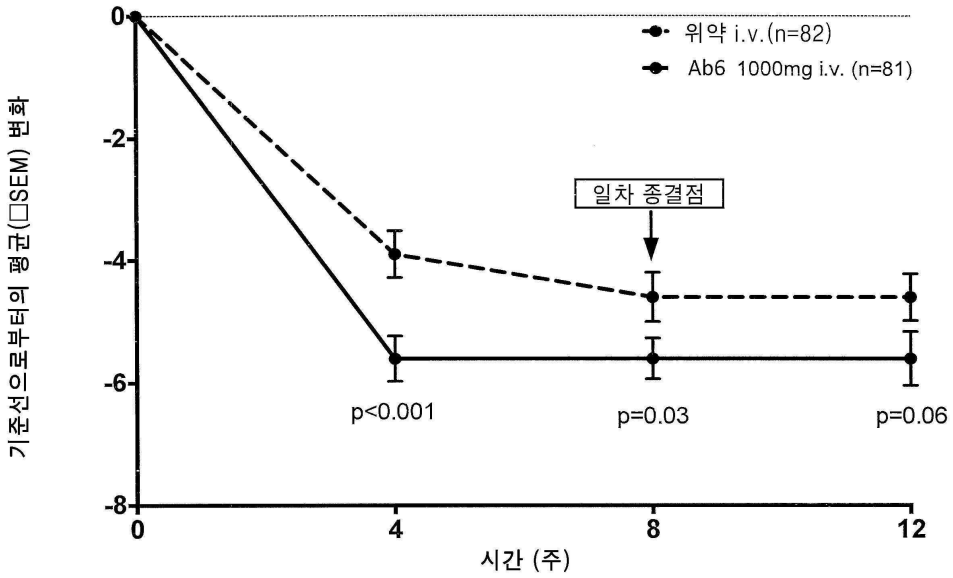
PK 매개변수

혈장 유리 Ab6*

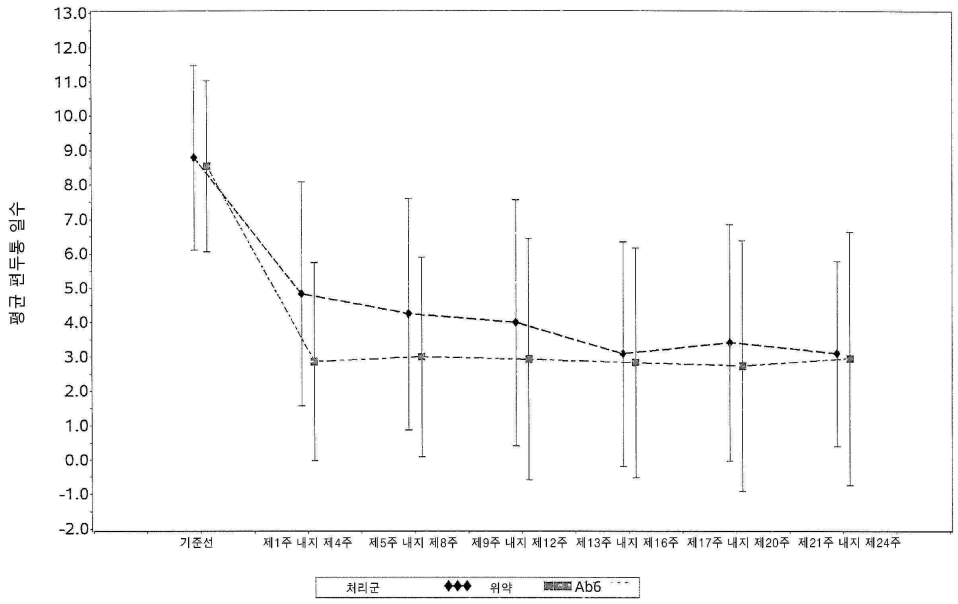
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (mg*hr/mL)	반감기 (일)	Vz (L)	CL (mL/hr)
N	81	78	78	78	78
평균	336	219	31	5.2	5.0
SD	80	64	8	2.1	1.5

* – 1000 mg Ab6 IV 단회-용량 후

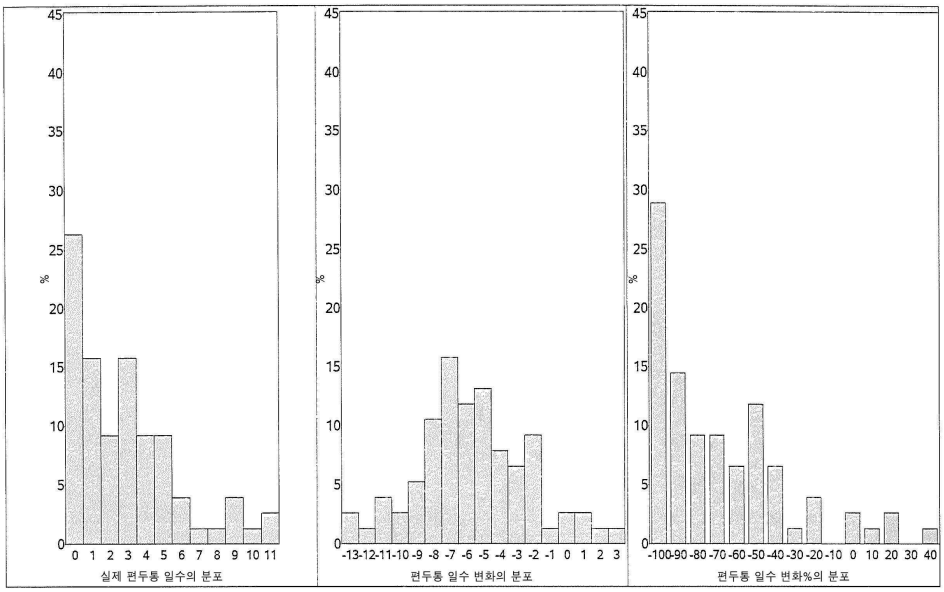
도면22



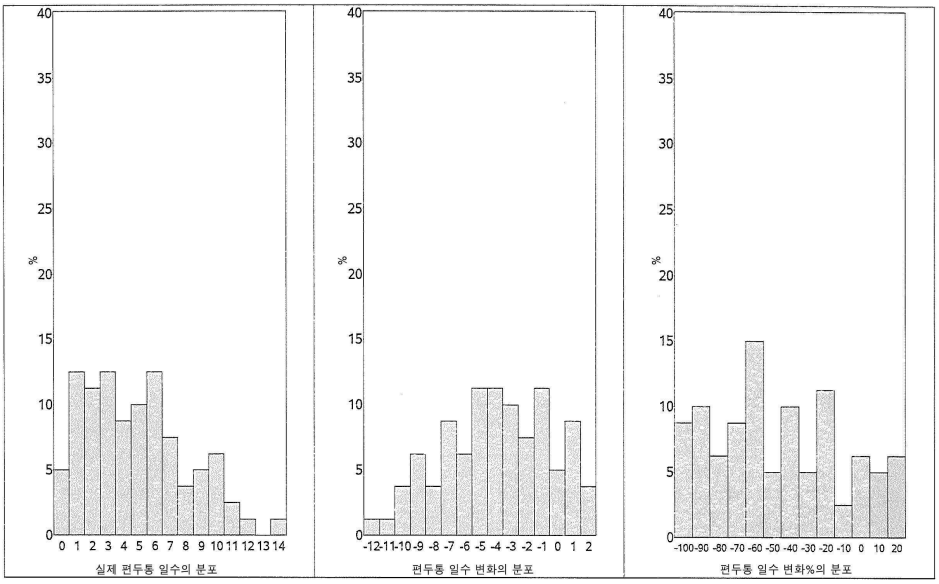
도면23


평균 편두통 일수
13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
기준선
제1주 내지 제4주
제5주 내지 제8주
제9주 내지 제12주
제13주 내지 제16주
제17주 내지 제20주
제21주 내지 제24주
처리군
위약
Ab6

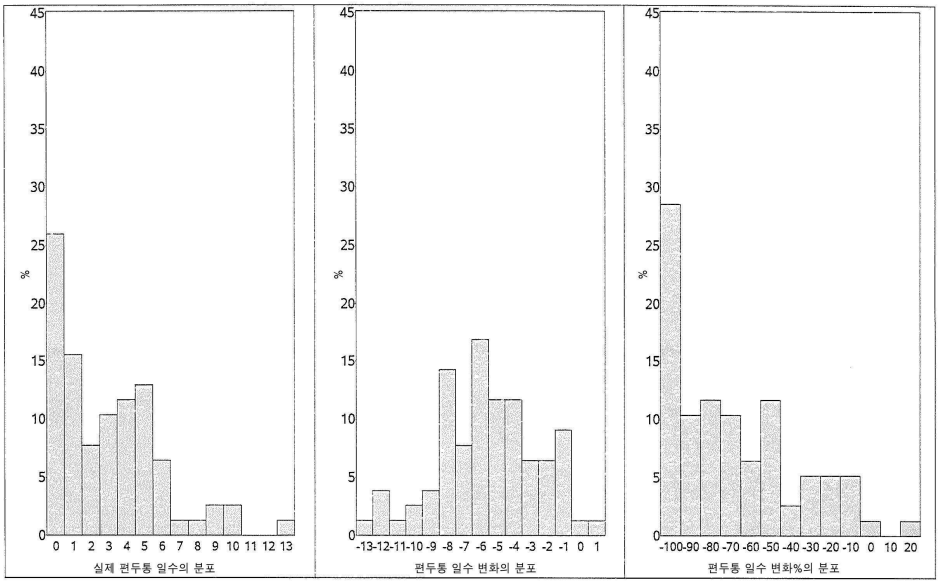
도면24


%
실제 편두통 일수의 분포
편두통 일수 변화의 분포
편두통 일수 변화%의 분포

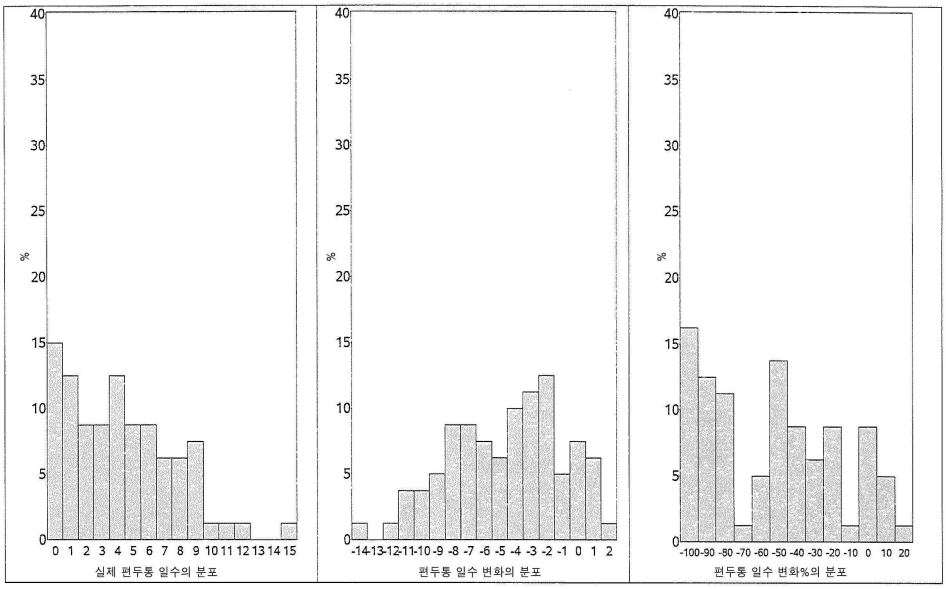
도면25


%
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
실제 편두통 일수의 분포
-12-11-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2
편두통 일수 변화의 분포
-100-90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20
편두통 일수 변화%의 분포

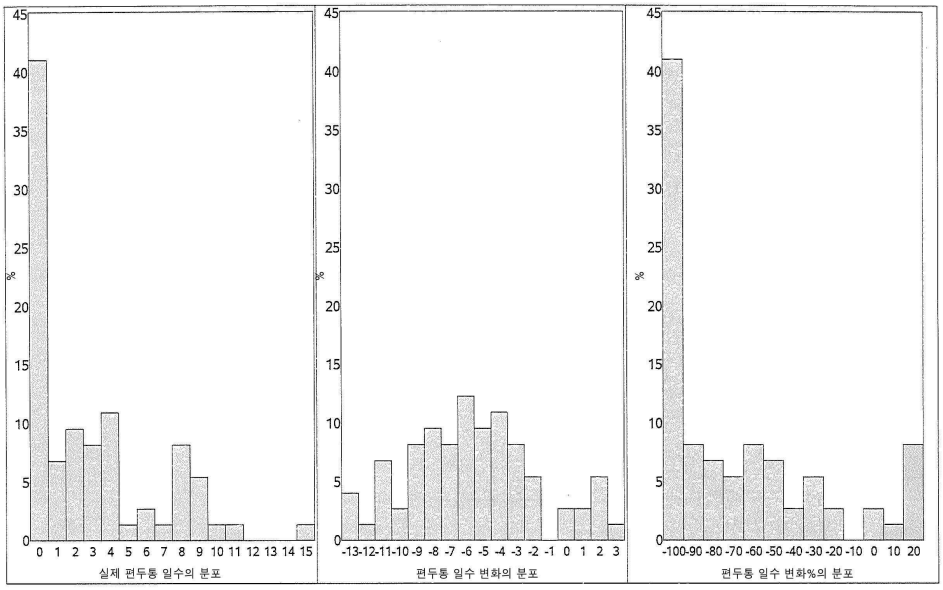
도면26


%
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
실제 편두통 일수의 분포
-13-12-11-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1
편두통 일수 변화의 분포
-100-90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20
편두통 일수 변화%의 분포

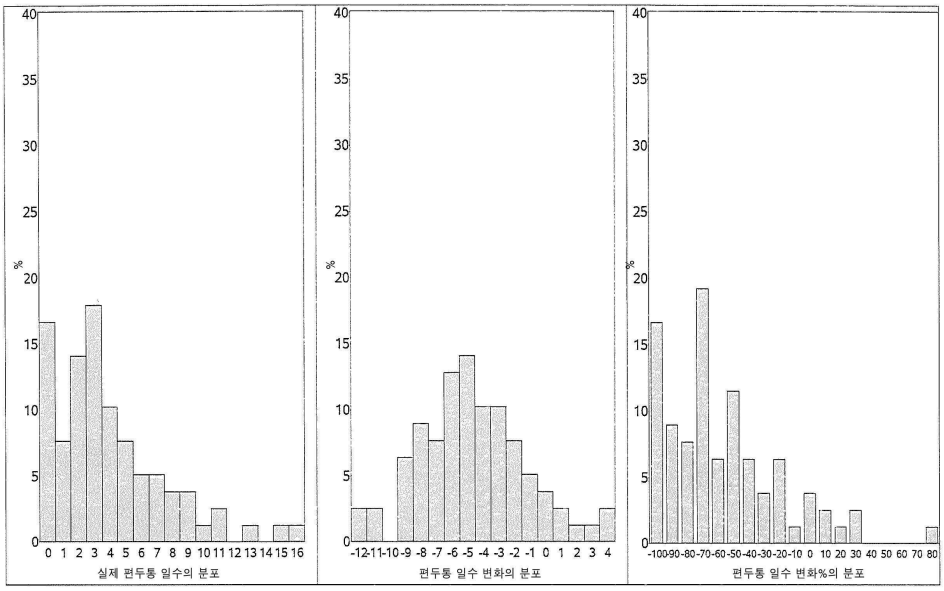
도면27


%
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
실제 편두통 일수의 분포
-14-13-12-11-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2
편두통 일수 변화의 분포
-100-90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20
편두통 일수 변화%의 분포

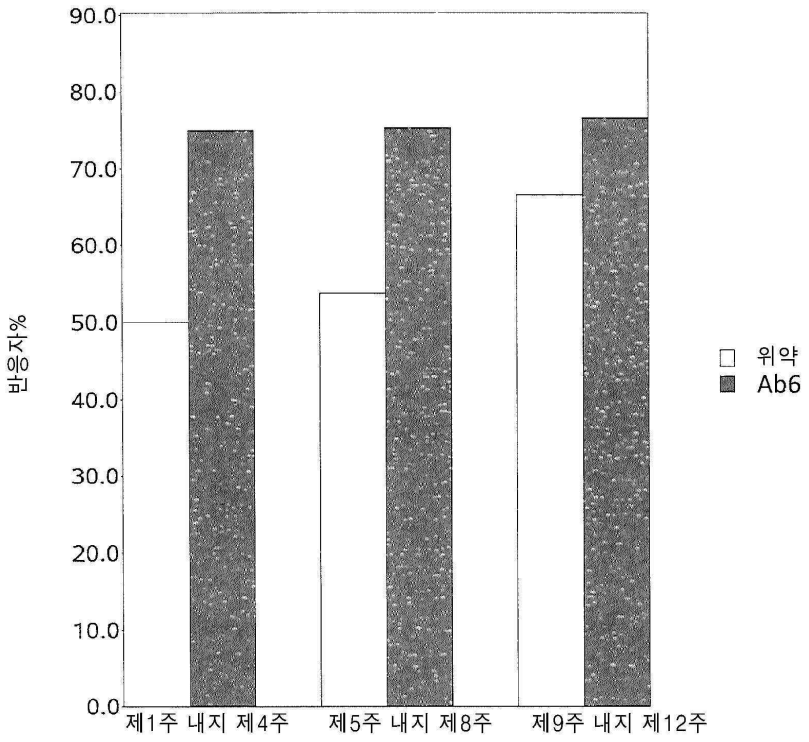
도면28


%
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
실제 편두통 일수의 분포
-13-12-11-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3
편두통 일수 변화의 분포
-100-90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20
편두통 일수 변화%의 분포

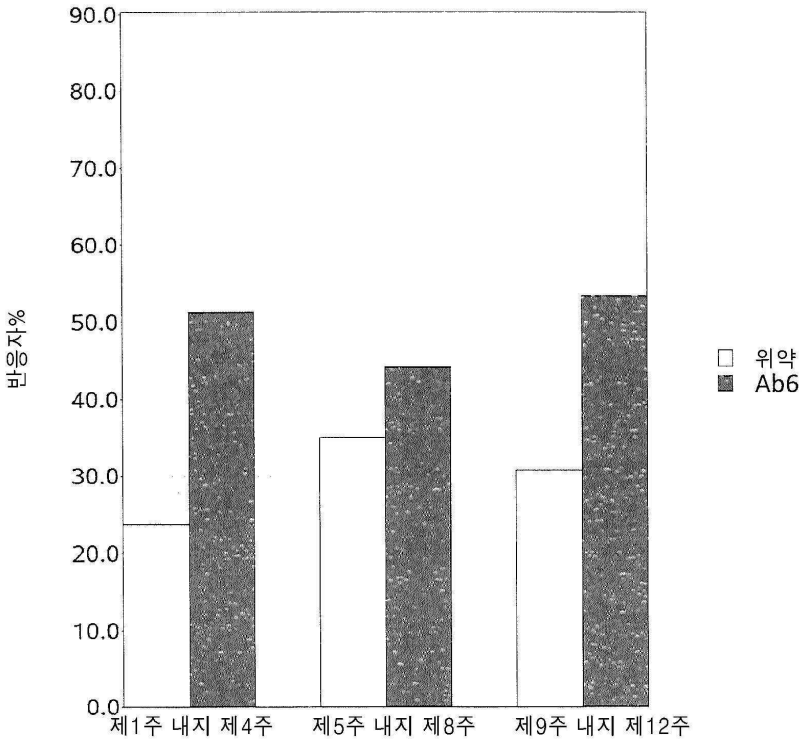
도면29


%
실제 편두통 일수의 분포
편두통 일수 변화의 분포
편두통 일수 변화%의 분포

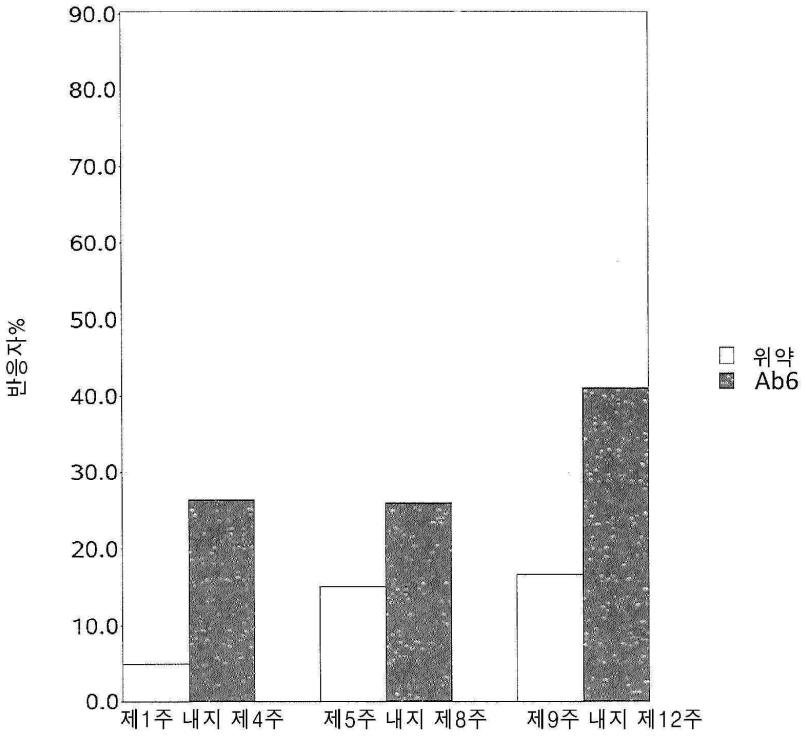
도면30


반응자%
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
제1주 내지 제4주
제5주 내지 제8주
제9주 내지 제12주
위약
Ab6

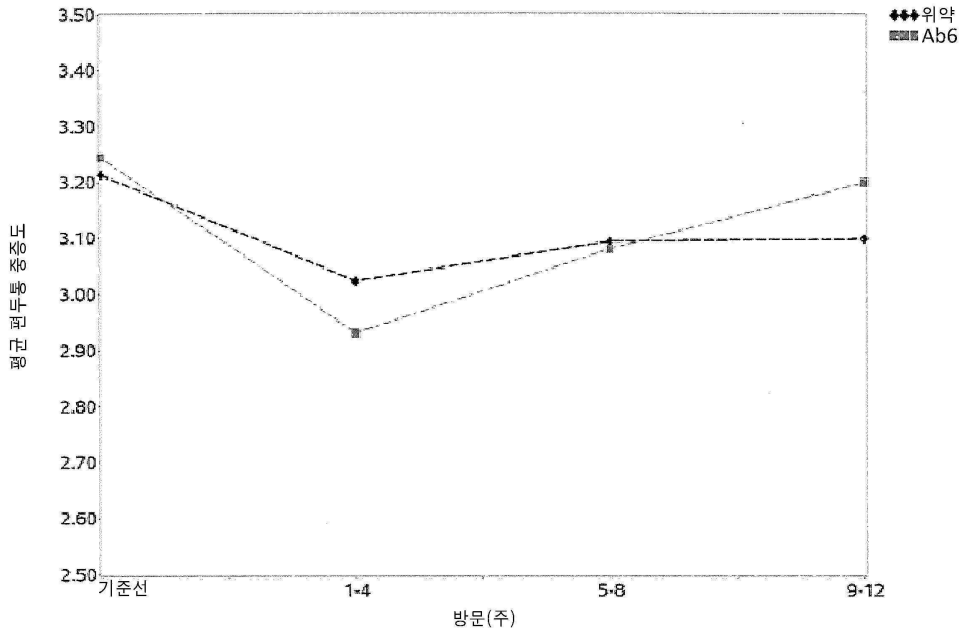
도면31


90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
반응자%
제1주 내지 제4주
제5주 내지 제8주
제9주 내지 제12주
위약
Ab6

도면32


90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
반응자%
제1주 내지 제4주
제5주 내지 제8주
제9주 내지 제12주
위약
Ab6

도면33

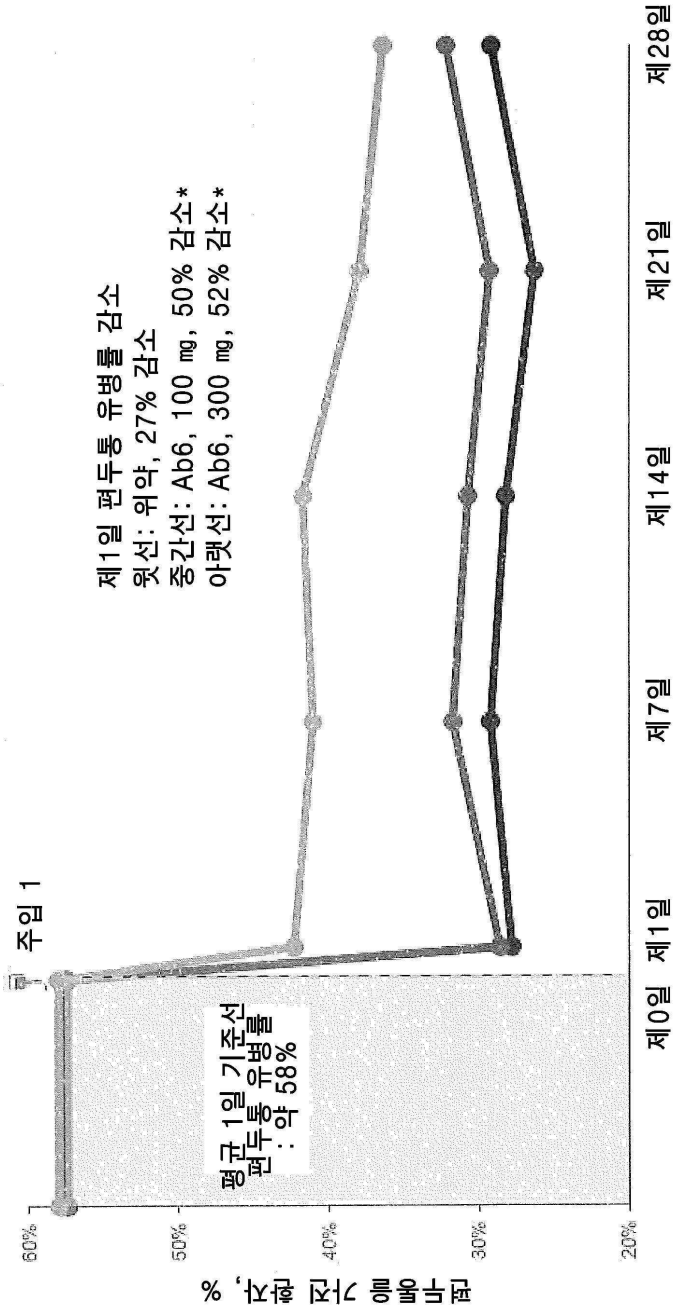

위약
Ab6
3.50
3.40
3.30
3.20
3.10
3.00
2.90
2.80
2.70
2.60
2.50
평균 두통 중증도
기준선
1-4
5-8
9-12
방문(주)

연구 종결점에서 기준선으로부터의 평균(±SD) 변화						
종결점	제1주 내지 제4주		제5주 내지 제8주		제9주 내지 제12주	
	위약 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)	위약 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)	위약 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)
편두통 일수	-3.9 (3.5)	-5.6 (3.3)[1]	-4.6 (3.6)	-5.6 (3.0)[2]	-4.6 (3.5)	-5.6 (4.0)[3]
편두통 삽화수	-3.0 (2.7)	-3.7 (2.4)	-3.7 (2.9)	-3.8 (2.2)	-3.7 (2.8)	-3.9 (2.6)
편두통 시간수	-33.7 (41.8)	-58.0 (49.1)	-36.1 (45.9)	-54.4 (48.3)	-37.1 (40.0)	-54.6 (60.5)
평균 편두통 중증도[4]	-0.16 (0.58)	-0.31 (0.58)	-0.10 (0.54)	-0.16 (0.50)	-0.08 (0.54)	-0.11 (0.43)
두통 빈도	-4.0 (3.8)	-5.6 (3.4)	-5.0 (3.7)	-5.3 (3.5)	-5.1 (3.7)	-5.9 (3.8)
HIT-6 스코어	-5.8 (7.8)	-10.2 (9.8)	-8.1 (8.9)	-9.9 (9.7)	-7.7 (9.0)	-10.1 (10.6)
MSQ RFP	19.9 (23.8)	29.3 (24.3)	25.2 (24.8)	28.8 (24.7)	22.2 (23.1)	28.5 (24.5)
MSQ RFR	16.3 (23.2)	21.1 (23.9)	20.2 (22.1)	20.9 (23.3)	18.0 (20.5)	21.4 (23.1)
MSQ EF	19.4 (27.6)	25.1 (28.3)	21.2 (25.1)	23.8 (25.8)	21.1 (25.1)	23.1 (26.8)

[1]$p<0.001$; [2]$p=0.03$; [3]$p=0.06$; [4] 1 = 경증 및 4 = 중증인 4점 척도 상에서 측정된 중증도

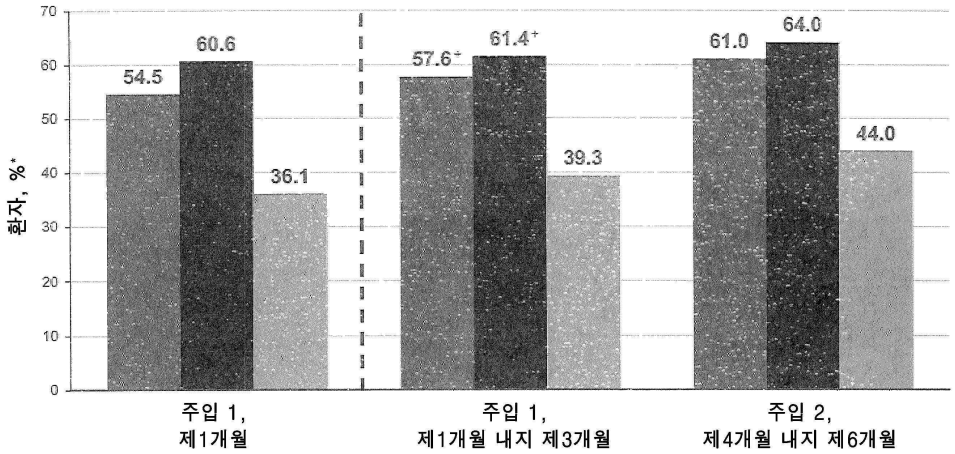
공개특허 10-2022-0004053

도면35


제1일 편두통 유병률 감소
윗선: 위약, 27% 감소
중간선: Ab6, 100 mg, 50% 감소*
아랫선: Ab6, 300 mg, 52% 감소*
주입 1
평균 1일 기준선
편두통 유병률
: 약 58%
편두통을 가진 환자, %
60%
50%
40%
30%
20%
제0일
제1일
제7일
제14일
제21일
제28일

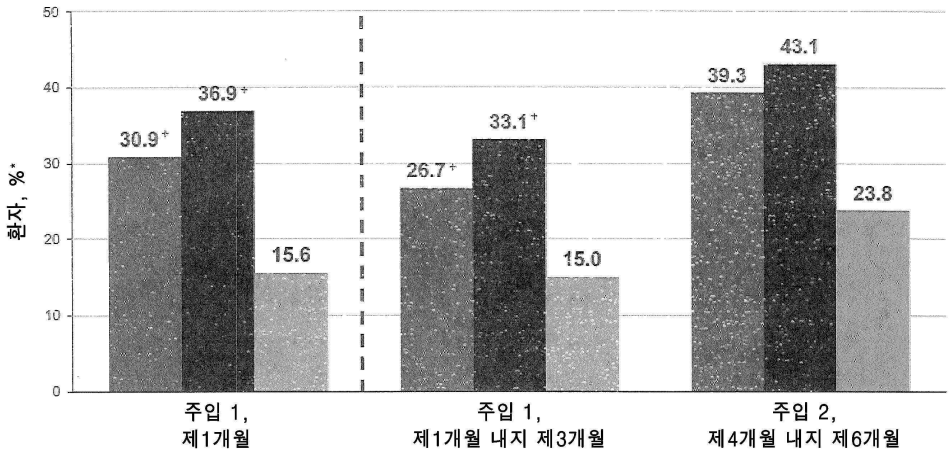
도면36

만성 편두통 50% 이상 반응률



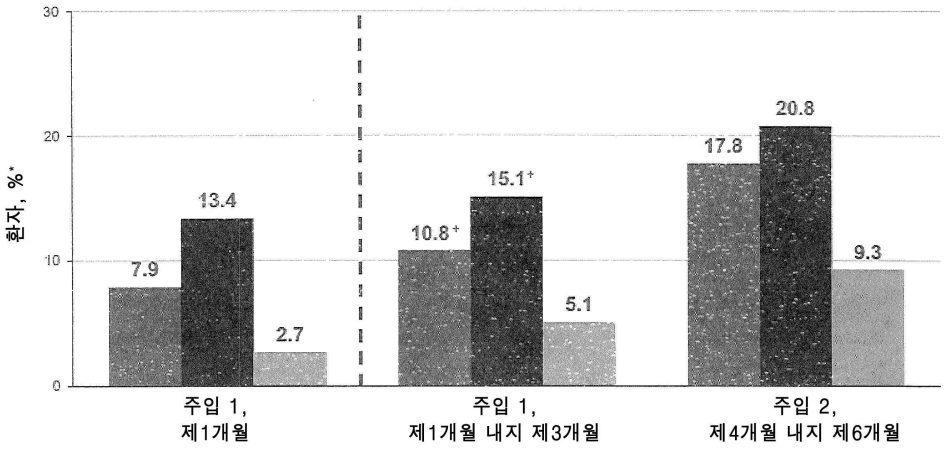
도면37

만성 편두통 75% 이상 반응률



도면38

만성 편두통 100% 이상 반응률

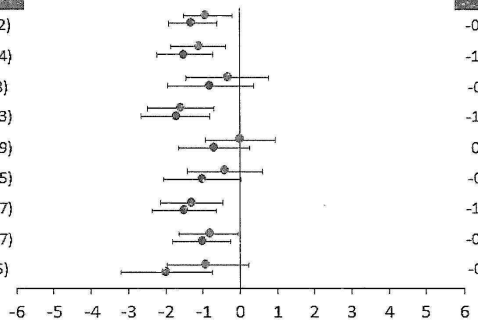


도면39

	위약	100 mg	300 mg
대상체, n	366	356	350
평균 연령, 세(SD)	39.6 (11.3)	41.0 (11.7)	41.0 (10.4)
평균 BMI, kg/m²(SD)	27.0 (5.6)	26.4 (5.0)	26.3 (5.0)
여성, %	89	86	90
편두통 진단 후 평균 년수	17.0	18.3	19.0
만성 편두통의 평균 기간, 년수(SD)	11.6 (10.9)	11.6 (11.7)	12.4 (11.2)
1개 이상의 예방 약제, n(%)*	163 (44.5)	161 (45.2)	155 (44.3)
월 평균 편두통 일수(SD)	16.2 (4.6)	16.1 (4.6)	16.1 (4.8)
월 평균 두통 일수(SD)	20.6 (3.0)	20.4 (3.1)	20.4 (3.2)

기준선 하위군 별 제1개월 내지 제3개월에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)에서의 기준선으로부터의 변화에서 위약으로부터의 차이

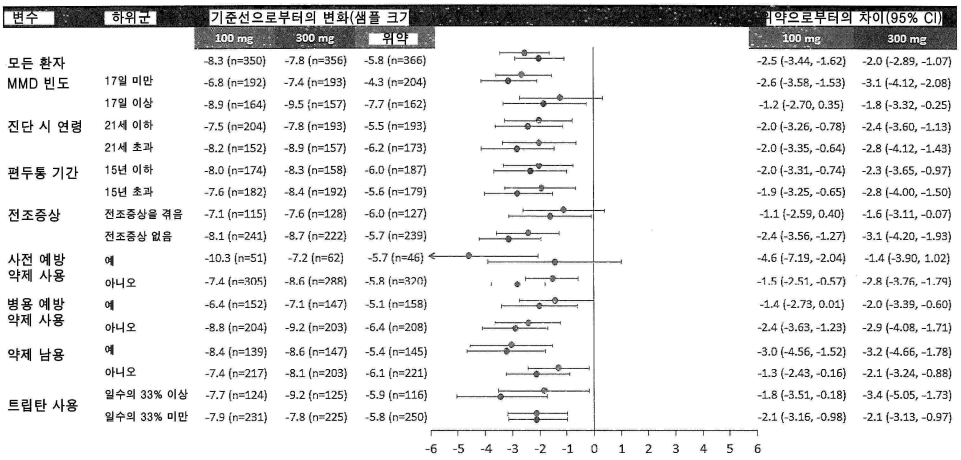
변수	하위군	기준선으로부터의 변화(샘플 크기)			위약으로부터의 차이(95% CI)	
		100 mg	300 mg	위약	100 mg	300 mg
모든 환자		-3.9 (n=221)	-4.3 (n=222)	-3.2 (n=222)	-0.9 (-1.50, -0.20)	-1.3 (-1.91, -0.59)
MMD 빈도	9일 이하	-3.2 (n=142)	-3.6 (n=142)	-2.1 (n=144)	-1.1 (-1.85, -0.38)	-1.5 (-2.22, -0.73)
	9일 초과	-5.1 (n=79)	-5.6 (n=80)	-4.8 (n=78)	-0.3 (-1.45, 0.78)	-0.8 (-1.94, 0.37)
진단 시 연령	21세 이하	-4.4 (n=123)	-4.6 (n=122)	-2.9 (n=113)	-1.6 (-2.47, -0.69)	-1.7 (-2.66, -0.80)
	21세 초과	-3.3 (n=98)	-4.0 (n=100)	-3.3 (n=109)	0.0 (-0.92, 0.95)	-0.7 (-1.65, 0.25)
편두통 기간	15년 이하	-3.6 (n=106)	-4.2 (n=98)	-3.2 (n=115)	-0.4 (-1.40, 0.61)	-1.0 (-2.03, 0.03)
	15년 초과	-4.2 (n=115)	-4.4 (n=124)	-2.9 (n=107)	-1.3 (-2.12, -0.47)	-1.5 (-2.36, -0.62)
전조증상	전조증상을 겪음	-4.0 (n=167)	-4.2 (n=173)	-3.1 (n=167)	-0.8 (-1.63, -0.06)	-1.0 (-1.82, -0.25)
	전조증상 없음	-3.7 (n=54)	-4.8 (n=49)	-2.8 (n=55)	-0.9 (-1.96, 0.22)	-2.0 (-3.19, -0.76)



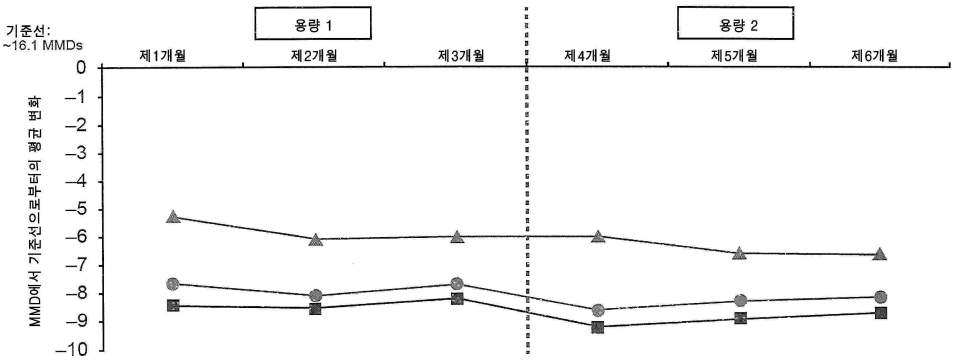
공개특허 10-2022-0004053

도면41

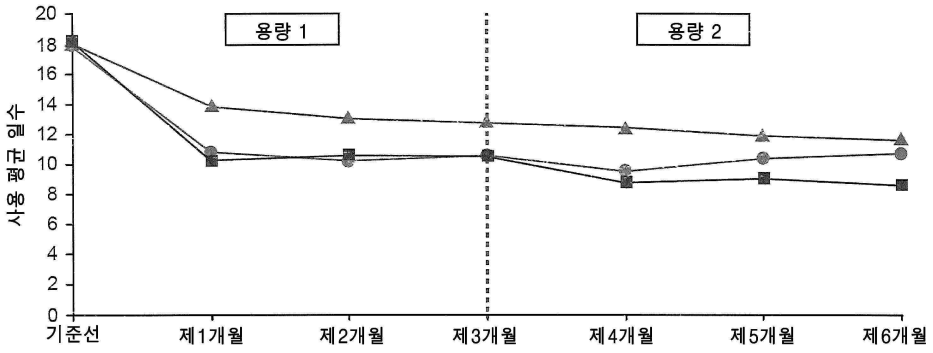
기준선 하위군 별 제1개월 내지 제3개월에 걸친 평균 편두통 일수(MMD)에서의
기준선으로부터의 변화에서 위약으로부터의 차이



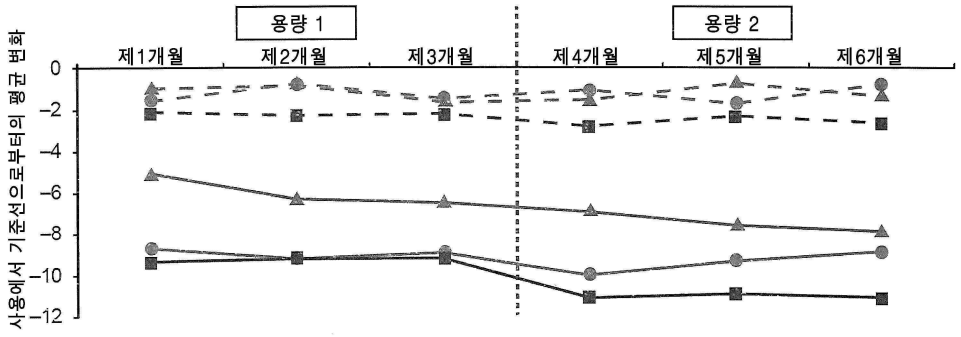
도면42



도면43



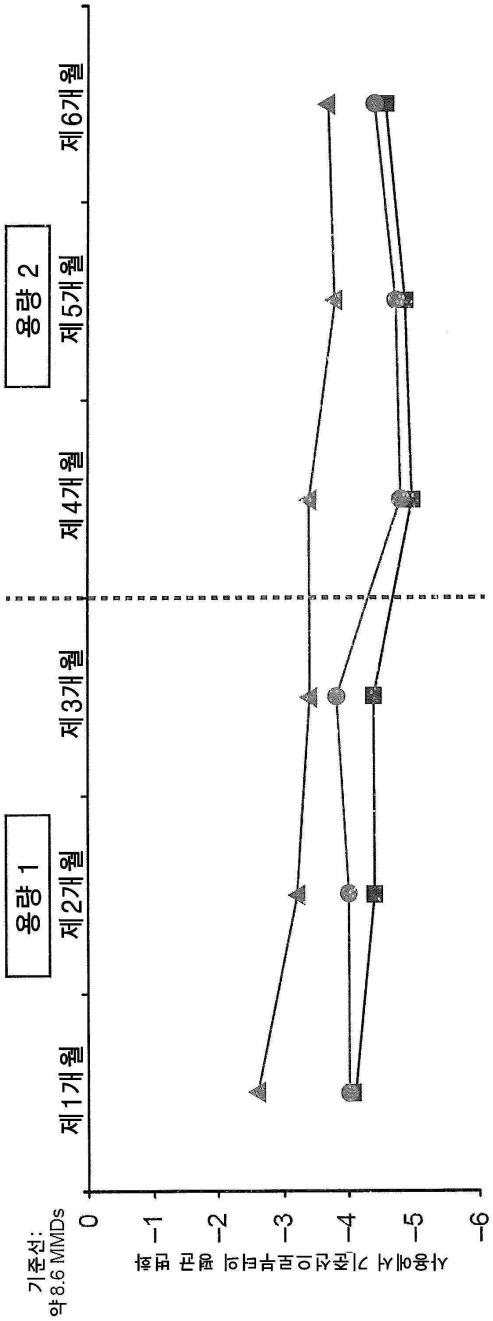
도면44



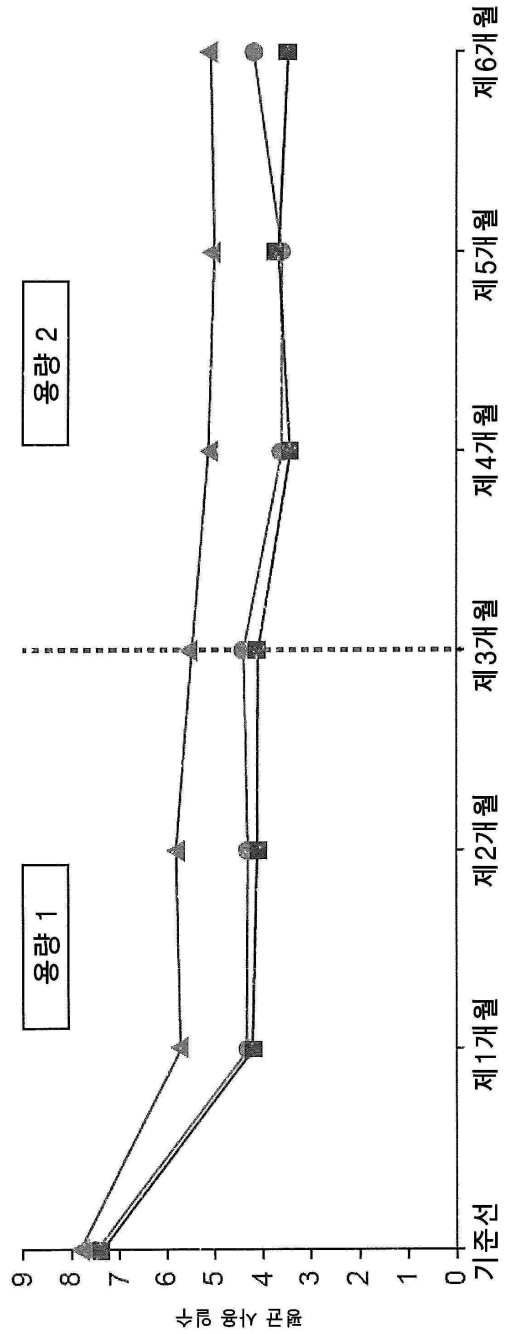
도면45

	제1개월			제6개월		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	위약	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	위약
기준선 사용						
월 1일 내지 9일, n	37	49	49	37	49	49
월 10일 이상, n	264	265	260	264	265	260
월 1일 이상, 평균(SD)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)
기준선-후 사용, 평균(SD)						
월 1일 이상	10.7 (9.39)	10.2 (9.87)	13.8 (9.52)	10.8 (11.18)	8.6 (9.97)	11.5 (10.16)
기준선으로부터의 변화, 평균(SD)						
월 1일 이상	-7.8 (8.08)	-8.3 (7.64)	-4.5 (7.46)	-8.1 (9.90)	-9.6 (9.92)	-7.0 (9.39)
월 1일 내지 9일	-1.5 (4.44)	-2.3 (4.34)	-1.0 (5.29)	-0.8 (6.63)	-2.6 (4.57)	-1.3 (4.83)
월 10일 이상	-8.7 (8.08)	-9.4 (7.62)	-5.1 (7.63)	-8.9 (9.88)	-11.1 (10.10)	-7.9 (9.64)
기준선으로부터의 변화%, 평균(SD)						
월 1일 이상	-42.6 (39.98)	-47.0 (40.90)	-22.4 (52.02)	-40.7 (60.66)	-52.9 (48.97)	-34.7 (58.48)
월 1일 내지 9일	-31.8 (67.95)	-47.3 (65.38)	-9.5 (100.52)	1.4 (132.84)	-45.0 (73.05)	-11.2 (108.44)
월 10일 이상	-44.1 (34.24)	-47.0 (34.73)	-24.8 (36.17)	-45.3 (44.91)	-54.5 (42.52)	-38.5 (44.63)

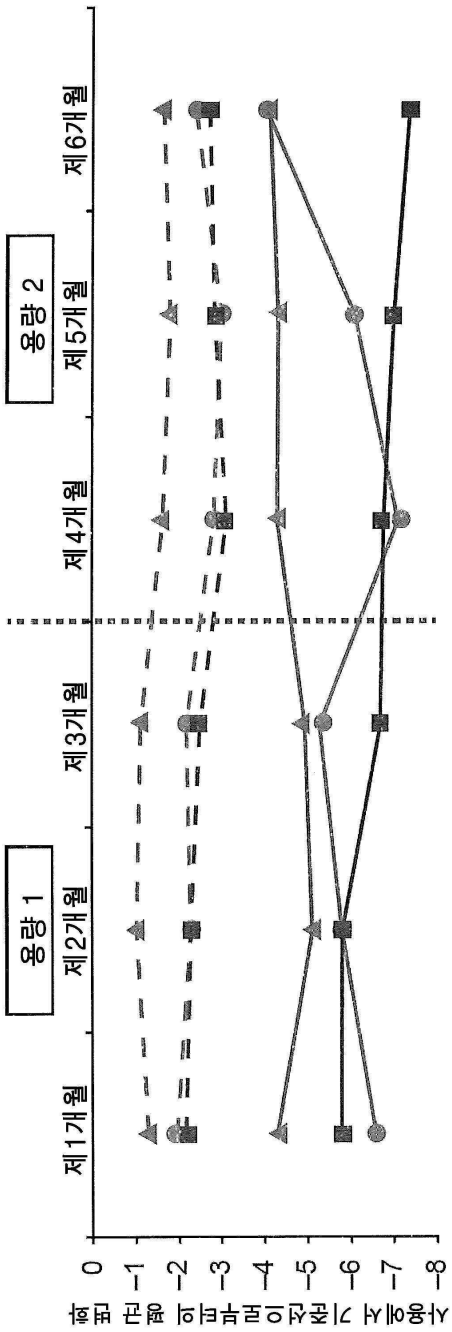
도면46


기준선:
약8.6 MMDs
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
사용에서 기준선으로부터의 평균 변화
제1개월
제2개월
제3개월
제4개월
제5개월
제6개월
용량 1
용량 2

도면47



도면48

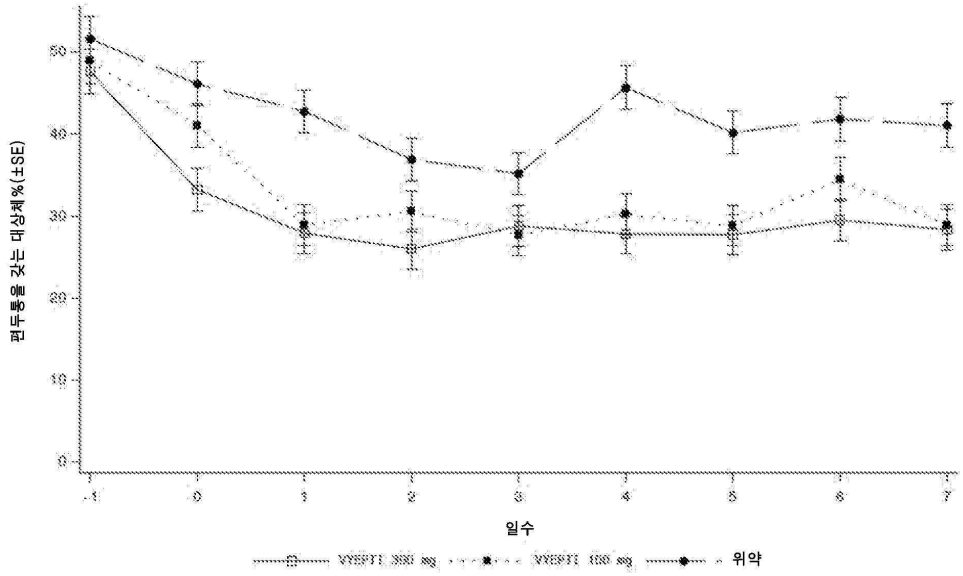

사용에서 기준선으로부터의 평균 변화
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
제1개월
제2개월
제3개월
제4개월
제5개월
제6개월
용량 1
용량 2

도면49

기준선 급성 약제 사용을 갖는 삽화성 편두통 환자의 하위군 별 급성 약제 일수의 요약

	제1개월			제6개월		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	위약	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	위약
기준선 사용						
월 1일 내지 9일, n	117	111	108	117	111	108
월 10일 이상, n	42	41	44	42	41	44
월 1일 이상, 평균(SD)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)
기준선-후 사용, 평균(SD)						
월 1일 이상	4.3 (3.99)	4.2 (4.45)	5.7 (5.04)	4.2 (5.87)	3.5 (3.92)	5.1 (5.19)
기준선으로부터의 변화, 평균(SD)						
월 1일 이상	-3.3 (4.14)	-3.2 (4.20)	-2.2 (4.68)	-2.8 (4.92)	-4.1 (4.60)	-2.3 (4.69)
월 1일 내지 9일	-2.0 (2.91)	-2.2 (3.57)	-1.3 (3.10)	-2.4 (3.11)	-2.7 (3.83)	-1.6 (3.52)
월 10일 이상	-6.6 (5.11)	-5.8 (4.66)	-4.3 (6.82)	-4.0 (8.60)	-7.4 (4.60)	-4.1 (6.60)
기준선으로부터의 변화%, 평균(SD)						
월 1일 이상	-36.9 (63.96)	-39.4 (77.71)	-22.4 (60.27)	-45.4 (62.28)	-50.9 (59.88)	-22.5 (95.61)
월 1일 내지 9일	-33.9 (72.22)	-37.0 (88.45)	-19.7 (64.62)	-50.1 (59.65)	-48.2 (68.26)	-18.2 (107.55)
월 10일 이상	-45.1 (30.26)	-45.9 (34.95)	-29.1 (47.94)	-29.2 (69.14)	-57.2 (32.59)	-33.9 (52.53)

도면50



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Cady, Roger K.

Smith, Jeffrey T.L.

Hirman, Joseph

Schaeffler, Barbara

<120> TREATMENT OF HEADACHE USING ANTI-CGRP ANTIBODIES

<130> 1143257.009200

<160> 567

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 1

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr

20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

<210> 2

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 2

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr

20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly

85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 3

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser

20 25

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 4

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 5

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

1 5 10

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 6

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 7

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 7

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 8

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 8

Gly Asp Ile

1

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 9

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 11

<211> 1320

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 11

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 12

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 12

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 13

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 13

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagt 87

<210> 14

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 14

agctactaca tgcaa 15

<210> 15

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 15

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 16

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 16

gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 17

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 17

cgattcacca tctccagagc ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 18

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 18

ggggacatc 9

<210> 19

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 19

tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 20

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<

220><223> Engineered antibody sequence

<400> 20

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 21

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 21

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 22
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 22
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu

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

100 105 110
Arg

<210> 23
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 26

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 27

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

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 28

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 30

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 31

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 31

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 32

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 32

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 33

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 33

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 34

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 34

caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 35

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<

220><223> Engineered antibody sequence

<400> 35

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 36

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 36

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 37

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 37

ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 38

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 38

ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 39

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 39

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 40

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 40

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 41

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 42

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400

> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 43

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 43

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 45

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 46

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 47

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 47

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 48

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 48

Gly Asp Ile

1

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 49

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 51

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 51

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 52

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 52

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 53

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 53

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 54

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 54

agctactaca tgcaa 15

<210> 55

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 55

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 56

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 56

gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 57

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 57

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 58

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 58

ggggacatc 9

<210> 59

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220

><223> Engineered antibody sequence

<400> 59

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 60

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 60

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 61

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 62

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95
Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 63
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 63
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20
<210> 64
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 64
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

<210

> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 67

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 67

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 68

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 69

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 70

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 70

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 71

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 71

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 72

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 72

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 73

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 73

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 74

<211

> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 74

caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 75

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 75

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 76

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 76

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 77

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 77

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 78

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 78

ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 79

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<

220><223> Engineered antibody sequence

<400> 79

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 80

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 80

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 81

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 82
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 83

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 83

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 84

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 85

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 86

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 86

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 87

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 88

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 88

Gly Asp Ile

1

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 89

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 90

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 90

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

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

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 91
<211> 1326
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 91
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

ccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aaatga 1326
<210> 92
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 92
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333
<210> 93
<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 93

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 94

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 94

agctactaca tgcaa 15

<210> 95

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 95

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 96

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 96

gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 97

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 97

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 98

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 98

ggggacatc 9

<210> 99

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 99

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 100

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 100

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 101

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 101

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 102

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 103

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 104

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 106

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 107

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 107

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 108

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 110

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 111

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 111

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 112

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 112

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 113

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 113

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 114

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 114

caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 115

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 115

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 116

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 117

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 117

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 118

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 118

ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 119

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 119

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 120

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 120

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 121

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 121

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 122
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 122
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

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

<210>
123
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 123

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25

<210> 124

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 124

Gly Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210

> 125

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 125

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

1 5 10

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 126

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

1 5 10 15

<210> 127

<211> 31

<212> PRT

<

213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 127

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 128

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 128

Gly Asp Ile
1

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 129

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 130

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 130

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 131

<211> 1320

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 131

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 132

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 132

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 133

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 133

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagt 87

<210> 134

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 134

ggctactaca tgaac 15

<210> 135

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 135

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 136

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 136

gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 137

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 137

cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 138

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 138

ggggacatc 9

<210> 139

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 139

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 140

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 140

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 141

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 141

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95
Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 142
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

Arg

<210> 143

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 143

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 144

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 144

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 145

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

1 5 10 15

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 146

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 147

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 147

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 148

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

1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 149

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 150

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 150

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 151

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 151

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 152

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 152

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 153

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 153

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 154

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 154

caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 155

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 155

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaacaactga tctat 45

<210> 156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 156

gatgcatcca ctctggcgtc t 21

<210> 157

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 157

ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtgcagt gtaacgatgc tgccgcttac tactgt 96

<210> 158

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 158

ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 159

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 159

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 160

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 160

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 161

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 161

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr

```
            20                  25                  30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270
```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285
Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 162
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 163

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 163

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 164

Gly Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 165

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 166

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

1 5 10 15

<210> 167

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 167

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 168

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 168

Gly Asp Ile

1

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 169

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 170

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

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

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 171

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 171

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 172

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 172

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 173

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 173

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 174

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 174

ggctactaca tgaac 15

<210> 175

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 175

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 176

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 176

gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 177

<211> 96

<212> DNA

<213

> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 177

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 178

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 178

ggggacatc 9

<210> 179

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 179

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 180

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 180

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 181

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 181

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 182
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 182
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95
Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 183

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 183

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 184

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 184

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 186

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 187

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 187

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 188

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 190

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 190

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

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

<210> 191
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
<210> 192

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 192

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 193

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 193

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 194

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 194

caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 195

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 195

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 196

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 196

gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 197

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 197

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 198

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 198

ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 199

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 199

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 200

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 200

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 201

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 201

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

```
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
```

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 202

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 203

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 203

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 204

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 204

Gly Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 206

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 206

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

1 5 10 15

<210> 207

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 207

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 208

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223
> Engineered antibody sequence

<400> 208

Gly Asp Ile
1

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 209

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 210

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 210

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 211

<211> 1326

<212

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 211

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 212

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 212

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 213

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 213

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 214

<

211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 214

ggctactaca tgaac 15

<210> 215

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 215

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 216

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 216

gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 217

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 217

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 218

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 218

ggggacatc 9

<210> 219

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 219

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 220

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 220

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 221

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 221

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 222

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 222

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 223

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 223

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 224

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 224

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 225

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

1 5 10 15

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 226

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 227

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 228

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 228

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 229

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 230

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 230

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 231

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 231

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 232

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 232

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 233

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 233

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 234

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 234

caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 235

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 235

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 236

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 236

gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 237

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 237

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 238

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 238

ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 239

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 239

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 240

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 240

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 241

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 241

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys

65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

180 185 190

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

195 200 205

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 242
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 242
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys

65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

85 90 95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 243

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 243

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 244

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 244

Asn His Tyr Met Gln

1 5

<210> 245

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 245

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

1 5 10

<210> 246

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 246

Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 247

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

1 5 10 15

Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 248

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 248

Gly Asp Ile

1

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 249

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 250

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 251

<211> 1323

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 251

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360

ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 420

gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480

cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540

gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca 660

ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720

aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 780

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 900

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 960

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1080

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1140

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1200

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1260

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1320

tga 1323

<210> 252

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 252

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 330

<210> 253

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 253

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 254

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 254

aaccactaca tgcaa 15

<210> 255

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 255

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 256

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 256

gtcgttggta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 257

<211> 93

<212> DNA

<213

> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 257

cgattcacca tctccagaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac caggctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 258

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 258

ggggacatc 9

<210> 259

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 259

tggggcccag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 260

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 260

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 261

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 261

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln

65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser

85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

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

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 262
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 262
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95
Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 263

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 263

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 264

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 265

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

1 5 10 15

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 266

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 267

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 267

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 268

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

1 5 10

<210> 269

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 269

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 270

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 270

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 271

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 271

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 272

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 272

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 273

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 273

caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 274

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 274

caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc 39

<210> 275

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 275

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 276

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 276

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 277

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 277

ggggtctcat cgcgattcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 278

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 278

ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 279

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 279

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 280

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 280

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 281

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 282
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 282
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His

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

85 90 95
Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110
<210> 283
<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 283

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 284

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 284

Asn His Tyr Met Gln

1 5

<210> 285

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 286

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 286

Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 287

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 287

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 288

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> Engineered antibody sequence

<400> 288

Gly Asp Ile

1

<210> 289

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 289

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 290

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 290

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

1 5 10 15

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

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

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

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 291

<211> 1326

<212

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 291

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 292

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 292

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 293

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 293

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 294

<

211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 294

aaccactaca tgcaa 15

<210> 295

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 295

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 296

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 296

gtcgttggta tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 297

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 297

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 298

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 298

ggggacatc 9

<210> 299

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 299

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 300

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 300

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 301

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 301

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 302

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 302

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 303

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 303

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 304

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 304

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 305

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 305

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

1 5 10 15

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 306

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 307

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 308

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 309

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 310

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 310

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 311

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 311

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 312

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 312

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 313

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 313

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 314

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 314

caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc 39

<210> 315

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 315

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 316

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 317

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 317

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 318

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 318

ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 319

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 319

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 320

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 320

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 321

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 321

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

<210> 322

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 322

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 323

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 323

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25

<210> 324

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 324

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 325

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 325

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

1 5 10

<210> 326

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 326

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 327

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 327

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met

1 5 10 15

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg

20 25 30

<210> 328

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 328

Gly Asp Ile

1

<210> 329

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 329

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 330

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 330

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 331

<211> 1320

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 331

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 332

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 332

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 333

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 333

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagt 87

<210> 334

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 334

agctactaca tgcag 15

<210> 335

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 335

tgggtccgcc agtctccagg gaggggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 336

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 336

gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 337

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 337

cgattcacca tctccaagac ctcgtcgacc acggtggatc tgagaatggc cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtacc aga 93

<210> 338

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 338

ggggacatc 9

<210> 339

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 339

tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 340

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 340

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 341

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 341

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 342

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 342

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln

65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser

85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

Arg

<210> 343

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 343

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 344

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 344

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 345

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 345

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

1 5 10 15

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 346

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 347

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 347

Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 348

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 348

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 349

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 350

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 350

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 351

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 351

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 352

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 352

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 353

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 353

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 354

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 354

caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc 39

<210> 355

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 355

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 356

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 356

tctacgtcca ctctggcatc t 21

<210> 357

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 357

ggggtctcat cgcgattcag aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 358

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 358

ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 359

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 359

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 360

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 360

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 361

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 361

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

100 105 110

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

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285
Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 362
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 362
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110

<210> 363

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 363

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser

20 25 30

<210> 364

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 364

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 366

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 366

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 367

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 367

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg

20 25 30

<210> 368

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 368

Gly Asp Ile

1

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 370

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 370

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 371

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 371

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 372

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 372

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 373

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 373

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt 90

<210> 374

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 374

agctactaca tgcaa 15

<210> 375

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 375

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 376

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 376

gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 377

<211> 96

<212> DNA

<213

> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 377

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt accaga 96

<210> 378

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 378

ggggacatc 9

<210> 379

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 379

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 380

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 380

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 381

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 381

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

<210> 382

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 382

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 383

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 383

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 384

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 384

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 385

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 385

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

1 5 10 15

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 386

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 387

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 388

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 388

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 389

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 390

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 390

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 391

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 391

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 392

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 392

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 393

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 393

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 394

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 394

caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 395

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 395

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 396

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 397

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 397

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 398

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 398

ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 399

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 399

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 400

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 400

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 401

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 401

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 402
<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 402

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 403

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 403

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
20 25

<210> 404

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 404

Asn Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 405

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 405

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

1 5 10

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 406

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 407

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 408

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 408

Gly Asp Ile

1

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 409

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 410

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 410

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 411

<211> 1320

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 411

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 412

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 412

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 413

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 413

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcact 87

<210> 414

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 414

aactactata tgcaa 15

<210> 415

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 415

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 416

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 416

gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 417

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 417

cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 418

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 418

ggcgacatc 9

<210> 419

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 419

tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 420

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 421

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 421

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 422
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 422
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu

35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser

85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

Arg

<210> 423

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 423

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 424

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 424

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 425

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

1 5 10 15

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 426

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 427

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 427

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 428

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 428

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

<210> 429

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 429

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 430

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 431

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 431

caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 432

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 432

caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 433

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 433

caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 434

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 434

cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39

<210> 435

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 435

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 436

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 436

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 437

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 437

ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 438

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 438

ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 439

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 439

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 440

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 440

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 441

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285
Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 442

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 442

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 443

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 443

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 444

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 444

Asn Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 445

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 445

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 446

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 446

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 447

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 448

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 448

Gly Asp Ile
1

<210> 449

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 449

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 450

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 450

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

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

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 451

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 451

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 452

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 452

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 453

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 453

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact 90

<210> 454

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 454

aactactaca tgcaa 15

<210> 455

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 455

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 456

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 456

gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 457

<211> 96

<212> DNA

<213

> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 457

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gccaga 96

<210> 458

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 458

ggggacatc 9

<210> 459

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 459

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 460

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 460

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 461

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 461

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 462

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95
Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 463
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 463

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 464

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 464

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 465

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 465

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

1 5 10 15

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 466

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 467

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 468
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 468
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 469
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 469
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 470
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 470
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

<210> 471
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 471

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 472
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 472

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 473

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 473

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 474

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 474

cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc 39

<210> 475

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 475

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 476

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 477

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 477

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 478

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 478

ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 479

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 479

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 480

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 480

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 481

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 481

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 482

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 482

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 483

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 483

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
20 25

<210> 484

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 484

Ser Asn Ala Met Trp

1 5

<210> 485

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 485

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

1 5 10

<210> 486

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 486

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn

1 5 10 15

Gly

<210> 487

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 487

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

1 5 10 15

Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 488

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Engineered antibody sequence

<400> 488

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 489

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 490

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 491

<211> 1326

<212

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 491

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 492

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 492

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 493

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 493

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagt 87

<210> 494

<

211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 494

agcaatgcaa tgtgg 15

<210> 495

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 495

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 496

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 496

tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggtgaatgg c 51

<210> 497

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 497

cgattctcca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaactgaa tagtctgaca 60

gtcgcggaca cggccacgta ttattgtgcg aga 93

<210> 498

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 498

gatcttgact tg 12

<210> 499

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 499

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 500

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 500

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 501

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 501

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

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

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

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

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 502
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 502
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30
Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95
Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110
Arg

<210> 503
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 503
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys
20
<210> 504
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 504
Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10
<210> 505
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 505

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 506

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 506

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 507

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 508

Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 509

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 509

Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 510

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 510

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 511

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 511

gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 512

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 512

gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 513

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 513

gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgc 69

<210> 514

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 514

caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc 39

<210> 515

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 515

tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcgcctga tctat 45

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 516

gatgcatcca aactggcatc t 21

<210> 517

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 517

ggggtcccat cgcggttcag tggcggtggg tctgggacac agttcactct caccatcagt 60

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 518

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 518

ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct 36

<210> 519

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 519

ttcgccggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 520

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 520

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 521

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 521

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 522

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 522

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 523

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 523

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser

20 25 30

<210> 524

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 524

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 525

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 525

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 526

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 526

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 527

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 527

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

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg

20 25 30

<210> 528

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> Engineered antibody sequence

<400> 528

Gly Asp Ile

1

<210> 529

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 530

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 530

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

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

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

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 531

<211> 1326

<212

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 531

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 532

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 532

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 533

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 533

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt 90

<210> 534

<

211> 15

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 534

agctactaca tgcaa 15

<210> 535

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 535

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 536

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 536

gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 537

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 537

cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt accaga 96

<210> 538

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 538

ggggacatc 9

<210> 539

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 539

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 540

<211> 993

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 540

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 541

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 541

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 542

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 542

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 543

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 543

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 544

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 544

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 545

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 545

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

1 5 10 15

<210> 546

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 546

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 547

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 547

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

<210> 548

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 548

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 549

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 549

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 550

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 550

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

<210> 551
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 551
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
<210> 552
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Engineered antibody sequence
<400> 552
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 553

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 553

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 554

<

211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 554

caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 555

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 555

tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 556

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 557

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 557

ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 558

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 558

ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 559

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 559

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 560

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 560

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 561

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C-term amidated

<400> 561

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 562

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C-term amidated

<400> 562

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 563

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 564

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 564

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

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

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

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 565

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 565

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

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

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

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 566

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 566

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg

195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 567

<211> 1323

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Engineered antibody sequence

<400> 567

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

tga 1323