

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-197586

(P2017-197586A)

(43) 公開日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 16/18 (2006.01)	C O 7 K 16/18	4 C O 8 5
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 H O 4 5
C 1 2 N 15/00 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A	
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	

審査請求 有 請求項の数 23 O L 外国語出願 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-155655 (P2017-155655)	(71) 出願人	514291864
(22) 出願日	平成29年8月10日 (2017. 8. 10)		ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2015-515271 (P2015-515271)の分割		Sorrento Therapeutics, Inc.
原出願日	平成25年5月31日 (2013. 5. 31)		アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、ジュディシャル・ドライブ9380番
(31) 優先権主張番号	61/654, 022	(74) 代理人	100100158
(32) 優先日	平成24年5月31日 (2012. 5. 31)		弁理士 鮫島 睦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100156144
(31) 優先権主張番号	61/739, 982		弁理士 落合 康
(32) 優先日	平成24年12月20日 (2012. 12. 20)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PD-L1 に結合する抗原結合蛋白質

(57) 【要約】

【課題】抗PD-L1抗体に関するもしくは由来する組成物および方法を提供すること。

【解決手段】PD-L1に結合する完全ヒト抗体、該抗体のPD-L1結合断片および誘導体ならびに該断片を含むPD-L1結合ポリペプチドを開示する。さらに、該抗体、抗体断片および誘導体ならびにポリペプチドをコードする核酸、該ポリヌクレオチドを含む細胞、該抗体、抗体断片および誘導体ならびにポリペプチドの作製方法、ならびに、該抗体、抗体断片および誘導体ならびにポリペプチドの使用法、例えば種々の炎症性障害および種々のがんを含む、PD-L1関連性障害もしくは症状に罹患している対象の処置もしくは診断方法を開示する。

【選択図】 なし

【請求項 1】

20

50

34、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体。

【請求項2】

請求項1に記載の完全ヒト抗体であって、配列番号1/配列番号2 (E6と称する)、配列番号3/配列番号4 (E7と称する)、配列番号5/配列番号6 (E9と称する)、配列番号7/配列番号8 (E11と称する)、配列番号9/配列番号10 (F1と称する)、配列番号11/配列番号12 (F4と称する)、配列番号13/配列番号14 (F7と称する)、配列番号15/配列番号16 (F8と称する)、配列番号17/配列番号18 (F11と称する)、配列番号19/配列番号20 (G4と称する)、配列番号21/配列番号22 (G9と称する)、配列番号23/配列番号24 (G11と称する)、配列番号25/配列番号26 (G12と称する)、配列番号27/配列番号28 (H1と称する)、配列番号29/配列番号30 (H3と称する)、配列番号31/配列番号32 (H4と称する)、配列番号33/配列番号34 (H5と称する)、配列番号35/配列番号36 (H6と称する)、配列番号37/配列番号38 (H10と称する)、配列番号39/配列番号40 (H12と称する)、配列番号41/配列番号42 (PDL-D2と称する)、配列番号43/配列番号44 (PDL-D11と称する)、配列番号45/配列番号46 (PDL-H1と称する)、配列番号47/配列番号48 (RB4と称する)、配列番号49/配列番号50 (RB11と称する)、配列番号51/配列番号52 (RC5と称する)、配列番号53/配列番号54 (RF5と称する)、配列番号55/配列番号56 (RG9と称する)、配列番号57/配列番号58 (RD1と称する)、配列番号59/配列番号60 (RF11と称する)、配列番号61/配列番号62 (RH11と称する)、配列番号63/配列番号64 (RD9と称する)、配列番号65/配列番号66 (RE10と称する)、配列番号67/配列番号68 (RA3と称する)、配列番号69/配列番号70 (RG1と称する)、配列番号71/配列番号72 (RB1と称する)、配列番号73/配列番号74 (RG7と称する)、配列番号75/配列番号76 (RA6と称する)、配列番号77/配列番号78 (RA8と称する)、配列番号79/配列番号80 (RA9と称する)、配列番号81/配列番号82 (RB5と称する)、配列番号83/配列番号84 (RB8と称する)、配列番号85/配列番号86 (RC8と称する)、配列番号87/配列番号88 (RC10と称する)、配列番号89/配列番号90 (RD2と称する)、配列番号91/配列番号92 (RE8と称する)、配列番号93/配列番号94 (RE9と称する)、配列番号95/配列番号96 (RG12と称する)、配列番号97/配列番号98 (RSA1と称する)、配列番号99/配列番号100 (R2A7と称する)、配列番号101/配列番号102 (R2B12と称する)、配列番号103/配列番号104 (R2C9と称する)、配列番号105/配列番号106 (R2D5と称する)、配列番号107/配列番号108 (R2D7と称する)、配列番号109/配列番号110 (R2F4と称する)、配列番号111/配列番号112 (R2A10と称する)、配列番号113/配列番号114 (R2E2と称する)、配列番号115/配列番号116 (R3B8と称する)、配列番号117/配列番号118 (R3C3と称する)、配列番号119/配列番号120 (R3E9と称する)、配列番号121/配列番号122 (R3E10と称する)、配列番号123/配列番号124 (R3F7と称する)、配列番号125/配列番号126 (R3F10と称する)、配列番号127/配列番号128 (R4B10と称する)、配列番号129/配列番号130 (R4H1と称する)、配列番号131/配列番号132 (R4A11と称する)、配列番号133/配列番号134 (R3D2と称する)、配列番号135/配列番号136 (R5B8と称する)、配列番号137/配列番号138 (SH1A1Qと称する)、配列番号139/配列番号140 (SH1B7B(K)と称する)、配列番号141/配列番号142 (SH1C1と称する)、配列番号143/配列番号144 (SH1C8と称する)、配列番号145/配列番号146 (SH1E10と称する)、配列番号147/配列番号148 (SH1E2と称する)、配列番号149/配列番号150 (SH1A9と称する)、配列番号151/配列番号152 (SH1B11と称する)、配列番号153/配列番号154 (SH1E4と称する)、配列番号155/配列番号156 (

S H 1 B 3 と称する)、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8 (S H 1 D 1 と称する)、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0 (S H 1 D 2 と称する)、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2 (S H 1 D 1 2 と称する)、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4 (S H 1 E 1 と称する)、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6 (S H 1 G 9 と称する)、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8 (S H 1 A 1 1 と称する)、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0 (S H 1 C 2 と称する)、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2 (S H 1 G 8 と称する)、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4 (S H 1 H 2 と称する)、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6 (S H 1 B 1 0 と称する)、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8 (S H 1 B 7 A (L) と称する)、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0 (S H 1 E 6 と称する)、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2 (S H 1 C 1 1 と称する)、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4 (S H 1 A 2 と称する)、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6 (S H 1 B 1 と称する)、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8 (R 6 B 2 と称する)、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0 (R 6 B 7 と称する)、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2 (R 6 B 1 1 と称する)、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4 (R 6 D 1 と称する)、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6 (R 6 C 8 と称する)、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8 (R 9 G 8 と称する)、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0 (R 7 D 1 と称する)、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2 (R 7 D 2 と称する)、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4 (R 7 E 7 と称する)、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6 (R 7 F 2 と称する)、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8 (R 7 F 7 と称する)、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0 (R 9 H 2 と称する)、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2 (R 9 H 6 と称する)、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4 (H 6 B 1 L と称する)、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6 (H 6 A 1 と称する)、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8 (H 6 B 1 と称する)、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0 (H 6 B 2 と称する)、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2 (H 1 9 C と称する)、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4 (H 1 1 0 D と称する)、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6 (H 1 1 F と称する)、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8 (H 1 C 1 と称する)、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0 (G P G 1 A 2 と称する)、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2 (G P G G 8 と称する)、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4 (G P G G 1 0 と称する)、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6 (G P G H 7 と称する)、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8 (G P G H 1 0 と称する)、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0 (G P G H 1 1 と称する)、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 (G P G H 1 0 P と称する)およびその組み合わせからなる群から選択される、H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体。

10

20

30

【請求項 3】

H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域配列を有する F a b 完全ヒト抗体断片であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 1

40

50

9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有する、F a b 完全ヒト抗体断片。

【請求項 4】

請求項 3 記載の完全ヒト抗体 F a b 断片であって、該抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 1 0、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号

97/配列番号98、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、
 配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配
 列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列
 番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番
 号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号
 123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号1
 28、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号13
 3/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138
 、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/
 配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配
 列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列
 番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番
 号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号
 164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号1
 69/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号17
 4、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179
 /配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、
 配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配
 列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列
 番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番
 号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号
 205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号2
 10、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号21
 5/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220
 、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/
 配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配
 列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列
 番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番
 号241/配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可
 変領域配列を有する、完全ヒト抗体Fab断片。

【請求項5】

H鎖由来の可変領域とL鎖由来の可変領域およびH鎖とL鎖の可変領域配列をつなぐペ
 プチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、配列番号1、配列番号3、配列番号5
 、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17
 、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号
 29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列
 番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、
 配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号6
 3、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番
 号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配
 列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97
 、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、
 配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、
 配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、
 配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、
 配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、
 配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、
 配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、
 配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、
 配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、

配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変領域配列を有する、一本鎖ヒト抗体。

【請求項 6】

請求項 5 記載の完全ヒト一本鎖抗体であって、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 9

8、配列番号 99/配列番号 100、配列番号 101/配列番号 102、配列番号 103/配列番号 104、配列番号 105/配列番号 106、配列番号 107/配列番号 108、配列番号 109/配列番号 110、配列番号 111/配列番号 112、配列番号 113/配列番号 114、配列番号 115/配列番号 116、配列番号 117/配列番号 118、配列番号 119/配列番号 120、配列番号 121/配列番号 122、配列番号 123/配列番号 124、配列番号 125/配列番号 126、配列番号 127/配列番号 128、配列番号 129/配列番号 130、配列番号 131/配列番号 132、配列番号 133/配列番号 134、配列番号 135/配列番号 136、配列番号 137/配列番号 138、配列番号 139/配列番号 140、配列番号 141/配列番号 142、配列番号 143/配列番号 144、配列番号 145/配列番号 146、配列番号 147/配列番号 148、配列番号 149/配列番号 150、配列番号 151/配列番号 152、配列番号 153/配列番号 154、配列番号 155/配列番号 156、配列番号 157/配列番号 158、配列番号 159/配列番号 160、配列番号 161/配列番号 162、配列番号 163/配列番号 164、配列番号 165/配列番号 166、配列番号 167/配列番号 168、配列番号 169/配列番号 170、配列番号 171/配列番号 172、配列番号 173/配列番号 174、配列番号 175/配列番号 176、配列番号 177/配列番号 178、配列番号 179/配列番号 180、配列番号 181/配列番号 182、配列番号 183/配列番号 184、配列番号 185/配列番号 186、配列番号 187/配列番号 188、配列番号 189/配列番号 190、配列番号 191/配列番号 192、配列番号 193/配列番号 194、配列番号 195/配列番号 196、配列番号 197/配列番号 198、配列番号 199/配列番号 200、配列番号 201/配列番号 202、配列番号 203/配列番号 204、配列番号 205/配列番号 206、配列番号 207/配列番号 208、配列番号 209/配列番号 210、配列番号 211/配列番号 212、配列番号 213/配列番号 214、配列番号 215/配列番号 216、配列番号 217/配列番号 218、配列番号 219/配列番号 220、配列番号 221/配列番号 222、配列番号 223/配列番号 224、配列番号 225/配列番号 226、配列番号 227/配列番号 228、配列番号 229/配列番号 230、配列番号 231/配列番号 232、配列番号 233/配列番号 234、配列番号 235/配列番号 236、配列番号 237/配列番号 238、配列番号 239/配列番号 240、配列番号 241/配列番号 242、およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖/L 鎖可変領域配列を有する、完全一本鎖ヒト抗体。

【請求項 7】

H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有する請求項 5 記載の完全ヒト一本鎖抗体であって、配列番号 1/配列番号 2、配列番号 3/配列番号 4、配列番号 5/配列番号 6、配列番号 7/配列番号 8、配列番号 9/配列番号 10、配列番号 11/配列番号 12、配列番号 13/配列番号 14、配列番号 15/配列番号 16、配列番号 17/配列番号 18、配列番号 19/配列番号 20、配列番号 21/配列番号 22、配列番号 23/配列番号 24、配列番号 25/配列番号 26、配列番号 27/配列番号 28、配列番号 29/配列番号 30、配列番号 31/配列番号 32、配列番号 33/配列番号 34、配列番号 35/配列番号 36、配列番号 37/配列番号 38、配列番号 39/配列番号 40、配列番号 41/配列番号 42、配列番号 43/配列番号 44、配列番号 45/配列番号 46、配列番号 47/配列番号 48、配列番号 49/配列番号 50、配列番号 51/配列番号 52、配列番号 53/配列番号 54、配列番号 55/配列番号 56、配列番号 57/配列番号 58、配列番号 59/配列番号 60、配列番号 61/配列番号 62、配列番号 63/配列番号 64、配列番号 65/配列番号 66、配列番号 67/配列番号 68、配列番号 69/配列番号 70、配列番号 71/配列番号 72、配列番号 73/配列番号 74、配列番号 75/配列番号 76、配列番号 77/配列番号 78、配列番号 79/配列番号 80、配列番号 81/配列番号 82、配列番号 83/配列番号 84、配列番号 85/配列番号 86、配列番号 87/配列番号 88、配列番号 89/配列番号 90、配列番号 91/配列番号 92、配列番号 93/配列番号 94、配列番号 95/配列番号 96、配列番号 97/配列番号 98、配列番号 99/配列番号 100、配列番号 101/配列番号 102、配列番号 103/配列番号 104、配列番号 105/配列番号

106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番号241/配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する、完全ヒト一本鎖抗体。

【請求項8】

有効量の抗PD-L1ポリペプチドを投与することを含む広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、

該抗PD-L1ポリペプチドが、PD-L1エпитープに少なくとも 10^{-6} Mの結合親和性で結合する、IgGクラスの完全ヒト抗体、H鎖由来の可変領域配列とL鎖由来の可変領域配列を有するFab完全ヒト抗体断片、H鎖由来の可変領域とL鎖由来の可変領域およびH鎖とL鎖の可変領域をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体およびその組み合わせから選択され;ここで、

該完全ヒト抗体が、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号1

5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1
6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1
7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1
8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1
9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2
0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2
1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2
2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2
3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2
4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同
一である H 鎖可変領域を有し、

10

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列
番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、
配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3
6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番
号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配
列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0
、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号
8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列
番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1
0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1
1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1
2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1
3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1
4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1
5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1
6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1
7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1
8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1
9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2
0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2
1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2
2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2
3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組
み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変
領域配列を有しており、

20

30

該 F a b 完全ヒト抗体断片が、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配
列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、
配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3
1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番
号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 1、配列番号 5 3、配
列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5
、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号
7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列
番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、
配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、
配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、
配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、
配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、
配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、

40

50

配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域配列を有し、

10

配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有しており；

20

30

該一本鎖ヒト抗体が、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号

40

50

1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

【請求項 9】

請求項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該完全ヒト抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 1 0、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、

配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

【請求項 10】

請求項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該完全ヒト抗体 Fab 断片が、H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有し、該抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号

号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号 9 7 / 配列番号 9 8、配列番号 9 9 / 配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 / 配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3 / 配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5 / 配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7 / 配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

【請求項 1 1】

請求項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該ヒト完全一本鎖抗体が H 鎖可変領域および L 鎖可変領域の両方を有し、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 1 0、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、

配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。 10 20 30

【請求項 12】

請求項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、処置する広範囲の哺乳類のがんが、卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来 CNS 腫瘍、単球性白血病、B 細胞由来白血病、T 細胞由来白血病、B 細胞由来リンパ腫、T 細胞由来リンパ腫、脂肪細胞由来腫瘍およびその組み合わせからなる群から選択される、処置方法。

【請求項 13】

請求項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、広範囲の自己免疫性疾患または炎症性疾患が、腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される、処置方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗 PD-L1 抗体に関連するまたは由来する組成物および方法を提供する。より具体的には、本発明は、PD-L1 に結合するヒト抗体、該抗体の PD-L1 結合断片および誘導体および、該断片を含む、PD-L1 結合ポリペプチドを提供する。さらに、本発明は、該抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドをコードする核酸、該ポ 50

リヌクレオチドを含む細胞、該抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドの製造方法、ならびにかかる抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドの使用方法、例えば、種々の炎症性障害および種々のがんを含む、PD-L1に関連する障害または症状を示す対象の処置または診断方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

PD-L1 (Programmed death ligand 1)は、40 kDaのI型膜貫通型蛋白質である。PD-1のリガンドであるPD-L1 (ヒトPD-L1 cDNAは、EMBL/GenBank Acc. No. NM_001267706 によって示される基本配列からなり、マウスPD-L1 cDNAは、NM_021893によって示される基本配列からなる)は、所謂抗原提示細胞、例えば、活性化単球および樹状細胞において発現する。これらの細胞は、種々の免疫誘発性シグナルをTリンパ球に誘発する、相互作用分子を提示し、PD-L1は、PD-1に結合することにより、阻害シグナルを誘発するこれらの分子の1つである。PD-L1の結合により、PD-1発現T細胞の活性化（細胞増殖および種々のサイトカイン産生の誘導）が抑制されることが明らかになっている。PD-L1の発現は、免疫適格性の細胞だけでなく、特定の種類の腫瘍細胞株（単球性白血病由来の細胞株、脂肪細胞由来の細胞株、肝臓がん由来の細胞株、神経芽腫由来の細胞株および乳がん由来の細胞株）においても確認されている(Nature Immunology (2001), vol. 2, issue 3, p. 261-267)。

【0003】

PD-1 (Programmed death 1)は、CD28ファミリーの受容体の一員であり、該ファミリーには、CD28、CTLA-4、ICOS、PD-L1およびBTLAが含まれる。該ファミリーの最初のメンバーであるCD28は、モノクローナル抗体の添加後に、T細胞の増殖の促進に対する機能性の効果を示すことにより発見された (Hutloff et al. (1999) Nature 397:263-266; Hansen et al. (1980) Immunogenics 10:247-260)。PD-1に対する2つの細胞表面糖蛋白質リガンドである、PD-L1およびPD-L2が同定され、これらは、PD-1結合に伴って起こるT細胞活性化およびサイトカインの分泌を下方制御することが示された(Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027-34; Latchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261-8; Carter et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:2947-53)。PD-L1 (B7-H1)およびPD-L2 (B7-DC)は、PD-1に結合するB7ホモログである。細胞表面のPD-L1の発現は、IFN- γ 刺激によって上昇することもまた、示されている。

【0004】

PD-L1は、いくつかのマウスおよびヒトのがん、例えばヒト肺がん、卵巣がんおよび結腸がんおよび種々の骨髄腫で発現することが明らかになっている (Iwai et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:2947-53)。PD-L1は、抗原特異的T細胞クローンのアポトーシスを増加させることにより、腫瘍免疫において機能することが示唆されている(Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:793-800)。PD-L1が、腸粘膜の炎症に関連し得ること、ならびにPD-L1の阻害により、大腸炎に伴う消耗性疾患が抑制されることもまた示唆されている(Kanai et al. (2003) J. Immunol. 171:4156-63)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Nature Immunology (2001), vol. 2, issue 3, p. 261-267

【非特許文献2】Hutloff et al. (1999) Nature 397:263-266

【非特許文献3】Hansen et al. (1980) Immunogenics 10:247-260

【非特許文献4】Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027-34

【非特許文献5】Latchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261-8

【非特許文献6】Carter et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43

【非特許文献7】Ohigashi et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:2947-53

10

20

30

40

50

【非特許文献 8】Iwai et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:12293-7

【非特許文献 9】Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:793-800

【非特許文献 10】Kanai et al. (2003) J. Immunol. 171:4156-63

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、少なくとも 10^{-6} M の結合親和性で PD-L1 エピトープに結合する、IgG クラスの完全ヒト抗体であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 1

94、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体を提供する。好ましくは、該完全ヒト抗体は、H鎖とL鎖の両方を有し、配列番号1/配列番号2（本明細書中でE6と称する）、配列番号3/配列番号4（本明細書中でE7と称する）、配列番号5/配列番号6（本明細書中でE9と称する）、配列番号7/配列番号8（本明細書中でE11と称する）、配列番号9/配列番号10（本明細書中でF1と称する）、配列番号11/配列番号12（本明細書中でF4と称する）、配列番号13/配列番号14（本明細書中でF7と称する）、配列番号15/配列番号16（本明細書中でF8と称する）、配列番号17/配列番号18（本明細書中でF11と称する）、配列番号19/配列番号20（本明細書中でG4と称する）、配列番号21/配列番号22（本明細書中でG9と称する）、配列番号23/配列番号24（本明細書中でG11と称する）、配列番号25/配列番号26（本明細書中でG12と称する）、配列番号27/配列番号28（本明細書中でH1と称する）、配列番号29/配列番号30（本明細書中でH3と称する）、配列番号31/配列番号32（本明細書中でH4と称する）、配列番号33/配列番号34（本明細書中でH5と称する）、配列番号35/配列番号36（本明細書中でH6と称する）、配列番号37/配列番号38（本明細書中でH10と称する）、配列番号39/配列番号40（本明細書中でH12と称する）、配列番号41/配列番号42（本明細書中でPDL-D2と称する）、配列番号43/配列番号44（本明細書中でPDL-D11と称する）、配列番号45/配列番号46（本明細書中でPDL-H1と称する）、配列番号47/配列番号48（本明細書中でRB4と称する）、配列番号49/配列番号50（本明細書中でRB11と称する）、配列番号51/配列番号52（本明細書中でRC5と称する）、配列番号53/配列番号54（本明細書中でRF5と称する）、配列番号55/配列番号56（本明細書中でRG9と称する）、配列番号57/配列番号58（本明細書中でRD1と称する）、配列番号59/配列番号60（本明細書中でRF11と称する）、配列番号61/配列番号62（本明細書中でRH11と称する）、配列番号63/配列番号64（本明細書中でRD9と称する）、配列番号65/配列番号66（本明細書中でRE10と称する）、配列番号67/配列番号68（本明細書中でRA3と称する）、配列番号69/配列番号70（本明細書中でRG1と称する）、配列番号71/配列番号72（本明細書中でRB1と称する）、配列番号73/配列番号74（本明細書中でRG7と称する）、配列番号75/配列番号76（本明細書中でRA6と称する）、配列番号77/配列番号78（本明細書中でRA8と称する）、配列番号79/配列番号80（本明細書中でRA9と称する）、配列番号81/配列番号82（本明細書中でRB5と称する）、配列番号83/配列番号84（本明細書中でRB8と称する）、配列番号85/配列番号86（本明細書中でRC8と称する）、配列番号87/配列番号88（本明細書中でRC10と称する）、配列番号89/配列番号90（本明細書中でRD2と称する）、配列番号91/配列番号92（本明細書中でRE8と称する）、配列番号93/配列番号94（本明細書中でRE9と称する）、配列番号95/配列番号96（本明細書中でRG12と称する）、配列番号97/配列番号98（本明細書中でRSA1と称する）、配列番号99/配列番号100（本明細書中でR2A7と称する）、配列番号101/配列番号102（本明細書中でR2B12と称する）、配列番号103/配列番号104（本明細書中でR2C9と称する）、配列番号105/配列番号106（本明細書中でR2D5と称する）、配列番号107/配列番号108（本明細書中でR2D7と称する）、配列番号109/配列番号110（本明細書中でR2F4と称する）、配列番号111/配列番号112（本明細書中でR2A10と称する）、配列番号113/配列番号114（本明細書中でR2E2と称する）、配列番号115/配列番号116（本明細書中でR3B8と称する）、配列番号117/配列番号118（本明細書中でR3C3と称する）、配列番号119/配列番号120（本明細書中でR3E9

と称する)、配列番号121/配列番号122 (本明細書中でR3E10と称する)、配列番号123/配列番号124 (本明細書中でR3F7と称する)、配列番号125/配列番号126 (本明細書中でR3F10と称する)、配列番号127/配列番号128 (本明細書中でR4B10と称する)、配列番号129/配列番号130 (本明細書中でR4H1と称する)、配列番号131/配列番号132 (本明細書中でR4A11と称する)、配列番号133/配列番号134 (本明細書中でR3D2と称する)、配列番号135/配列番号136 (本明細書中でR5B8と称する)、配列番号137/配列番号138 (本明細書中でSH1A1Qと称する)、配列番号139/配列番号140 (本明細書中でSH1B7B(K)と称する)、配列番号141/配列番号142 (本明細書中でSH1C1と称する)、配列番号143/配列番号144 (本明細書中でSH1C8と称する)、配列番号145
10 /配列番号146 (本明細書中でSH1E10と称する)、配列番号147/配列番号148 (本明細書中でSH1E2と称する)、配列番号149/配列番号150 (本明細書中でSH1A9と称する)、配列番号151/配列番号152 (本明細書中でSH1B11と称する)、配列番号153/配列番号154 (本明細書中でSH1E4と称する)、配列番号155/配列番号156 (本明細書中でSH1B3と称する)、配列番号157/配列番号158 (本明細書中でSH1D1と称する)、配列番号159/配列番号160 (本明細書中でSH1D2と称する)、配列番号161/配列番号162 (本明細書中でSH1D12と称する)、配列番号163/配列番号164 (本明細書中でSH1E1と称する)、配列番号165/配列番号166 (本明細書中でSH1G9と称する)、配列番号167/配列番号168 (本明細書中でSH1A11と称する)、配列番号169/配列番号170 (本
20 明細書中でSH1C2と称する)、配列番号171/配列番号172 (本明細書中でSH1G8と称する)、配列番号173/配列番号174 (本明細書中でSH1H2と称する)、配列番号175/配列番号176 (本明細書中でSH1B10と称する)、配列番号177/配列番号178 (本明細書中でSH1B7A(L)と称する)、配列番号179/配列番号180 (本明細書中でSH1E6と称する)、配列番号181/配列番号182 (本明細書中でSH1C11と称する)、配列番号183/配列番号184 (本明細書中でSH1A2と称する)、配列番号185/配列番号186 (本明細書中でSH1B1と称する)、配列番号187/配列番号188 (本明細書中でR6B2と称する)、配列番号189/配列番号190 (本明細書中でR6B7と称する)、配列番号191/配列番号192 (本明細書中でR6B11と称する)、配列番号193/配列番号194 (本明細書中でR6D1と称
30 する)、配列番号195/配列番号196 (本明細書中でR6C8と称する)、配列番号197/配列番号198 (本明細書中でR9G8と称する)、配列番号199/配列番号200 (本明細書中でR7D1と称する)、配列番号201/配列番号202 (本明細書中でR7D2と称する)、配列番号203/配列番号204 (本明細書中でR7E7と称する)、配列番号205/配列番号206 (本明細書中でR7F2と称する)、配列番号207/配列番号208 (本明細書中でR7F7と称する)、配列番号209/配列番号210 (本明細書中でR9H2と称する)、配列番号211/配列番号212 (本明細書中でR9H6と称する)、配列番号213/配列番号214 (本明細書中でH6B1Lと称する)、配列番号215/配列番号216 (本明細書中でH6A1と称する)、配列番号217/配列番号218 (本明細書中でH6B1と称する)、配列番号219/配列番号220 (本明細書中
40 でH6B2と称する)、配列番号221/配列番号222 (本明細書中でH19Cと称する)、配列番号223/配列番号224 (本明細書中でH110Dと称する)、配列番号225/配列番号226 (本明細書中でH11Fと称する)、配列番号227/配列番号228 (本明細書中でH1C1と称する)、配列番号229/配列番号230 (本明細書中でGPG1A2と称する)、配列番号231/配列番号232 (本明細書中でGPGG8と称する)、配列番号233/配列番号234 (本明細書中でGPGG10と称する)、配列番号235/配列番号236 (本明細書中でGPGH7と称する)、配列番号237/配列番号238 (本明細書中でGPGH10と称する)、配列番号239/配列番号240 (本明細書中でGPGH11と称する)、配列番号241/配列番号242 (本明細書中でGPGH10Pと称する)およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域の配
50

【 0 0 0 7 】

20

50

34、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有する、Fab完全ヒト抗体断片を提供する。好ましくは、該完全ヒト抗体Fab断片は、H鎖可変領域とL鎖可変領域の両方を有し、該抗体は、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号51/配列番号52、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号67/配列番号68、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号97/配列番号98、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番号241/配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する。

【0008】

本発明は、H鎖由来の可変領域およびL鎖由来の可変領域ならびに、H鎖とL鎖の可変領域をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239、配列番号241およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域配列を有し、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組

み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有する、一本鎖ヒト抗体を提供する。好ましくは、該完全ヒト一本鎖抗体は、H鎖可変領域とL鎖可変領域の両方を有し、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号51/配列番号52、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号67/配列番号68、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号97/配列番号98、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番号241/配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する。
【0009】

本発明はさらに、有効量の抗PD-L1ポリペプチドを投与することを含む、広範囲の

0

20

30

40

50

該 F a b 完全ヒト抗体断片は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 2

04、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有し；

該一本鎖ヒト抗体は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239、配列番号241およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域配列を有し、

配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有し、

10

20

30

40

50

04、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変領域配列を有する。

【0010】

好ましくは、該完全ヒト抗体は、H鎖とL鎖の両方を有し、配列番号1/配列番号2 (本明細書中でE6と称する)、配列番号3/配列番号4 (本明細書中でE7と称する)、配列番号5/配列番号6 (本明細書中でE9と称する)、配列番号7/配列番号8 (本明細書中でE11と称する)、配列番号9/配列番号10 (本明細書中でF1と称する)、配列番号11/配列番号12 (本明細書中でF4と称する)、配列番号13/配列番号14 (本明細書中でF7と称する)、配列番号15/配列番号16 (本明細書中でF8と称する)、配列番号17/配列番号18 (本明細書中でF11と称する)、配列番号19/配列番号20 (本明細書中でG4と称する)、配列番号21/配列番号22 (本明細書中でG9と称する)、配列番号23/配列番号24 (本明細書中でG11と称する)、配列番号25/配列番号26 (本明細書中でG12と称する)、配列番号27/配列番号28 (本明細書中でH1と称する)、配列番号29/配列番号30 (本明細書中でH3と称する)、配列番号31/配列番号32 (本明細書中でH4と称する)、配列番号33/配列番号34 (本明細書中でH5と称する)、配列番号35/配列番号36 (本明細書中でH6と称する)、配列番号37/配列番号38 (本明細書中でH10と称する)、配列番号39/配列番号40 (本明細書中でH12と称する)、配列番号41/配列番号42 (本明細書中でPDL-D2と称する)、配列番号43/配列番号44 (本明細書中でPDL-D11と称する)、配列番号45/配列番号46 (本明細書中でPDL-H1と称する)、配列番号47/配列番号48 (本明細書中でRB4と称する)、配列番号49/配列番号50 (本明細書中でRB11と称する)、配列番号51/配列番号52 (本明細書中でRC5と称する)、配列番号53/配列番号54 (本明細書中でRF5と称する)、配列番号55/配列番号56 (本明細書中でRG9と称する)、配列番号57/配列番号58 (本明細書中でRD1と称する)、配列番号59/配列番号60 (本明細書中でRF11と称する)、配列番号61/配列番号62 (本明細書中でRH11と称する)、配列番号63/配列番号64 (本明細書中でRD9と称する)、配列番号65/配列番号66 (本明細書中でRE10と称する)、配列番号67/配列番号68 (本明細書中でRA3と称する)、配列番号69/配列番号70 (本明細書中でRG1と称する)、配列番号71/配列番号72 (本明細書中でRB1と称する)、配列番号73/配列番号74 (本明細書中でRG7と称する)、配列番号75/配列番号76 (本明細書中でRA6と称する)、配列番号77/配列番号78 (本明細書中でRA8と称する)、配列番号79/配列番号80 (本明細書中でRA9と称する)、配列番号81/配列番号82 (本明細書中でRB5と称する)、配列番号83/配列番号84 (本明細書中でRB8と称する)、配列番号85/配列番号86 (本明細書中でRC8と称する)、配列番号87/配列番号88 (本明細書中でRC10と称する)、配列番号89/配列番号90 (本明細書中でRD2と称する)、配列番号91/配列番号92 (本明細書中でRE8と称する)、配列番号93/配列番号94 (本明細書中でRE9と称する)、配列番号95/配列番号96 (本明細書中でRG12と称する)、配列番号97/配列番号98 (本明細書中でRSA1と称する)、配列番号99/配列番号100 (本明細書中でR2A7と称する)、配列番号101/配列番号102 (本明細書中でR2B12と称する)、配列番号103/配列番号104 (本明細書中でR2C9と称する)、配列番号105/配列番号106 (本明細書中でR2D5と称する)、配列番号107/配列番号108 (本明細書中でR2D7と称する)、配列番号109/配列番号110 (本明細書中でR2F4と称する)、配列番号111/配列番号112 (本明細書中でR2A10と称する)、配列番号113/配列番号114 (本明細書中でR2E2と称する)、配列番号115/配列番号116 (本明細書中でR3B8と称する)、配列番号117/配列番号118 (本明細書中でR3C3と称する)、配列番号1

10

20

30

40

50

19/配列番号120 (本明細書中でR3E9と称する)、配列番号121/配列番号122 (本明細書中でR3E10と称する)、配列番号123/配列番号124 (本明細書中でR3F7と称する)、配列番号125/配列番号126 (本明細書中でR3F10と称する)、配列番号127/配列番号128 (本明細書中でR4B10と称する)、配列番号129/配列番号130 (本明細書中でR4H1と称する)、配列番号131/配列番号132 (本明細書中でR4A11と称する)、配列番号133/配列番号134 (本明細書中でR3D2と称する)、配列番号135/配列番号136 (本明細書中でR5B8と称する)、配列番号137/配列番号138 (本明細書中でSH1A1Qと称する)、配列番号139/配列番号140 (本明細書中でSH1B7B(K)と称する)、配列番号141/配列番号142 (本明細書中でSH1C1と称する)、配列番号143/配列番号144 (本明細書中でSH1C8と称する)、配列番号145/配列番号146 (本明細書中でSH1E10と称する)、配列番号147/配列番号148 (本明細書中でSH1E2と称する)、配列番号149/配列番号150 (本明細書中でSH1A9と称する)、配列番号151/配列番号152 (本明細書中でSH1B11と称する)、配列番号153/配列番号154 (本明細書中でSH1E4と称する)、配列番号155/配列番号156 (本明細書中でSH1B3と称する)、配列番号157/配列番号158 (本明細書中でSH1D1と称する)、配列番号159/配列番号160 (本明細書中でSH1D2と称する)、配列番号161/配列番号162 (本明細書中でSH1D12と称する)、配列番号163/配列番号164 (本明細書中でSH1E1と称する)、配列番号165/配列番号166 (本明細書中でSH1G9と称する)、配列番号167/配列番号168 (本明細書中でSH1A11と称する)、配列番号169/配列番号170 (本明細書中でSH1C2と称する)、配列番号171/配列番号172 (本明細書中でSH1G8と称する)、配列番号173/配列番号174 (本明細書中でSH1H2と称する)、配列番号175/配列番号176 (本明細書中でSH1B10と称する)、配列番号177/配列番号178 (本明細書中でSH1B7A(L)と称する)、配列番号179/配列番号180 (本明細書中でSH1E6と称する)、配列番号181/配列番号182 (本明細書中でSH1C11と称する)、配列番号183/配列番号184 (本明細書中でSH1A2と称する)、配列番号185/配列番号186 (本明細書中でSH1B1と称する)、配列番号187/配列番号188 (本明細書中でR6B2と称する)、配列番号189/配列番号190 (本明細書中でR6B7と称する)、配列番号191/配列番号192 (本明細書中でR6B11と称する)、配列番号193/配列番号194 (本明細書中でR6D1と称する)、配列番号195/配列番号196 (本明細書中でR6C8と称する)、配列番号197/配列番号198 (本明細書中でR9G8と称する)、配列番号199/配列番号200 (本明細書中でR7D1と称する)、配列番号201/配列番号202 (本明細書中でR7D2と称する)、配列番号203/配列番号204 (本明細書中でR7E7と称する)、配列番号205/配列番号206 (本明細書中でR7F2と称する)、配列番号207/配列番号208 (本明細書中でR7F7と称する)、配列番号209/配列番号210 (本明細書中でR9H2と称する)、配列番号211/配列番号212 (本明細書中でR9H6と称する)、配列番号213/配列番号214 (本明細書中でH6B1Lと称する)、配列番号215/配列番号216 (本明細書中でH6A1と称する)、配列番号217/配列番号218 (本明細書中でH6B1と称する)、配列番号219/配列番号220 (本明細書中でH6B2と称する)、配列番号221/配列番号222 (本明細書中でH19Cと称する)、配列番号223/配列番号224 (本明細書中でH110Dと称する)、配列番号225/配列番号226 (本明細書中でH11Fと称する)、配列番号227/配列番号228 (本明細書中でH1C1と称する)、配列番号229/配列番号230 (本明細書中でGPG1A2と称する)、配列番号231/配列番号232 (本明細書中でGPGG8と称する)、配列番号233/配列番号234 (本明細書中でGPGG10と称する)、配列番号235/配列番号236 (本明細書中でGPGH7と称する)、配列番号237/配列番号238 (本明細書中でGPGH10と称する)、配列番号239/配列番号240 (本明細書中でGPGH11と称する)、配列番号241/配列番号242 (本明細書中でGPGH10Pと称する)およびその組み合わせからな

る群から選択されるH鎖／L鎖可変領域配列を有する。好ましくは、該完全ヒト抗体Fab断片は、H鎖可変領域配列とL鎖可変領域配列を有し、該抗体は、配列番号1/配列番号2（本明細書中でE6と称する）、配列番号3/配列番号4（本明細書中でE7と称する）、配列番号5/配列番号6（本明細書中でE9と称する）、配列番号7/配列番号8（本明細書中でE11と称する）、配列番号9/配列番号10（本明細書中でF1と称する）、配列番号11/配列番号12（本明細書中でF4と称する）、配列番号13/配列番号14（本明細書中でF7と称する）、配列番号15/配列番号16（本明細書中でF8と称する）、配列番号17/配列番号18（本明細書中でF11と称する）、配列番号19/配列番号20（本明細書中でG4と称する）、配列番号21/配列番号22（本明細書中でG9と称する）、配列番号23/配列番号24（本明細書中でG11と称する）、配列番号25/配列番号26（本明細書中でG12と称する）、配列番号27/配列番号28（本明細書中でH1と称する）、配列番号29/配列番号30（本明細書中でH3と称する）、配列番号31/配列番号32（本明細書中でH4と称する）、配列番号33/配列番号34（本明細書中でH5と称する）、配列番号35/配列番号36（本明細書中でH6と称する）、配列番号37/配列番号38（本明細書中でH10と称する）、配列番号39/配列番号40（本明細書中でH12と称する）、配列番号41/配列番号42（本明細書中でPDL-D2と称する）、配列番号43/配列番号44（本明細書中でPDL-D11と称する）、配列番号45/配列番号46（本明細書中でPDL-H1と称する）、配列番号47/配列番号48（本明細書中でRB4と称する）、配列番号49/配列番号50（本明細書中でRB11と称する）、配列番号51/配列番号52（本明細書中でRC5と称する）、配列番号53/配列番号54（本明細書中でRF5と称する）、配列番号55/配列番号56（本明細書中でRG9と称する）、配列番号57/配列番号58（本明細書中でRD1と称する）、配列番号59/配列番号60（本明細書中でRF11と称する）、配列番号61/配列番号62（本明細書中でRH11と称する）、配列番号63/配列番号64（本明細書中でRD9と称する）、配列番号65/配列番号66（本明細書中でRE10と称する）、配列番号67/配列番号68（本明細書中でRA3と称する）、配列番号69/配列番号70（本明細書中でRG1と称する）、配列番号71/配列番号72（本明細書中でRB1と称する）、配列番号73/配列番号74（本明細書中でRG7と称する）、配列番号75/配列番号76（本明細書中でRA6と称する）、配列番号77/配列番号78（本明細書中でRA8と称する）、配列番号79/配列番号80（本明細書中でRA9と称する）、配列番号81/配列番号82（本明細書中でRB5と称する）、配列番号83/配列番号84（本明細書中でRB8と称する）、配列番号85/配列番号86（本明細書中でRC8と称する）、配列番号87/配列番号88（本明細書中でRC10と称する）、配列番号89/配列番号90（本明細書中でRD2と称する）、配列番号91/配列番号92（本明細書中でRE8と称する）、配列番号93/配列番号94（本明細書中でRE9と称する）、配列番号95/配列番号96（本明細書中でRG12と称する）、配列番号97/配列番号98（本明細書中でRSA1と称する）、配列番号99/配列番号100（本明細書中でR2A7と称する）、配列番号101/配列番号102（本明細書中でR2B12と称する）、配列番号103/配列番号104（本明細書中でR2C9と称する）、配列番号105/配列番号106（本明細書中でR2D5と称する）、配列番号107/配列番号108（本明細書中でR2D7と称する）、配列番号109/配列番号110（本明細書中でR2F4と称する）、配列番号111/配列番号112（本明細書中でR2A10と称する）、配列番号113/配列番号114（本明細書中でR2E2と称する）、配列番号115/配列番号116（本明細書中でR3B8と称する）、配列番号117/配列番号118（本明細書中でR3C3と称する）、配列番号119/配列番号120（本明細書中でR3E9と称する）、配列番号121/配列番号122（本明細書中でR3E10と称する）、配列番号123/配列番号124（本明細書中でR3F7と称する）、配列番号125/配列番号126（本明細書中でR3F10と称する）、配列番号127/配列番号128（本明細書中でR4B10と称する）、配列番号129/配列番号130（本明細書中でR4H1と称する）、配列番号131/配列番号132（本明細書中でR4A11と称する）、配列番号133/配列番号134（本明細書

中でR 3 D 2と称する)、配列番号1 3 5/配列番号1 3 6 (本明細書中でR 5 B 8と称する)、配列番号1 3 7/配列番号1 3 8 (本明細書中でS H 1 A 1 Qと称する)、配列番号1 3 9/配列番号1 4 0 (本明細書中で S H 1 B 7 B (K)と称する)、配列番号1 4 1/配列番号1 4 2 (本明細書中でS H 1 C 1と称する)、配列番号1 4 3/配列番号1 4 4 (本明細書中でS H 1 C 8と称する)、配列番号1 4 5/配列番号1 4 6 (本明細書中でS H 1 E 1 0と称する)、配列番号1 4 7/配列番号1 4 8 (本明細書中でS H 1 E 2と称する)、配列番号1 4 9/配列番号1 5 0 (本明細書中でS H 1 A 9と称する)、配列番号1 5 1/配列番号1 5 2 (本明細書中でS H 1 B 1 1と称する)、配列番号1 5 3/配列番号1 5 4 (本明細書中でS H 1 E 4と称する)、配列番号1 5 5/配列番号1 5 6 (本明細書中でS H 1 B 3と称する)、配列番号1 5 7/配列番号1 5 8 (本明細書中でS H 1 D 1と称する)、配列番号1 5 9/配列番号1 6 0 (本明細書中でS H 1 D 2と称する)、配列番号1 6 1/配列番号1 6 2 (本明細書中でS H 1 D 1 2と称する)、配列番号1 6 3/配列番号1 6 4 (本明細書中でS H 1 E 1と称する)、配列番号1 6 5/配列番号1 6 6 (本明細書中でS H 1 G 9と称する)、配列番号1 6 7/配列番号1 6 8 (本明細書中でS H 1 A 1 1と称する)、配列番号1 6 9/配列番号1 7 0 (本明細書中でS H 1 C 2と称する)、配列番号1 7 1/配列番号1 7 2 (本明細書中でS H 1 G 8と称する)、配列番号1 7 3/配列番号1 7 4 (本明細書中でS H 1 H 2と称する)、配列番号1 7 5/配列番号1 7 6 (本明細書中でS H 1 B 1 0と称する)、配列番号1 7 7/配列番号1 7 8 (本明細書中で S H 1 B 7 A (L)と称する)、配列番号1 7 9/配列番号1 8 0 (本明細書中でS H 1 E 6と称する)、配列番号1 8 1/配列番号1 8 2 (本明細書中でS H 1 C 1 1と称する)、配列番号1 8 3/配列番号1 8 4 (本明細書中でS H 1 A 2と称する)、配列番号1 8 5/配列番号1 8 6 (本明細書中でS H 1 B 1と称する)、配列番号1 8 7/配列番号1 8 8 (本明細書中でR 6 B 2と称する)、配列番号1 8 9/配列番号1 9 0 (本明細書中でR 6 B 7と称する)、配列番号1 9 1/配列番号1 9 2 (本明細書中でR 6 B 1 1と称する)、配列番号1 9 3/配列番号1 9 4 (本明細書中でR 6 D 1と称する)、配列番号1 9 5/配列番号1 9 6 (本明細書中でR 6 C 8と称する)、配列番号1 9 7/配列番号1 9 8 (本明細書中でR 9 G 8と称する)、配列番号1 9 9/配列番号2 0 0 (本明細書中でR 7 D 1と称する)、配列番号2 0 1/配列番号2 0 2 (本明細書中でR 7 D 2と称する)、配列番号2 0 3/配列番号2 0 4 (本明細書中でR 7 E 7と称する)、配列番号2 0 5/配列番号2 0 6 (本明細書中でR 7 F 2と称する)、配列番号2 0 7/配列番号2 0 8 (本明細書中でR 7 F 7と称する)、配列番号2 0 9/配列番号2 1 0 (本明細書中でR 9 H 2と称する)、配列番号2 1 1/配列番号2 1 2 (本明細書中でR 9 H 6と称する)、配列番号2 1 3/配列番号2 1 4 (本明細書中でH 6 B 1 Lと称する)、配列番号2 1 5/配列番号2 1 6 (本明細書中でH 6 A 1と称する)、配列番号2 1 7/配列番号2 1 8 (本明細書中でH 6 B 1と称する)、配列番号2 1 9/配列番号2 2 0 (本明細書中でH 6 B 2と称する)、配列番号2 2 1/配列番号2 2 2 (本明細書中でH 1 9 Cと称する)、配列番号2 2 3/配列番号2 2 4 (本明細書中でH 1 1 0 Dと称する)、配列番号2 2 5/配列番号2 2 6 (本明細書中でH 1 1 Fと称する)、配列番号2 2 7/配列番号2 2 8 (本明細書中でH 1 C 1と称する)、配列番号2 2 9/配列番号2 3 0 (本明細書中でG P G 1 A 2と称する)、配列番号2 3 1/配列番号2 3 2 (本明細書中でG P G G 8と称する)、配列番号2 3 3/配列番号2 3 4 (本明細書中でG P G G 1 0と称する)、配列番号2 3 5/配列番号2 3 6 (本明細書中でG P G H 7と称する)、配列番号2 3 7/配列番号2 3 8 (本明細書中でG P G H 1 0と称する)、配列番号2 3 9/配列番号2 4 0 (本明細書中でG P G H 1 1と称する)、配列番号2 4 1/配列番号2 4 2 (本明細書中でG P G H 1 0 Pと称する)およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する。好ましくは、該完全ヒト一本鎖抗体は、H鎖可変領域とL鎖可変領域の両方を有し、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27

/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号51/配列番号52、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号67/配列番号68、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号97/配列番号98、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番号241/配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する。

【0011】

好ましくは、処置する広範囲の哺乳類のがんは、卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来CNS腫瘍、単球性白血病、B細胞由来白血病、T細胞由来白血病、B細胞由来リンパ腫、T細胞由来リンパ腫、肥満細胞由来腫瘍およびその組み合わせからなる群から選択される。好ましくは、自己免疫疾患または炎症性疾患は、腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】抗PD-L1抗体H6およびH10の、ヒトリンパ球に発現するヒトPD-L1への結合および100 pMの範囲におけるEC₅₀の決定を示す。

【図2】FACS Aria解析による、本明細書に記載する抗PD-L1抗体のヒトリンパ球に対する結合を示す。

【図3】本明細書に記載する抗PD-L1抗体H1、H6およびH10がリンパ球増殖を阻害することを示す。

【図4】本明細書に記載する抗PD-L1抗体H10がNK細胞増殖を阻害することを示す。

【図5】本明細書に記載する抗PD-L1抗体H6およびH10が、細胞活性化を亢進することならびに応答性のリンパ球細胞集団がNK細胞であることを示す。

【図6】抗PD-L1抗体H6およびH10の、多発性硬化症(MS)マウスモデルにおける疾患の進行に対する影響を示す。

【図7】EC50細胞結合フローサイトメトリー実験の結果を示し、抗PD-L1抗体G12が、全長のPD-L1を遺伝子導入したCHO細胞の表面に、濃度依存的に結合することを示す。

【図8】EC50細胞結合フローサイトメトリー実験の結果を示し、抗PD-L1抗体G12が、細胞のPD-L1レベルが上昇するようにIFN- γ を用いて誘導したES-2卵巣がん細胞の表面に濃度依存的に結合することを示す。

【図9】組み換えヒトPD-1とCHO細胞の表面に発現するPD-L1の間の相互作用の、抗PD-L1抗体による遮断についてのIC50データを示す。

【図10】リンパ球エフェクター細胞中のリンパ球活性に対する抗体の影響を評価するための混合リンパ球反応(MLR)を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、IL-2分泌を測定した。本明細書に記載する抗体G12抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5および12A4(Bristol-Myers/Medarex)(米国特許出願第2009/0055944号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

【図11】本明細書に列挙する抗PD-L1抗体によるPD-L1/PD-1経路の遮断による、リンパ球エフェクター細胞に対する影響を評価するための混合リンパ球反応(MLR)を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、IFN- γ 分泌を測定した。本明細書に記載する抗体G12を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5(Bristol-Myers/Medarex)(米国特許出願第2009/0055944号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

【図12】リンパ球エフェクター細胞における、抗PD-L1抗体によるリンパ球活性化に対する、該抗体の影響を評価するための混合リンパ球反応(MLR)を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、T細胞活性化を測定した。本明細書に記載する抗体G12抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5および12A4(Bristol-Myers/Medarex)(米国特許出願第2009/0055944号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

【図13】リンパ球エフェクター細胞における、抗PD-L1抗体によるリンパ球活性化に対する、該抗体の影響を評価するための混合リンパ球反応(MLR)を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、T細胞活性化を測定した。本明細書に記載する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex)およびYW243.55S70(Roche/Genentech)(米国特許出願第2009/0055944号および第2010/0203056号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

10

20

30

40

50

【図14】リンパ球エフェクター細胞中のリンパ球活性に対する抗体の影響を評価するための混合リンパ球反応 (MLR) を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、IL-2分泌を測定した。本明細書に記載する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5 (Bristol-Myers-Squibb/Medarex) およびYW243.55S70 (Roche/Genentech) (米国特許出願第2009/0055944号および第2010/0203056号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される) と比較した。

【図15】本明細書に列挙する抗PD-L1抗体によるPD-L1/PD-1経路の遮断による、リンパ球エフェクター細胞に対する影響を示すための混合リンパ球反応 (MLR) を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、IFN- γ 分泌を測定した。本明細書に記載する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5 (Bristol-Myers-Squibb/Medarex) およびYW243.55S70 (Roche/Genentech) (米国特許出願第2009/0055944号および米国特許出願第2010/0203056号、これらの文献の内容は引用により本明細書中に包含される) と比較した。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、PD-L1エピトープに 10^{-6} M以下の結合親和性で結合する、IgGクラスの完全ヒト抗体であって、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239、配列番号241およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域を有し、

配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配

10

20

30

40

50

0
20
40
60

8 (R 2 D 7 と称する)、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0 (R 2 F 4 と称する)、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2 (R 2 A 1 0 と称する)、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4 (で R 2 E 2 と称する)、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6 (R 3 B 8 と称する)、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8 (R 3 C 3 と称する)、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0 (R 3 E 9 と称する)、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2 (R 3 E 1 0 と称する)、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4 (R 3 F 7 と称する)、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6 (R 3 F 1 0 と称する)、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8 (R 4 B 1 0 と称する)、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0 (R 4 H 1 と称する)、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2 (R 4 A 1 1 と称する)、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4 (R 3 D 2 と称する)、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6 (R 5 B 8 と称する)、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8 (S H 1 A 1 Q と称する)、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0 (S H 1 B 7 B (K) と称する)、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2 (S H 1 C 1 と称する)、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4 (S H 1 C 8 と称する)、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6 (S H 1 E 1 0 と称する)、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8 (S H 1 E 2 と称する)、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0 (S H 1 A 9 と称する)、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2 (S H 1 B 1 1 と称する)、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4 (S H 1 E 4 と称する)、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6 (S H 1 B 3 と称する)、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8 (S H 1 D 1 と称する)、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0 (S H 1 D 2 と称する)、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2 (S H 1 D 1 2 と称する)、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4 (S H 1 E 1 と称する)、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6 (S H 1 G 9 と称する)、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8 (S H 1 A 1 1 と称する)、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0 (S H 1 C 2 と称する)、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2 (S H 1 G 8 と称する)、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4 (S H 1 H 2 と称する)、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6 (S H 1 B 1 0 と称する)、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8 (S H 1 B 7 A (L) と称する)、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0 (S H 1 E 6 と称する)、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2 (S H 1 C 1 1 と称する)、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4 (S H 1 A 2 と称する)、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6 (S H 1 B 1 と称する)、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8 (R 6 B 2 と称する)、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0 (R 6 B 7 と称する)、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2 (R 6 B 1 1 と称する)、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4 (R 6 D 1 と称する)、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6 (R 6 C 8 と称する)、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8 (R 9 G 8 と称する)、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0 (R 7 D 1 と称する)、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2 (R 7 D 2 と称する)、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4 (R 7 E 7 と称する)、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6 (R 7 F 2 と称する)、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8 (R 7 F 7 と称する)、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0 (R 9 H 2 と称する)、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2 (R 9 H 6 と称する)、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4 (H 6 B 1 L と称する)、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6 (H 6 A 1 と称する)、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8 (H 6 B 1 と称する)、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0 (H 6 B 2 と称する)、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2 (H 1 9 C と称する)、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4 (H 1 1 0 D と称する)、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6 (H 1 1 F と称する)、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8 (H 1 C 1 と称する)、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0 (G P G 1 A 2 と称する)、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2 (G P G G 8 と称する)、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4 (G P G G 1 0 と称する)、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6 (G P G H 7 と称する)、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8 (G P G H 1 0 と称する)、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0 (G P G H 1 1 と称する)、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 (G P G H 1 0 P と称する) およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する。

【0014】

本発明は、H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域を有する F a b 完全ヒト抗体断片であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配

列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変領域配列を有する、F a b 完全ヒト抗体断片を提供する。好ましくは、該完全ヒト抗体 F a b 断片は、H 鎖可変領域と L 鎖可変領域配列の両方を有し、該抗体は、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、

配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号 9 7 / 配列番号 9 8、配列番号 9 9 / 配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 / 配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3 / 配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5 / 配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7 / 配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する。

【0015】

本発明は、H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域および H 鎖と L 鎖の可変領域をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5

10

20

30

40

50

、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変領域配列を有する、一本鎖ヒト抗体を提供する。好ましくは、該完全ヒト一本鎖抗体は、H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有し、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、

配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する。
【0016】

本発明はさらに、有効量の抗 PD-L1 ポリペプチドを投与することを含む、広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法を提供し、ここで、該抗 PD-L1 ポリペプチドは、少なくとも 10^{-6} M の結合親和性で PD-L1 エピトープに結合する IgG クラスの完全ヒト抗体、H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域を有する Fab 完全ヒト抗体断片、H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域および H 鎖と L 鎖の可変領域をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体およびその組み合わせか

らなる群から選択され;

該完全ヒト抗体は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239、配列番号241およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域を有し、

配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一のL鎖可変領域

10

20

30

40

50

配列を有し；

該 F a b 完全ヒト抗体断片は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変

10

20

30

40

50

領域配列を有し；

該一本鎖ヒト抗体は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239、配列番号241およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるH鎖可変領域配列を有し、

配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240、配列番号242およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるL鎖可変

領域配列を有する。

【0017】

好ましくは、該完全ヒト抗体は、H鎖とL鎖の両方を有し、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号51/配列番号52、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号67/配列番号68、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号97/配列番号98、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号147/配列番号148、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号213/配列番号214、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240、配列番号241/配列番号242、およびその組み合わせからなる群から選択されるH鎖/L鎖可変領域配列を有する。好ましくは、該完全ヒト抗体Fab断片は、H鎖可変領域とL鎖可変領域の両方を有し、該抗体は、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番

号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64 10、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する。好ましくは、該完全ヒト一本鎖抗体は、H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有し、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、 40 50

配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する。

【0018】

好ましくは、処置する広範囲の哺乳類のがんは、卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来 CNS 腫瘍、単球性白血病、B 細胞由来白血病、T 細胞由来白血病、B 細胞由来リンパ腫、T 細胞由来リンパ腫、肥満細胞由来腫瘍およびその組み合わせからなる群から選択される。好ましくは、自己免疫疾患または炎症性疾患は、腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

【0019】

「抗原結合蛋白質」は、抗原結合部位および、場合によっては、抗原結合蛋白質の抗原への結合を促進する構造を抗原結合部位が取ることを可能にする足場もしくはフレームワーク部位を含む、蛋白質である。抗原結合蛋白質の例としては、抗体、抗体断片（例えば抗体の抗原結合部位）、抗体の誘導体および抗体の類似体が挙げられる。抗原結合蛋白質は、例えば、代替の蛋白質足場または、移植CDRもしくはCDR誘導体を含む人工足場を含んでいてもよい。かかる足場としては、例えば、該抗原結合蛋白質の3次元構造を安定させるために導入した変異を含む、抗体由来の足場ならびに、例えば生体適合性のポリマーを含む全体的に合成の足場が挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば、Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654を参照のこと。さらに、ペプチド抗体模倣物（「PAM」）ならびにフィブロネクチン成分を用いた抗体模倣物に基づく足場を、足場として用いてもよい。

10

【0020】

抗原結合蛋白質は、例えば、天然起源の免疫グロブリン構造を有していてもよい。「免疫グロブリン」は、4量体分子である。天然起源の免疫グロブリンにおいて、各4量体は、それぞれ1本の「L」鎖（約25kDa）と「H」鎖（約50～70kDa）を有する、同一の2対のポリペプチド鎖からなる。各鎖のN末端部位は、主に抗原認識の原因となる約100～110またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のC末端部位は、主にエフェクターの機能の原因となる定常領域を規定する。ヒトのL鎖は、 κ または λ L鎖に分類される。H鎖は、 μ 、 δ 、 γ 、 α または ϵ に分類され、それぞれ、抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEと規定する。L鎖およびH鎖において、可変領域と定常領域は、約12もしくはそれ以上のアミノ酸からなる「J領域」により連結しており、H鎖はまた、約10もしくはそれ以上のアミノ酸の「D領域」も含む。一般的なことについては、*Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照のこと。インタクトな免疫グロブリンが2つの結合部位を持つように、各L鎖/H鎖対の可変領域は抗体結合部位を形成する。

20

【0021】

天然起源の免疫グロブリン鎖の可変領域は、相補性決定領域すなわちCDRとも呼ばれる3つの超可変領域により連結した、比較的保存された、同じ一般的な構造のフレームワーク領域（FR）を示す。L鎖およびH鎖はともに、N末からC末の方向に、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4領域を含む。各ドメインへのアミノ酸の割当は、Kabat et al. (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.sup.th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991)の定義にしたがう。免疫グロブリン鎖のアミノ酸についての他の番号付け系としては、IMGT.RTM. (International ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.* 29:185-203; 2005)およびAHO (Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-670; 2001)が挙げられる。

30

【0022】

抗体は、血清または血漿のような、種々の抗原特異性を有する免疫グロブリンを含む供給源から入手し得る。該抗体を親和性精製に付した場合、特定の抗原特異性に富むようにすることができる。かかる抗体の富化生成物は、通常、特定の抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体が約10%よりも少ない状態から作製される。これらの生成物に対して親和性精製を複数回行うことで、該抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体の割合を上昇させることができる。このように作製した抗体は、しばしば、「単一特異性」と称される。単一特異性抗体生成物は、特定の抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体の割合が、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%または99.9%であってよい。

40

【0023】

「抗体」は、特にことわらない限り、インタクトな免疫グロブリンまたは、特定の結合

50

についてインタクトな抗体と競合する、その抗原結合部位を指す。抗原結合部位は、組み換えDNA技術またはインタクトな抗体の酵素的もしくは化学的切断により作製し得る。抗原結合部位としては、とりわけ、F a b、F a b'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体 (dAb) および相補性決定領域(CDR) 断片、一本鎖抗体(scFv)、キメラ抗体、二特異性抗体、三特異性抗体、四特異性抗体および特定の抗原をポリペプチドに結合させるのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部を含むポリペプチドが挙げられる。

【0024】

F a b断片は、V_L、V_H、C_LおよびC_{H1} 領域を有する一価の断片であり；F(ab')₂断片は、ヒンジ領域においてジスルフィド結合により連結した2つのF a b断片を有する二価の断片であり；Fd断片は、V_HおよびC_{H1} 領域を有し；Fv断片は、抗体の単一のアームのV_L領域およびV_H領域を有し；dAb断片は、V_H領域、V_L領域または、V_HもしくはV_L領域の抗原結合断片を有する（米国特許第6,846,634号および第6,696,245号、米国特許公開第20/0202512号；第2004/0202995号；第2004/0038291号；第2004/0009507号；第20 03/0039958号およびWard et al., Nature 341:544-546, 1989）。

【0025】

一本鎖抗体(scFv)は、V_L領域およびV_H領域が、リンカー（例えばアミノ酸残基の合成配列）により連結して連続的な蛋白質鎖を形成し、該蛋白質が折り重なり、一価の抗原結合部位を形成できる程度に該リンカーが長い抗体である（例えば、Bird et al., 1988, Science 242:423-26およびHuston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83参照）。二特異性抗体は、2つのポリペプチド鎖を含み、各ポリペプチド鎖が、同一鎖上の2つの領域間で対になるには短すぎるリンカーにより連結しているV_HおよびV_L領域を含むため、各ドメインが他のポリペプチド鎖上の相補的なドメインと対になることができる二価の抗体である（例えば、Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48およびPoljak et al., 1994, Structure 2:1121-23参照）。二特異性抗体の2つのポリペプチド鎖が同一である場合、それらが対になることにより生じる二特異性抗体は、2つの同一の抗原結合部位を有する。異なる配列を有するポリペプチド鎖は、2つの異なる抗原結合部位を有する二特異性抗体の作製に用いることができる。同様に、三特異性抗体および四特異性抗体は、それぞれ3つおよび4つのポリペプチド鎖を含み、3つおよび4つの抗原結合部位を形成する抗体であり、該抗原結合部位は同一であっても異なっているもよい。

【0026】

特定の抗体の相補性決定領域(CDR)およびフレームワーク領域 (FR)は、上述のKabat et al.; Lefranc et al., および／またはHonegger and Pluckthunに記載されている系を用いて同定し得る。1種以上のCDRを共有結合もしくは非共有結合により分子に組み入れて、抗原結合蛋白質としてもよい。抗原結合蛋白質は、大きいポリペプチド鎖の一部としてCDRを取り込んでも、他のポリペプチド鎖にCDRを共有結合させていても、またはCDRを非共有結合により取り込んでいてもよい。該CDRにより、抗原結合蛋白質が、所望の特定抗原に特異的に結合することが可能になる。

【0027】

抗原結合蛋白質は、1つ以上の結合部位を有してよい。結合部位が2つ以上である場合、該結合部位は、互いに同一であっても異なっているもよい。例えば、天然起源のヒト免疫グロブリンは、典型的には2つの同一の結合部位を持ち、「二特異性」または「二機能性」抗体は、2つの異なる結合部位を持つ。

【0028】

「ヒト抗体」という語は、ヒト免疫グロブリン配列由来の変領域および定常領域を1つ以上有する抗体全てを含む。態様の一において、変領域および定常領域は、全てヒト免疫グロブリン配列由来である（完全ヒト抗体）。これらの抗体は、例えば以下に示すような種々の方法で作製されてよく、例えば、ヒトのH鎖および／またはL鎖をコードする遺伝子から得られる抗体を発現するように遺伝的に修飾したマウスを、所望の抗原で免疫化することにより作製することも含まれる。

【0029】

ヒト化抗体は、該ヒト化抗体をヒト対象に投与した場合に、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘発する可能性が低くなるように、および／または誘発する免疫応答の重症度が低くなるようにするための、1つ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加により、非ヒト種由来の抗体配列とは異なる配列を有する。態様の一において、非ヒト種抗体のH鎖および／またはL鎖のフレームワーク領域および定常領域の特定のアミノ酸を変異させてヒト化抗体を作製する。他の態様において、ヒト抗体の定常領域を、非ヒト種の可変領域に融合させる。他の態様において、非ヒト抗体の1つ以上のCDR配列の1つ以上のアミノ酸を変異させて、ヒト対象に投与した場合に、該非ヒト抗体の免疫原性を低下させ、ここで、前述の変異させたアミノ酸残基は、抗体の抗原への免疫特異的な結合にとって重要なものでないか、または、アミノ酸配列の変異が、保存的な変異であるため、該ヒト化抗体の抗原への結合が、非ヒト抗体の抗原への結合よりも有意に低くなることはない。ヒト化抗体の作製方法は、例えば米国特許第6,054,297号；第5,886,152号；および第5,877,293号に記載されている。

10

【0030】

「キメラ抗体」という語は、1つの抗体由来の1つ以上の領域と他の1つ以上の抗体由来の1つ以上の領域とを含む抗体を指す。態様の一において、1つ以上のCDRは、ヒト抗PD-L1抗体由来である。他の態様において、全てのCDRがヒト抗PD-L1抗体由来である。他の態様において、2つ以上のヒト抗PD-L1抗体由来のCDRが、キメラ抗体において混合され、対応している。例えば、キメラ抗体は、第一のヒト抗PAR-2抗体のL鎖由来のCDR1、第二のヒトPD-L1抗体のL鎖由来のCDR2およびCDR3ならびに、第三の抗PD-L1抗体のH鎖由来CDRを含んでいてよい。他の組み合わせも可能である。

20

【0031】

さらに、フレームワーク領域は、同一の抗PD-L1抗体の1つ由来であっても、1つ以上の異なる抗体由来であってもよく、例えばヒト抗体由来であっても、またはヒト化抗体由来であってもよい。キメラ抗体の一例においては、H鎖および／またはL鎖の一部は、特定の種由来の抗体と同一であるか、相同であるかもしくは該抗体由来であるか、または、特定の抗体のクラスまたはサブクラスに属しており、一方、該鎖の残りは、他の種由来の抗体と同一であるか、相同であるかもしくは該抗体由来であるか、または他の抗体のクラスもしくはサブクラスに属している。所望の生物活性(すなわち、PD-L1に対する特異的な結合能)を示す該抗体の断片も含まれる。

30

【0032】

「中和抗体」または「阻害抗体」は、過剰の抗PD-L1抗体が本明細書の実施例に記載のアッセイで、活性化の量を少なくとも約20%低下させる場合、PD-L1の蛋白質分解性の活性化を阻害する抗体である。種々の態様において、該抗原結合蛋白質は、PD-L1の蛋白質分解性の活性化量を少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%および99.9%低下させる。

【0033】

抗体の断片または類似体は、本明細書の記載にしたがって、および当該分野で公知の技術を用いて当業者により容易に製造し得る。断片または類似体のN末端およびC末端は、機能性ドメインの境界の近くであることが好ましい。構造ドメインおよび機能性ドメインは、ヌクレオチドおよび／またはアミノ酸配列データを、公共のもしくは私有の配列データベースと比較することにより特定し得る。コンピューターによる比較方法を用いて、構造および／または機能が知られている他の蛋白質に見られる配列モチーフまたは予測される蛋白質立体構造を特定してもよい。公知の3次元構造に折りたたまれる蛋白質配列を特定する方法が知られている。Bowie et al., 1991, Science 253:164を参照のこと。

40

【0034】

「CDR移植抗体(CDR grafted antibody)」は、特定の種またはアイソタイプの抗体由来の1つ以上のCDRと、同じもしくは異なる種またはアイソタイプの抗体由来のフレー

50

ムワークを含む抗体である。

【0035】

「多重特異性抗体」は、1つ以上の抗原の2つ以上のエピトープを認識する抗体である。この種類の抗体のサブクラスは、同じもしくは異なる抗原の2つの異なるエピトープを認識する、「二重特異性抗体」である。

【0036】

抗原結合蛋白質は、抗原（例えばヒトPD-L1）に1nM以下の解離定数で結合する場合、「特異的に結合」しているとみなされる。

【0037】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」または「抗原結合部位」は、抗原と相互作用し、抗原結合蛋白質の抗原に対する特異性および親和性に寄与するアミノ酸残基（または他の部分）を含む、抗原結合蛋白質の一部である。抗原に特異的に結合する抗体については、ここに、少なくとも1つのCDRドメインの少なくとも一部が含まれる。

【0038】

「エピトープ」は、抗原結合蛋白質（例えば抗体）が結合する、分子の部位である。エピトープは、該分子の非近接部位（例えば、ポリペプチドにおいて、その一次配列では近接していないが、三次構造および四次構造では、抗原結合蛋白質が結合できる程度に互いに近接しているアミノ酸残基）を含んでいてもよい。

【0039】

2つのポリヌクレオチドまたは2つのポリペプチド配列の「パーセント同一性」は、該配列をGAPコンピュータープログラム(GCG Wisconsin Package, version 10.3の一部(Accelrys, San Diego, Calif.))をそのデフォルトのパラメーターで用いて比較することにより決定する。

【0040】

「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」という語は、本明細書を通じて互換可能なように用いられ、DNA分子（例えばcDNAまたはゲノムDNA）、RNA分子（例えばmRNA）、核酸類似体（例えばペプチド核酸および非天然起源のヌクレオチド類似体）を用いて作製したDNAまたはRNA類似体およびその混成体を含む。該核酸分子は、一本鎖であっても二本鎖であってもよい。態様の一において、本発明の核酸分子は、抗体、その断片、誘導體、ムテインまたは変異体をコードする、近位のオープンリーディングフレームを含む。

【0041】

ギャップを導入することなく、1本のポリヌクレオチド中の全てのヌクレオチドが、もう1本のポリヌクレオチドの相補的なヌクレオチドと反対になるように、2本の一本鎖ポリヌクレオチドの配列を逆平行方向に並べることができ、いずれかの配列の5'末端または3'末端に不對ヌクレオチドが生じることがない場合、これらのポリヌクレオチドは互いの「相補体」である。2つのポリヌクレオチドが、適度に厳密な条件下で互いにハイブリダイズすることができる場合、ポリヌクレオチドは、他のポリヌクレオチドと「相補的」である。したがって、ポリヌクレオチドは、他のポリヌクレオチドの相補体ではないが、相補的である場合がある。

【0042】

「ベクター」は、そこに連結した他の核酸を細胞に導入するのに用い得る核酸である。ベクターの1種は、「プラスミド」であり、これは、付加的な核酸セグメントを結合させることができる、直鎖もしくは環状の二本鎖DNA分子を指す。他の種類のベクターとしては、付加的なDNAセグメントをウイルスゲノムに導入することができるウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス）がある。特定のベクターは、それらが導入された宿主細胞中で、自立的に複製を行うことができる（例えば、バクテリアの複製起源を含むバクテリアベクターおよびエピソード哺乳類ベクター）。他のベクター（例えば非エピソード哺乳類ベクター）には、宿主細胞への導入時に、宿主細胞のゲノムに取り込まれ、それにより、宿主ゲノムとともに複製

10

20

30

40

50

されるものがある。「発現ベクター」は、選択したポリヌクレオチドを発現させ得る、ベクターの一種である。

【0043】

調節配列がヌクレオチド配列の発現（例えばレベル、タイミングまたは発現部位）に影響を与える場合、ヌクレオチド配列は、調節配列に「作動可能に連結」している。「調節配列」は、それが作動可能に連結している核酸の発現（例えばレベル、タイミングまたは発現部位）に影響を与える核酸である。調節配列は、例えば、直接的に、または1つ以上の他の分子（例えば、調節配列および／または核酸に結合するポリペプチド）の作用を介して、調節される核酸に影響を及ぼし得る。調節配列の例としては、例えばプロモーター、エンハンサーおよび他の発現調節エレメント（例えばポリアデニル化シグナル）が挙げられる。調節配列のさらなる例は、例えば、Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CalifおよびBaron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06に記載されている。

【0044】

「宿主細胞」は、核酸、例えば本発明の核酸を発現させるのに用い得る細胞である。宿主細胞は、大腸菌 (E. Coli) のような原核生物であっても、または真核生物、例えば単細胞真核生物（例えば酵母または他の真菌）、植物細胞（例えばタバコまたはトマト植物細胞）、動物細胞（例えばヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞または昆虫細胞）またはハイブリドーマであってもよい。宿主細胞の例としては、サルの腎臓細胞であるCOS-7細胞株 (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175)、L細胞、C127細胞、3T3細胞 (ATCC CCL 163)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞またはその誘導体、例えばVeggie CHOおよび血清不含培地で増殖する、関連細胞株 (Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31参照) またはDHFRが欠損しているCHO系統のDX-B11 (Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20参照)、HeLa細胞、BHK (ATCC CRL 10) 細胞株、アフリカミドリザルの腎臓細胞株CV1由来のCV1/EBNA細胞株 (ATCC CCL 70) (McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821参照)、ヒト胎児由来腎臓細胞、例えば293、293 EBNAもしくはMSR 293、ヒト表皮A431細胞、ヒトColo205細胞、他の形質転換霊長類細胞株、正常二倍体細胞、初代培養組織の試験管内培養由来の細胞株、初代人工培養組織、HL-60、U937、HaKまたはJurkat細胞が挙げられる。典型的に、宿主細胞は、ポリペプチドをコードする核酸で形質転換または遺伝子導入し、次にそれを該宿主細胞中で発現させることのできる培養細胞である。「組み換え宿主細胞」という語は、発現させる核酸で形質転換したか、または遺伝子導入した宿主細胞を表すのに用い得る。宿主細胞はまた、核酸を含むが、調節配列を該核酸と作動可能に連結するように該宿主細胞に導入しなければ、所望のレベルでは該核酸を発現しない細胞であってもよい。宿主細胞という語は、特定の対象細胞だけでなく、該細胞の子孫もしくは潜在的な子孫も指すということは理解されている。世代が引き継がれる際に、例えば変異または環境の影響によって特定の変化が起こり得るため、かかる子孫は実際には親細胞と同一ではない可能性もあるが、本明細書で用いる該用語の範囲内に含まれる。

【0045】

好ましくは、処置する哺乳類のがんは、卵巣がん、結腸がん、乳がんまたは肝がん細胞株、骨髄腫、神経芽腫由来CNS腫瘍、単球性白血病、B細胞由来白血病、T細胞由来白血病、B細胞由来リンパ腫、T細胞由来リンパ腫、肥満細胞由来腫瘍およびその組み合わせからなる群から選択される。

【0046】

本発明のポリペプチドは、当該分野で公知の、任意の標準的な方法を用いて作製してよい。一例としては、ポリペプチドは、該ポリペプチドをコードする核酸配列（例えばcDNA）を組み換え発現ベクターに挿入し、発現を促進する条件下にて該DNA配列を発現させることによる、組み換えDNA法により作製する。

【0047】

本明細書に記載する種々のポリペプチドの任意のものをコードする核酸は、化学的に合

10

20

30

40

50

成してもよい。細胞内の発現を上昇させるために、コドン使用頻度を選択してもよい。該コドン使用頻度は、選択する細胞の種類に依存する。大腸菌および他の細菌ならびに哺乳類細胞、植物細胞、酵母細胞および昆虫細胞について、特定化したコドン使用頻度パターンが発達している。例えば: Mayfield et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003 100(2):438-42; Sinclair et al. Protein Expr. Purif. 2002 (1):96-105; Connell N D. Curr. Opin. Biotechnol. 2001 12(5):446-9; Makrides et al. Microbiol. Rev. 1996 60(3):512-38; およびSharp et al. Yeast. 1991 7(7):657-78を参照のこと。

【0048】

核酸操作の一般的な技術は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2 ed., 1989またはF. Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (Green Publishing and Wiley-Interscience: New York, 1987) およびその最新版に記載されており、これらの文献は引用により本明細書中に包含される。ポリペプチドをコードするDNAは、哺乳類、ウイルスまたは昆虫遺伝子由来の適当な転写もしくは翻訳調節エレメントに作動可能に連結している。かかる調節エレメントには、転写プロモーター、転写を調節する任意のオペレーター配列、適当なmRNAリボソーム結合部位をコードする配列ならびに転写および翻訳の終結を調節する配列が含まれる。通常複製起点によってもたらされる、ホストにおける複製能および、形質転換体の認識を促進するための選択遺伝子をさらに組み込んでもよい。

【0049】

また、該組み換えDNAは、蛋白質精製に有用であり得る、任意の種類の蛋白質タグ配列を含んでよい。蛋白質タグの例としては、ヒスチジンタグ、FLAGタグ、mycタグ、HAタグ、またはGSTタグが挙げられるが、これらに限定されるものではない。細菌、真菌、酵母および哺乳類細胞ホストに用いる適当なクローニングおよび発現ベクターはCloning Vectors: A Laboratory Manual, (Elsevier, N.Y., 1985)に記載されている。

【0050】

該発現コンストラクトを、適当な方法を用いてホスト細胞に導入する。ホスト細胞へ核酸を導入する方法としては、当該分野において種々の方法が知られており、例えば、エレクトロポレーション；塩化カルシウム、塩化ルビジウム、リン酸カルシウム、DEAE-デキストランまたは他の物質を用いた遺伝子導入；微粒子銃；リポフェクション；および感染（ベクターが感染性である場合）が挙げられるが、これらに限定されない。適当なホスト細胞としては、原核生物、酵母、哺乳類細胞または細菌細胞が挙げられる。

【0051】

適当な細菌としては、グラム陰性もしくはグラム陽性生物、例えば大腸菌またはバチルス種(*Bacillus* spp.)が挙げられる。酵母、好ましくはサッカロマイシス(*Saccharomyces*)種、例えば出芽酵母(*S. cerevisiae*)を、ポリペプチドの作製に用いてもよい。種々の哺乳類もしくは昆虫細胞の培養系を、組み換え蛋白質の発現に用いてもよい。昆虫細胞内で異種性の蛋白質を作製するためのバキュロウイルス系は、LuckowおよびSummersにより概説されている(*Bio/Technology*, 6:47, 1988)。適当な哺乳類ホスト細胞株の例としては、内皮細胞、COS-7サル腎臓細胞、CV-1、L細胞、C127、3T3、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、HEK（ヒト胎児由来腎臓）細胞、HeLa、293、293TおよびBHK細胞株が挙げられる。精製ポリペプチドは、適当なホスト／ベクター系を培養して組み換え蛋白質を発現させることにより作製する。多くの適用において、本明細書に記載のポリペプチドの多くはサイズが小さいため、大腸菌での発現が好ましい発現方法となる。その後、該蛋白質を、培養培地または細胞抽出物から精製する。

【0052】

本明細書に記載の蛋白質は、細胞翻訳系を用いて作製してもよい。かかる目的のためには、該ポリペプチドをコードする核酸を修飾して、試験管内での転写によるmRNAの産生および、用いる特定の無細胞系（真核生物、例えば哺乳類もしくは酵母の無細胞翻訳系

または原核生物、例えば細菌の無細胞翻訳系)における該mRNAの無細胞翻訳を可能にしなければならない。

【0053】

PD-L1結合ポリペプチドはまた、化学合成(例えば、Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, Illに記載の方法)を用いて作製してもよい。該蛋白質の修飾もまた、化学合成によって作製してよい。

【0054】

本発明のポリペプチドは、蛋白質化学の分野で一般的に知られている蛋白質の単離/精製方法により精製し得る。非限定的な例としては、抽出、再結晶、塩析(例えば、硫酸アンモニウムもしくは硫酸ナトリウムを用いた塩析)、遠心分離、透析、限外濾過、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィー、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、ゲル濾過、ゲル浸透クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、電気泳動、向流分配またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。精製後、ポリペプチドは、当該分野で公知の任意の方法、例えば非限定的な例としては、濾過および透析によって、緩衝媒体を交換するか、および/または、濃縮してもよい。

【0055】

該精製ポリペプチドは、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも98%の純度である。厳密な純度の値に関わらず、本ポリペプチドは、医薬的製品として用いるのに十分な純度である。

【0056】

ポリペプチドの翻訳後修飾

特定の態様において、本発明の結合ポリペプチドは、さらに、翻訳後修飾を含んでいてもよい。翻訳後の蛋白質修飾の例としては、リン酸化、アセチル化、メチル化、ADP-リボース化、ユビキチン化、グリコシル化、カルボニル化、SUMO化、ビオチン化またはポリペプチド側鎖もしくは疎水性基の付加が挙げられる。結果として、修飾された可溶ポリペプチドには、非アミノ酸エレメント、例えば脂質、多糖もしくは単糖、およびリン酸が含まれていてよい。グリコシル化の好ましい形態は、該ポリペプチドに1つ以上のシアル酸部分を結合させる、シアル酸付加である。シアル酸部分は、該蛋白質の溶解度および血清半減期を改善する一方で、免疫原性を低下させる。Raju et al. Biochemistry. 2001 31; 40(30):8868-76を参照のこと。該非アミノ酸エレメントのポリペプチドの官能性に対する影響は、そのPD-L1またはPD-1の機能に対する拮抗作用、例えば血管新生または腫瘍成長に対する阻害効果について試験してよい。

【0057】

特定の態様の一において、対象の可溶ポリペプチドの修飾形態は、かかる対象の可溶ポリペプチドの非蛋白質性のポリマーへの連結を含む。特定の態様の一において、該ポリマーは、米国特許第4,640,835号; 第4,496,689号; 第4,301,144号; 第4,670,417号; 第4,791,192号または第4,179,337号に記載されているように、ポリエチレングリコール(「PEG」)、ポリプロピレングリコールまたはポリオキシアルキレンである。

【0058】

PEGは、市販されているか、または当該分野でよく知られている方法によるエチレングリコールの開環重合により製造し得る水溶性ポリマーである(Sandler and Karo, Polymer Synthesis, Academic Press, New York, Vol. 3, p 138-161)。「PEG」という語は、サイズまたはPEG末端の修飾に関わらず、任意のポリエチレングリコール分子を広く指すのに用いられ、

式: $X-O(CH_2CH_2O)_n-1CH_2CH_2OH$ (1)

で表され、式中で、nは20~2300であり、XはHまたは末端修飾、例えばC₁₋₄アルキルである。態様の一において、本発明のPEGは、一方の末端がヒドロキシまたはメトキシである、すなわち、XがHまたはCH₃である(「メトキシPEG」)。PEGは、さらに、結合反応に必要な化学基を含んでいてよく; それは、該分子の化学合成により

生じたものか、または、分子の距離が最適になるためのスペーサーである。さらに、該 PEG は、互いに結合している 1 つ以上の PEG 側鎖からなっていてよい。2 つ以上の PEG 鎖を有する PEG は、多アーム (multiarmed) または分枝 PEG と呼ばれる。分枝 PEG は、例えば、ポリエチレンオキシドを種々のポリオール、例えば、グリセロール、ペンタエリトリール (pentaerythriol) およびソルビトールに添加することにより作製し得る。例えば、4 分枝 PEG は、ペンタエリトリール (pentaerythriol) とエチレンオキシドから作製し得る。分枝 PEG は、例えば欧州特許公開第 0 473 084 号および米国特許第 5,932,462 号に記載されている。PEG の形態の一つには、リジンの第一級アミノ基を介して結合した 2 PEG 側鎖 (PEG 2) が挙げられる (Monfardini et al., Bioconjugate Chem. 6 (1995) 62-69)。

10

【0059】

PEG はよく知られているが、PEG 化 ^{10}Fn 3 ポリペプチドが、PEG 化して、リガンド結合活性を維持し得ることが示されたのは、知る限りではこれが最初である。好ましい態様において、該 PEG 化 ^{10}Fn 3 ポリペプチドは、部位特異的な PEG 化、特に、N 末端または C 末端におけるシステインへの PEG の結合により、作製される。したがって、本発明は、薬理的な性質が改善されている標的結合性の ^{10}Fn 3 ポリペプチドであって、該 ^{10}Fn 3 ドメインのループの少なくとも 1 つが標的結合に機能している、約 80 ～ 約 150 アミノ酸の ^{10}Fn 3 ドメインおよび；共有結合した PEG 部分を含む ^{10}Fn 3 ポリペプチドを提供し、ここで、該 ^{10}Fn 3 ポリペプチドは哺乳類において、100 nM より低い K_D で標的に結合し、30 mL/時間/kg より低いクリアランス率を示す。該 PEG 部分は、 ^{10}Fn 3 ポリペプチドに、部位特異的な PEG 化、例えば Cys 残基への結合によって結合していてよく、ここで、該 Cys 残基は、該 ^{10}Fn 3 ポリペプチドの N 末端または N 末端と N 最末端の β 鎖もしくは β 様鎖の間、または該 ^{10}Fn 3 ポリペプチドの C 末端または C 末端と C 最末端の β 鎖もしくは β 様鎖の間に位置していてよい。Cys 残基は、他の位置、具体的には、標的結合に関与しない任意のループ上であってもよい。PEG 部分は、他の化学反応、例えば、アミンへの結合によって、結合していてもよい。

20

【0060】

PEG のペプチドまたは蛋白質への結合は、通常、PEG の活性化および該活性化 PEG 中間体の、標的蛋白質／ペプチドへの直接的なカップリング、もしくは、続いて活性化されて標的蛋白質／ペプチドにカップリングするリンカーへのカップリングを伴う (Abuchowski et al., J. Biol. Chem., 252, 3571 (1977) and J. Biol. Chem., 252, 3582 (1977)、Zalipsky, et al., and Harris et. al., in: Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical および Biomedical Applications; (J. M. Harris ed.) Plenum Press: New York, 1992; Chap.21 and 22 を参照のこと)。PEG 分子を含む結合ポリペプチドもまた、結合蛋白質として知られていること、その一方で、結合している PEG 分子を欠落する蛋白質は、非結合体と称し得ることは留意されるべきである。

30

【0061】

PD-L1 結合ポリペプチドへの結合については、例えば、約 1,000 ダルトン (Da) ～ 100,000 Da (n は 20 ～ 2300) の、種々の分子量の PEG を選択してよい。PEG における繰り返しユニットの数「 n 」は、Da で表される分子量に近似される。活性化リンカー上の PEG の組み合わせた分子量が、医薬用途に適當であることが好ましい。したがって、態様の一において、該 PEG 分子の分子量は、100,000 Da を超えない。例えば、3 つの PEG 分子がリンカーに結合している場合、各 PEG 分子は、12,000 Da (各 n は約 270) という同じ分子量を有し、このとき、リンカー上の PEG の総分子量は約 36,000 Da (n の合計は約 820) である。該リンカーに結合した PEG の分子量は異なってもよく、例えば、リンカー上の 3 つの分子のうち、2 つの PEG 分子がそれぞれ 5,000 Da (各 n は約 110) であり、1 つの PEG 分子が 12,000 Da (n は約 270) であってよい。

40

【0062】

本発明の特定の態様において、PD-L1 結合ポリペプチドは、

50

式:--CO--(CH₂)_x--(OCH₂CH₂)_m--OR

のポリ(エチレングリコール)基の1つに、該ポリ(エチレングリコール)基の--CO(すなわちカルボニル)が、結合ポリペプチドのアミノ基の1つとアミド結合を形成するように、共有結合しており; Rは低級アルキルであり; xは2または3であり; mは約450~約950であり; nおよびmは、結合体から結合性のポリペプチドを引いた分子量が約10~40 kDaになるように選択される。態様の一において、結合ポリペプチドのリジンの6-アミノ基は、利用可能な(遊離の)アミノ基である。

【0063】

上述の結合体は、より具体的には、式(II)：

P--NHCO--(CH₂)_x--(OCH₂CH₂)_m--OR (II)

によって表されてよく、式中、Pは本明細書に記載の結合ポリペプチドの基であり(すなわち式(II)に示すカルボニルとアミド結合を形成するアミノ基を含まない); Rは低級アルキルであり; xは2または3であり; mは約450~約950であり、結合体から結合ポリペプチドを引いた分子量が約10~約40 kDaになるように選択される。本明細書において、「m」の特定の範囲は、配向について意味を持つ。「m」の範囲は、いずれの場合においても、PEG基の分子量によって厳密に決定される。

10

【0064】

当業者は、例えば、PEG化結合ポリペプチドが、治療的にどのように用いられるか、所望の用量、循環時間、蛋白質分解に対する耐性、免疫原性および他の考慮する事項に基づいて、PEGの適当な分子量を選択し得る。蛋白質の性質を増強させるためのPEGおよびその使用に関する議論については、Katre, Advanced Drug Delivery Reviews 10: 91-114 (1993)を参照のこと。

20

【0065】

態様の一において、PEG分子は、活性化して、結合ポリペプチド上のアミノ基、例えばリジンと反応してもよい(Bencham et al., Anal. Biochem., 131, 25 (1983); Veronese et al., Appl. Biochem., 11, 141 (1985).; Zalipsky et al., Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, adrs 9-110 ACS Symposium Series 469 (1999); Zalipsky et al., Europ. Polym. J., 19, 1177-1183 (1983); Delgado et al., Biotechnology and Applied Biochemistry, 12, 119-128 (1990))。

30

【0066】

特定の態様の一において、PEGのカルボネートエステルは、PEG-結合ポリペプチド結合体を形成するのに用いられる。N, N'-ジスクシンイミジルカルボネート(DSC)を、PEGとの反応に用いて、活性化混合PEG-スクシンイミジルカルボネートを形成し、これを次にリンカーの求核基または結合ポリペプチドのアミノ基と反応させてもよい(米国特許第5,281,698号および第5,932,462号参照)。同様の種類の反応において、1,1'-(ジベンゾトリアゾリル)カルボネートおよびジ-(2-ピリジル)カルボネートを、PEGと反応させて、それぞれPEG-ベンゾトリアゾリルおよびPEG-ピリジル混合カルボネート(米国特許第5,382,657号)を形成してよい。

【0067】

¹⁰F_n3ポリペプチドのPEG化は、当該分野の最新の方法によって、例えば結合ポリペプチドと求電子活性PEG(供給元: Shearwater Corp., USA, www.shearwatercorp.com)の反応によって行ってもよい。本発明の好ましいPEG試薬は、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミジルプロピオネート(PEG-SPA)、ブタノエート(PEG-SBA)、PEG-スクシンイミジルプロピオネートまたは分枝N-ヒドロキシスクシンイミド、例えばmPEG2-NHS(Monfardini et al., Bioconjugate Chem. 6 (1995) 62-69)である。該方法を、結合ポリペプチドのリジンのf-アミノ基またはN末端のアミノ基でのPEG化に用いてよい。

40

【0068】

他の態様において、PEG分子を、結合ポリペプチド上のスルフヒドリル基にカップリングさせてよい(Sartore et al., Appl. Biochem. Biotechnol., 27, 45 (1991); Morpurgo et al., Biocon. Chem., 7, 363-368 (1996); Goodson et al., Bio/Technology (199

50

0) 8, 343; 米国特許第5,766,897号)。米国特許第6,610,281号および第5,766,897号には、スルフヒドリル基にカップリングさせてよい、反応性のPEG種の例が記載されている。

【0069】

PEG分子が、結合ポリペプチドのシステイン残基に結合している態様において、該システイン残基は、結合ポリペプチド由来のものである場合もある一方で、他の態様においては、1つ以上のシステイン残基が結合ポリペプチド中に操作により導入されている場合もある。システイン残基を作製するために、結合ポリペプチドコード配列に変異を導入してもよい。これは、例えば、1つ以上のアミノ酸残基をシステインに変異させることにより達成し得る。システイン残基に変異させるのに好ましいアミノ酸としては、セリン、スレオニン、アラニンおよび他の親水性残基が挙げられる。システインに変異させる残基は、表面に露出している残基であることが好ましい。一次配列または蛋白質に基づいて、残基の表面接近性を予測するためのアルゴリズムが、当該分野ではよく知られている。あるいは、結合ポリペプチドがそれに基づいてデザインされ、展開されているフレームワークの結晶構造が解明されている場合、結合ポリペプチドのアミノ酸配列を比較することにより、表面残基を予測し(Himanen et al., Nature. (2001) 20-27; 414(6866):933-8を参照のこと)、それにより表面に露出する残基を特定することができる。態様の一において、システイン残基をN末端および／またはC末端もしくはその付近、またはループ領域内にて、結合ポリペプチドに導入する。

【0070】

いくつかの態様において、PEG化結合ポリペプチドは、N末端のアミノ酸の α アミノ基に共有結合したPEG分子を含む。部位特異的なN末端の還元的アミノ化は、Pepinsky et al., (2001) JPET, 297, 1059および米国特許第5,824,784号に記載されている。他の利用可能な求核性アミノ基を用いた蛋白質の還元的アミノ化のためのPEG-アルデヒドの使用が、米国特許第4,002,531号、Wieder et al., (1979) J. Biol. Chem. 254,12579およびChamow et al., (1994) Bioconjugate Chem. 5, 133に記載されている。

【0071】

他の態様において、PEG化結合ポリペプチドは、リンカーに共有結合した1つ以上のPEG分子を含み、該リンカーは、それ自体は結合ポリペプチドのN末端のアミノ酸残基の α アミノ基に結合している。かかる方法は、米国特許公開第2002/0044921号および国際公開第094/01451号に記載されている。

【0072】

態様の一において、結合ポリペプチドは、C末端においてPEG化される。特定の態様の一において、蛋白質は、C末端のアジドメチオニンの導入およびそれに続くシュタウディング反応を介するメチル-PEG-トリアリールホスフィン化合物の結合によりC末端でPEG化される。このC末端の結合方法は、Cazalis et al., Bioconjug. Chem. 2004; 15(5):1005-1009に記載されている。

【0073】

結合ポリペプチドのモノPEG化は、また、国際公開第94/01451号に記載の一般的な方法によって作製してもよい。国際公開第94/01451号は、修飾された末端のアミノ酸の α 炭素反応基を有する組み換えポリペプチドを作製する方法を記載している。該方法の工程には、該組み換えポリペプチドの形成および該ポリペプチドを、N末端 α アミンおよびC末端 α カルボキシルに生物学的に付加した、1つ以上の保護基で保護することを含む。その後、該ポリペプチドを、化学的な保護剤と反応させて、反応性の側鎖基を選択的に保護し、それにより、側鎖が修飾されるのを防いでよい。その後、該ポリペプチドを、生物学的な保護基に特異的な切断試薬で切断し、保護されていない末端アミノ酸 α 炭素反応性基を形成する。かかる保護されていない末端のアミノ酸の α 炭素反応基を、化学修飾剤を用いて修飾する。次に、側鎖が保護されている、末端が修飾されたシングルコピーのポリペプチドを、側鎖基において脱保護し、末端が修飾された組み換えシングルコピーポリペプチドを形成する。該方法の工程の数および順番は、該ポリペプチドのN末端および／または

C末端のアミノ酸にて選択的な修飾を達成するために変動してよい。

【0074】

結合反応中の、結合ポリペプチドの活性化PEGに対する比率は約1:0.5~1:50、約1:1~1:30または約1:5~1:15であってよい。PEGの結合ポリペプチドへの共有結合による付加を触媒する本発明の方法において、種々の水性緩衝液を用いてよい。態様の一において、緩衝液のpHは、約7.0~9.0である。他の態様において、該pHは、わずかに塩基性の範囲、例えば約7.5~8.5である。中性の範囲に近いpKaを有する緩衝液、例えばリン酸緩衝液を用いてもよい。

【0075】

PEG化結合ポリペプチドの精製に、当該分野で知られている慣用的な分離および精製技術、例えばサイズ排除クロマトグラフィー（例えばゲル濾過）およびイオン交換クロマトグラフィーを用いてよい。生成物は、SDS-PAGEを用いて分離してもよい。分離し得る生成物としては、モノー、ジマー、トリマー、ポリマーPEG化および非PEG化結合ポリペプチドならびに遊離のPEGが含まれる。モノPEG結合体のパーセンテージは、溶出ピーク周辺のより広範囲の画分をプールすることにより、組成物中のモノPEGのパーセンテージが高くなるように調節することができる。モノPEG結合体が約90%である場合に、収量および活性のバランスが良い。例えば、結合体の少なくとも92%または少なくとも96%がモノPEG種である組成物が望ましい場合もある。本発明の態様の一において、モノPEG結合体のパーセンテージは、90%~96%である。

【0076】

態様の一において、本発明のPEG化結合ポリペプチドは、1つ、2つまたはそれより多いPEG部分を含む。態様の一において、該PEG部分は、蛋白質の表面上および／または標的リガンドに接触する表面から離れた、アミノ酸残基に結合している。態様の一において、PEG-結合ポリペプチドのPEGの、組み合わせたまたは合計の分子量は、約3,000Da~60,000Daであり、場合によっては約10,000Da~36,000Daである。態様の一において、該PEG化結合ポリペプチド中のPEGは、実質的に、直線の、直鎖PEGである。

【0077】

本発明の態様の一において、該PEG化結合ポリペプチド中のPEGは、例えば450mMヒドロキシルアミン(pH6.5)、8~16時間、室温にてヒドロキシルアミンアッセイを用いて、該PEG化アミノ酸残基から加水分解されていないために、安定である。態様の一において、該組成物の80%より多く、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%が、安定したモノ-PEG-結合ポリペプチドである。

【0078】

他の態様において、本発明のPEG化結合ポリペプチドは、修飾されていない蛋白質が有する生物活性を少なくとも25%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%または100%維持していることが好ましい。態様の一において、生物活性は、KD、 k_{on} または k_{off} によって評価される、PD-L1への結合能を指す。特定の態様の一において、該PEG化結合ポリペプチド蛋白質は、非PEG化結合ポリペプチドと比較してPD-L1への結合の上昇を示す。

【0079】

PEG修飾ポリペプチドの血清クリアランス率は非修飾結合ポリペプチドと比較して約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%低下し得る。該PEG修飾ポリペプチドの半減期($t_{1/2}$)は、非修飾蛋白質の半減期と比べて、上昇してよい。PEG-結合ポリペプチドの半減期は、非修飾結合ポリペプチドと比較して、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%または500%または1000%上昇してよい。いくつかの態様において、該蛋白質の半減期は、試験管内、例えば緩衝食塩水もしくは血清中で決定する。他の態様において、該蛋白質の半減期は、生体内半減期、例えば、血清または動物の他の体液中での半減期である。

【0080】

治療用製剤と投与方法

本発明は、PD-L1の生物活性の阻害に応答する症状の処置または前症状の予防方法の特徴づける。好ましい例は、炎症または細胞の過剰増殖により特徴づけられる症状である。投与技術および用量は、具体的なポリペプチドの種類および処置する具体的な症状によって変わるが、これは当業者によって容易に決定し得るものである。一般的に、規制当局は、治療剤として用いる蛋白質製剤は、発熱物質が許容できる程度に低いレベルになるように製剤することを要求している。したがって、一般的に治療剤は、本質的に発熱性物質を含まないか、または適当な規制当局（例えばFDA）により決定された許容されるレベル以下の発熱性物質しか含まないという点において、他の製剤と異なる。

10

【0081】

本発明の治療用組成物は、薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤とともに単位剤形で投与してもよい。投与は、非経口（例えば静脈内、皮下）、経口または局所投与であってよいが、これらに限定されるものではない。さらに、本発明のポリペプチドをコードする核酸を用いた任意の遺伝子治療技術、例えばDNA自体の送達、組み換え遺伝子およびベクター、細胞ベースの送達、例えば患者の細胞の生体外操作などを用いてもよい。

【0082】

本組成物は、経口投与用の丸剤、錠剤、カプセル剤、液剤または徐放性錠剤；静脈内、皮下もしくは非経口投与用の液剤；局所投与用のゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤またはポリマーまたは他の徐放性ビヒクルの形態であってよい。

20

【0083】

当該分野でよく知られている、製剤の製造方法は、例えば「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」(20th ed., ed. A. R. Gennaro A R., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)に記載されている。非経口投与用の製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水、生理食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物由来の油または水素化ナフタレンを含んでいてよい。生体適合性の、生分解性乳酸ポリマー、乳酸／グリコール酸コポリマーまたはポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーを、該化合物の徐放に用いてもよい。ナノ粒子性の製剤（例えば、生体分解性ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、リボソーム）を該化合物の生体内分布の制御に用いてもよい。有用な可能性のある他の非経口送達系としては、エチレンービニルアセテートコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入系およびリボソームが挙げられる。製剤中の該化合物の濃度は、多数の要素、例えば投与する薬物の用量、および投与経路によって変化する。

30

【0084】

該ポリペプチドは、薬学的に許容される塩、例えば製薬業で通常用いられている、非毒性の酸付加塩または、金属錯体として投与してもよい。酸付加塩の例としては、有機酸、例えば酢酸、乳酸、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸など；ポリマー酸、例えばタンニン酸またはカルボキシメチルセルロースなど；無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸などが挙げられる。金属錯体には、亜鉛および鉄などが含まれる。一例において、該ポリペプチドは、熱安定性を高めるために、酢酸ナトリウムの存在下で製剤する。

40

【0085】

経口使用に用いる製剤としては、有効成分を、非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して含む錠剤が挙げられる。これらの賦形剤は、例えば、不活性の希釈剤または注入剤（例えばスクロースおよびソルビトール）、滑沢剤、滑剤および付着防止剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油またはタルク）であってよい。

【0086】

経口用の製剤はまた、咀嚼錠または有効成分が不活性の固体希釈剤と混合している硬ゼ

50

ラチンカプセル剤、または有効成分が水もしくは油性媒体と混合している軟ゼラチンカプセル剤として提供されてもよい。

【0087】

治療上有効な用量、という語は、そのために投与している治療効果をもたらす用量を指す。厳密な用量は、処置する障害により変わるが、公知の技術を用いて当業者により確認できるものである。一般的に、ポリペプチドは、1日あたり約0.01 μg/kg～約50 mg/kg、好ましくは1日あたり0.01 mg/kg～約30 mg/kg、最も好ましくは1日あたり0.1 mg/kg～約20 mg/kg投与される。該ポリペプチドは、毎日(例えば、1日1回、2回、3回、または4回)または好ましくはより低い頻度で(例えば毎週、2週間毎、3週間毎、毎月または3ヶ月毎)投与してよい。さらに、当該分野では知られていることであるが、年齢ならびに体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与のタイミング、薬物相互作用および疾患の重症度に応じて調節することが必要な場合もあるが、これらは、当業者の通常の実験方法により決定し得るものである。

10

【0088】

本明細書に記載の抗体と腫瘍ワクチンの医薬製剤

本明細書に記載の抗PD-L1抗体と治療用ワクチンの組み合わせ治療製品または製剤は、相乗的な腫瘍治療上の利点をもたらす。例えば、本発明は、本明細書に記載の抗PD-L1抗体と、米国特許第8,222,214号に記載されている、アジュバントとしてGM-CSFを組み合わせた、HER2/neuから単離されたE75由来の9merの合成ペプチドである「Neuvax」との組合せ剤を提供し、該文献の記載内容は、引用により本明細書に包含される。さらに、本発明は、本明細書に記載の抗PD-L1抗体と、がん胎児抗原と組み合わせたカナリアポックスウイルスであるALVAC-CEAワクチンとの組合せ剤を提供する。

20

【0089】

使用例

本明細書に記載のPD-L1結合蛋白質およびその関連する変異体は、多数の治療および診断への適用に有用である。これらには、PD-L1への結合の競合または遮断によるPD-L1の生物活性の阻害ならびに、細胞、特にPD-L1発現細胞への細胞毒性またはイメージング剤の送達が含まれる。これらの分子のサイズが小さく、構造が安定していることは、薬物の製造、急速なクリアランスが望ましい特定の適用における、体内からの急速なクリアランスまたは、適当な、またはかかる特徴を有する分子を用いて改善される新規の送達系への製剤について特に有用であり得る。

30

【0090】

本発明のポリペプチドは、そのPD-L1生物活性の阻害剤としての有効性に基いて、多数のがんの症状ならびにがん起因する合併症、例えば胸水貯留および腹水貯留に対して有効である。好ましくは、本発明のPD-L1結合ポリペプチドは、過増殖性疾患またはがんおよび、がんの転移による広がり処置または予防に有用であり得る。本明細書に記載する抗PD-L1抗体にとって好ましい適応症としては、結腸直腸がん、頭頸部がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)および膵臓がんが挙げられる。がんの非限定的な例としては、膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、軟骨がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、リンパ節がん、神経組織がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、骨格筋がん、皮膚がん、脊髄がん、脾臓がん、胃がん、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、気管がん、泌尿生殖器がん、尿管がん、尿道がん、子宮がんまたは膣がんが挙げられる。

40

【0091】

さらに、本明細書に記載の抗PD-L1結合ポリペプチドにより、種々の炎症性障害を処置し得る。該炎症性障害としては、例えば、腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬およびクローン病が挙げられる。

【0092】

PD-L1結合ポリペプチドは、単独でまたはさらなる治療、例えば化学療法、放射線

50

療法、免疫療法、外科的介入またはこれらの任意の組み合わせの1つ以上と組み合わせて投与してよい。上述するように、他の治療戦略における補助治療として、長期間の治療も同様に可能である。

【0093】

かかる方法の特定の態様において、1つ以上のポリペプチド治療剤を、併用的に（同時に）または異なるタイミングで（連続的に）投与してよい。さらに、ポリペプチド治療剤は、他の種類のがんの処置用、または血管新生の阻害用の化合物と併用して投与してよい。

【0094】

特定の態様において、本発明の対象の抗PD-L1抗体薬剤は、単独で使用してよい。あるいは、対象となる剤は、増殖性障害（例えば腫瘍）の処置または予防に関する他の慣用的な抗がん治療法と組み合わせて用いてよい。例えば、該方法は、がんの予防、外科手術後のがんの再発および転移の予防に用いてよく、他の慣用的ながん治療の補助として用いてよい。慣用的ながん治療（例えば化学療法、放射線療法、光線療法、免疫療法および外科手術）の効果を本発明の対象のポリペプチド治療剤によって増強し得ることは、本明細書の記載により確認できる。

【0095】

一連の広い範囲の既知化合物が、抗腫瘍活性を示すことが示されている。これらの化合物は、化学療法において、固形腫瘍の収縮、転移およびさらなる増殖の予防または白血病性または骨髄悪性腫瘍中の悪性細胞の数を減少させるために医薬剤として用いられている。化学療法は種々の種類の悪性腫瘍を処置する上で効果的であるが、抗腫瘍性の化合物は、多くが望ましくない副作用を誘発する。2つ以上の異なる処置を組み合わせた場合、かかる処置は相乗的に作用し、各処置の用量を低下させ、それにより各化合物が高用量で引き起こす有害な副作用を軽減することができることが示されている。他の例において、処置に対して不応性の悪性腫瘍は、2つ以上の異なる治療の組み合わせには反応する場合がある。

【0096】

本発明のポリペプチド治療剤を他の慣用的な抗腫瘍剤と組み合わせて、同時または連続的に投与する場合、該治療剤は、該抗腫瘍剤の治療効果を増強するか、または該抗腫瘍剤への細胞の耐性を克服することができることが示され得る。これにより、抗腫瘍剤の用量を低下させ、それにより、望ましくない副作用を低下させるか、または、耐性細胞における抗腫瘍剤の効果を回復することが可能になる。

【0097】

組み合わせ抗腫瘍治療に用い得る医薬化合物としては：アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、bcg、ビカルタミド、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン(camptothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエンエストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イロノテカン(ironotecan)、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストステロン、チオグアニン、チオ

10

20

30

40

50

テパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンが挙げられるが、これらは例示のみを目的とするものである。

【0098】

特定の化学療法用抗腫瘍化合物は、その作用機序によって、例えば以下の群に分けられる：抗代謝剤/抗がん剤、例えばピリミジン類似体(5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、カベシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン)およびプリン類似体、葉酸拮抗剤および関連阻害剤(メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシアデノシン(クラドリビン));抗増殖/抗有糸分裂剤、例えば天然産物、例えばビンカアルカロイド(ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビノレルビン)、微小管崩壊剤(microtubule disruptor)、例えばタキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エボシロンおよびナベルビン、エピジポドフィロトキシン(epidipodophyllotoxins)(エトボシド、テニボシド)、DNA傷害剤(アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミンオキサリプラチン、イホスファミド(iphosphamide)、メルファラン、メクロレタミン(merchlorehtamine)、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テニボシド、トリエチレンチオホスホラミド(triethylenethiophosphoramidate)およびエトボシド(VP16));抗生物質、例えばダクチノマイシン(アクチノマイシンD)、ダウノルビシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン(ミスラマイシン)およびマイトマイシン;酵素(L-アスパラギンを全身的に代謝し、自身でアスパラギンを合成する能力を持たない細胞を取り除くL-アスパラギナーゼ);抗血小板剤;抗増殖/抗有糸分裂アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード(メクロレタミン、シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、アルキルスルホネート-ブスルファン、ニトロソウレア(カルムスチン(BCNU)および類似体、ストレプトゾシン)、トラゼン-ダカルバジニン(trazenes-dacarbazine)(DTIC);抗増殖/抗有糸分裂抗代謝剤、例えば葉酸類似体(メトトレキサート);プラチナ配位錯体(シスプラチン、カルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド;ホルモン、ホルモン類似体(エストロゲン、タモキシフェン、ゴセリリン、ピカルタミド、ニルタミド)およびアロマターゼ阻害剤(レトロゾール、アナストロゾール);抗凝固剤(ヘパリン、合成ヘパリン塩および他のトロンビン阻害剤);血栓溶解剤(例えば組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ;抗遊走剤(antimigratory agent);抗分泌剤(ブレフェルジン(breveldin));免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス(FK-506)、シロリムス(ラパマイシン)、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル);抗血管新生化合物(TNP-470、ゲニステイン)および増殖因子阻害剤(例えばVEGF阻害剤、線維芽細胞増殖因子(FGF)阻害剤);アンジオテンシン受容体遮断薬;一酸化窒素ドナー;アンチセンスオリゴヌクレオチド;抗体(トラスツズマブ);細胞周期阻害剤および分化誘導因子(トレチノイン);mTOR阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(ドキソルビシン(アドリアマイシン)、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニボシド(eniposide)、エピルビシン、エトボシド、イダルビシンおよびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン)、コルチコステロイド(コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、プレドニゾンおよびプレドニゾロン);増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤;ミトコンドリア機能不全誘導因子およびカスパーゼ活性化因子;およびクロマチン崩壊剤。

【0099】

10

20

30

40

50

組み合わせ療法の性質によって、本ポリペプチド治療剤の投与を、他の治療剤を投与している間および／またはその後に続けてもよい。本ポリペプチド治療剤の投与は、単回用量で行っても複数用量で行ってもよい。本ポリペプチド治療剤の投与は、慣用療法の少なくとも数日前に開始する場合もあれば、慣用療法の直前または慣用療法の投与時に投与を始める場合もある。

【0100】

診断適用の一例において、生体試料、例えば不適当な血管新生に特徴づけられる症状を示す疑いのある患者由来の血清または生検組織を、検出可能なように標識した本発明のポリペプチドと接触させて、PD-L1のレベルを検出する。次に、検出したPD-L1のレベルを、標識ポリペプチドと接触させた正常な試料で検出されたPD-L1レベルと比較する。PD-L1のレベルの少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の上昇は、診断の指標とみなし得る。

10

【0101】

特定の態様において、PD-L1結合ポリペプチドを、検出可能な標識にさらに結合させる(該標識は、例えば、放射性同位体、蛍光化合物、酵素または酵素コファクターであってよい)。活性部分は、例えば、放射活性剤、例えば放射活性重金属、例えば鉄キレート、ガドリニウムまたはマンガンの放射活性キレート、酸素、窒素、鉄、炭素またはガリウムのポジトロン放射体、 ^{43}K 、 ^{52}Fe 、 ^{57}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{132}I または ^{99}Tc であってよい。かかる部分に取り付けた結合剤は、イメージング剤として用いてもよく、哺乳類、例えばヒトにおいて診断に用いるために有効量を投与した後、該イメージング剤の局在および集積を検出する。イメージング剤の局在および集積は、ラジオシンチグラフィー、核磁気共鳴イメージング、コンピューター断層撮影、またはポジトロン放出断層撮影により検出し得る。PD-L1を対象とする、PD-L1結合ポリペプチドを用いた免疫シンチグラフィーは、がんおよび脈管構造の検出および／または診断に使用し得る。例えば、 ^{99}Tc テクネチウム、 ^{111}In インジウムまたは ^{125}I ヨウ素で標識したPD-L1マーカーに対する任意の結合ポリペプチドを、かかるイメージングに有効に用いてよい。当業者には明らかなことであるが、投与する放射性同位体の量は、該放射性同位体に依存する。当業者は、活性部分として用いる特定の放射性核種の特定の活性およびエネルギーに基づいて、投与するイメージング剤の量を容易に処方することができる。典型的にはイメージング剤1用量あたり0.1~100ミリキュリー、好ましくは1~10ミリキュリー、最も頻繁には2~5ミリキュリーが投与される。したがって、放射活性部分に結合した標的化部分を含む、イメージング剤として有用な本発明の組成物は、0.1~100ミリキュリー、いくつかの態様においては、好ましくは1~10ミリキュリー、いくつかの態様においては好ましくは2~5ミリキュリー、いくつかの態様においてはより好ましくは1~5ミリキュリーを含む。

20

30

【0102】

本PD-L1結合ポリペプチドはまた、さらなる治療剤(薬物化合物、化学療法用化合物および放射線療法用化合物を含むが、これらに限定されない)を、PD-L1を発現する細胞または組織に送達するのに用いてもよい。一例において、PD-L1を発現する腫瘍細胞または組織を標的として送達するために、化学療法剤に本PD-L1結合ポリペプチドを融合させる。

40

【0103】

本PD-L1結合ポリペプチドは、研究、診断および治療など種々のものに適用するのに有用である。例えば、受容体またはその一部の単離および／または精製、ならびに受容体構造(例えば立体構造)および機能の研究に用い得る。

【0104】

特定の局面において、種々の結合ポリペプチドを、PD-L1の発現、例えば内皮細胞(例えば静脈内皮細胞)またはPD-L1遺伝子を遺伝子導入した細胞における発現を検出または測定するのに用い得る。したがって、それらはまた、診断および研究用の目的のためのセルソーティングおよびイメージング(例えばフローサイトメトリーおよび蛍光標

50

示式セルソーティング)への適用にも有用である。

【0105】

特定の態様において、本結合ポリペプチドまたはその断片は、診断用の目的のために、標識してしなくてもよい。典型的には、診断アッセイは、結合ポリペプチドがPD-L1に結合することにより生じる複合体の形成の検出を伴う。本結合ポリペプチドまたは断片は、抗体と同様に直接標識してよい。種々の標識を用いてよく、例えば、放射性核種、蛍光体、酵素、酵素基質、酵素コファクター、酵素阻害剤およびリガンド（例えばビオチン、ハプテン）が挙げられるが、これらに限定されない。多数の適当な免疫アッセイが当業者に知られている（米国特許第3,817,827号；第3,850,752号；第3,901,654号；および第4,098,876号）。標識されていない場合、該結合ポリペプチドは、例えば凝集アッセイのよう

10

20

【0106】

態様の一において、本発明の結合ポリペプチドは、酵素免疫アッセイに使用してよく、ここで、対象となるポリペプチドは、酵素に結合している。PD-L1蛋白質を含む生物試料を対象の結合ポリペプチドと組み合わせた場合、該結合ポリペプチドとPD-L1蛋白質との間に結合が見られる。態様の一において、PD-L1蛋白質を発現する細胞（例えば内皮細胞）を含む試料を対象の抗体と組み合わせた場合、該結合ポリペプチドと、該結合ポリペプチドにより認識されるPD-L1蛋白質を有する細胞の間で結合が見られる。例えば、酵素による作用によって、発色または他の検出可能な変化をもたらす酵素の基質に該試料を接触させることにより、これらの結合した細胞を結合していない試薬から分離し、細胞に特異的に結合した結合ポリペプチド-酵素の複合体の存在を決定することができる。他の態様において、対象となる結合ポリペプチドは標識されていなくてもよく、該対象結合ポリペプチドを認識する二次的な標識ポリペプチド（例えば抗体）を添加してもよい。

【0107】

特定の局面において、生体試料中でPD-L1蛋白質の存在を検出するのに用いるためのキットもまた調製し得る。かかるキットは、PD-L1蛋白質または該受容体の一部に結合するPD-L1結合ポリペプチドならびに該結合ポリペプチドと、該受容体蛋白質もしくはその一部の間の複合体の存在を検出するのに適当な、補助的な試薬を1種以上含む。本発明のポリペプチド組成物は、単独または他のエピトープに特異的なさらなる抗体と組み合わせて、凍結乾燥形態で提供されてよい。本結合ポリペプチドおよび／または抗体は、標識されていてもされていなくてもよく、補助的な成分（例えば緩衝剤、例えばトリス緩衝液、リン酸緩衝液および炭酸緩衝液、安定剤、賦形剤、殺生物剤および／または不活性蛋白質、例えばウシ血清アルブミン）とともにキットに含まれていてよい。例えば、本結合ポリペプチドおよび／または抗体は、補助成分とともに凍結乾燥混合物として提供されても、または、該補助成分が、使用者が組み合わせるように別々に提供されてもよい。一般的に、これらの補助物質は、有効結合ポリペプチドまたは抗体の量に基づいて約5%未満で存在しており、通常、ポリペプチドまたは抗体の濃度に基づいて少なくとも約0.001%の総量で存在している。本結合ポリペプチドに結合できる二次抗体を用いる場合、該抗体を、例えば、別々のバイアルまたは容器中でキット中に提供してもよい。該二次抗体は、存在する場合は、典型的に標識されており、上述の抗体製剤と同様の方法で製剤し得る。

30

40

【0108】

同様に、本発明はまた、PD-L1の発現を検出および／または定量する方法であって、細胞またはその画分（例えば膜画分）を含む組成物を、結合に適当な条件下で、PD-L1または該受容体の一部に結合する結合ポリペプチドと接触させ、その結合をモニターする、方法を提供する。結合ポリペプチドとPD-L1もしくはその一部の間の複合体

50

の形成を示唆する、結合ポリペプチドが検出されると、該受容体が存在することが示される。ポリペプチドの細胞への結合は、標準的な方法、例えば本明細書の実施例に記載する方法により決定し得る。該方法は、個体由来の細胞におけるPD-L1の発現の検出に使用し得る。場合によっては、内皮細胞の表面上のPD-L1の定量的な発現を、例えば、フローサイトメトリーによって評価してよく、該染色強度は、疾患の易罹患性、進行または危険性と関連付けられてよい。

【0109】

本発明はまた、哺乳類の特定のがんに対する易罹患性を検出する方法を提供する。例えば、該方法は、哺乳類における、細胞上に存在するPD-L1の量および／またはPD-L1陽性細胞の数に基づいて、進行する疾患に対する哺乳類の易罹患性を検出するのに使用し得る。

10

【0110】

ポリペプチド配列は、標準の一文字または三文字の略号を用いて表記する。とくにことわらない限り、各ポリペプチド配列は、左側がN末端、右側がC末端であり；各一本鎖ヌクレオチド配列および各二本鎖核酸配列の上側の鎖は、左側が5'末端、右側が3'末端である。参照配列とどのように相違するかを説明することによって、特定のポリペプチド配列を表記することも可能である。

【0111】

「PD-L1阻害剤」および「PD-L1拮抗剤」という語は、互換可能に用いられる。それぞれは、PD-L1の機能の少なくとも1つを検出可能に阻害する分子である。反対に、「PD-L1作動薬」は、PD-L1の機能の少なくとも1つを検出可能に上昇させる分子である。PD-L1阻害剤により引き起こされる阻害は、アッセイを用いて検出可能であれば、完全なものでなくてもよい。PD-L1の機能については任意のアッセイを用いてよく、その例は本明細書に記載する。PD-L1阻害剤により阻害され得る、またはPD-L1作動薬により上昇し得るPD-L1の機能の例としては、がん細胞増殖またはアポトーシス（プログラム細胞死）などが挙げられる。PD-L1阻害剤およびPD-L1作動薬の種類の例としては、抗原結合蛋白質（例えばPD-L1阻害性抗原結合蛋白質）、抗体、抗体断片および抗体誘導体などのPD-L1結合ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0112】

「ペプチド」、「ポリペプチド」および「蛋白質」という語はそれぞれ、ペプチド結合により互いに結合した2つ以上のアミノ酸残基を含む分子を指す。これらの語は、例えば、天然および人工の蛋白質、蛋白質断片および蛋白質配列のポリペプチド類似体（例えばムテイン、変異体および融合蛋白質）ならびに翻訳後、もしくはそれ以外の方法で、共有結合または非共有結合により修飾された蛋白質を含む。ペプチド、ポリペプチドまたは蛋白質は、単量体もしくは多量体であってよい。

30

【0113】

ポリペプチド（例えば抗体）の「変異体」は、他のポリペプチド配列と比較して、アミノ酸配列に1つ以上のアミノ酸が挿入されているか、欠失しているかおよび／または置換されているアミノ酸配列を含む。本明細書に記載する変異体としては、例えば、融合蛋白質が挙げられる。

40

【0114】

ポリペプチドの「誘導体」は、例えば他の化学的な部分（例えばポリエチレングリコールまたはアルブミン、例えばヒト血清アルブミン）への結合、リン酸化およびグリコシル化により化学的に修飾されたポリペプチド（例えば抗体）である。特にことわらない限り、「抗体」という語は、2本の全長のH鎖および2本の全長のL鎖を含む抗体に加え、その誘導体、変異体、断片およびムテインを含み、その例は以下に記載する。

【0115】

「抗原結合蛋白質」は、抗原結合部位および、場合によっては、抗原結合蛋白質の抗原への結合を促進する構造を抗原結合部位が取ることを可能にする足場もしくはフレームワ

50

ーク部位を含む、蛋白質である。抗原結合蛋白質の例としては、抗体、抗体断片（例えば抗体の抗原結合部位）、抗体の誘導体および抗体の類似体が挙げられる。抗原結合蛋白質は、例えば、代替の蛋白質足場または、移植CDRもしくはCDR誘導体を含む人工足場を含んでいてもよい。かかる足場としては、例えば、該抗原結合蛋白質の3次元構造を安定させるために導入した変異を含む、抗体由来の足場ならびに、例えば生体適合性のポリマーを含む全体的に合成の足場が挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば、Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654を参照のこと。さらに、ペプチド抗体模倣物（「PAM」）ならびにフィブロネクチン成分を用いた抗体模倣物に基づく足場を、足場として用いてもよい。

10

【0116】

抗原結合蛋白質は、例えば、天然起源の免疫グロブリン構造を有していてもよい。「免疫グロブリン」は、4量体分子である。天然起源の免疫グロブリンにおいて、各4量体は、それぞれ1本の「L鎖」（約25kDa）と「H」鎖（約50～70kDa）を有する、同一の2対のポリペプチド鎖からなる。各鎖のN末端部位は、主に抗原認識の原因となる約100～110またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のC末端部位は、主にエフェクターの機能の原因となる定常領域を規定する。ヒトのL鎖は、 κ または γ L鎖に分類される。H鎖は、 μ 、 δ 、 γ 、 α または ϵ に分類され、それぞれ、抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEと規定する。好ましくは、本明細書中に記載の抗PD-L1抗体は、H鎖のV_HおよびL鎖のV_Lアミノ酸配列の可変領域配列により特徴づけられる。好ましい抗体は、 κ IgG抗体であるA6である。L鎖およびH鎖において、可変領域と定常領域は、約12もしくはそれ以上のアミノ酸からなる「J領域」により連結しており、H鎖はまた、約10もしくはそれ以上のアミノ酸の「D領域」も含む。一般的なことについては、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照のこと。インタクトな免疫グロブリンが2つの結合部位を持つように、各L鎖/H鎖対の可変領域は抗体結合部位を形成する。

20

【0117】

「多重特異性抗体」は、1つ以上の抗原の2つ以上のエピトープを認識する抗体である。この種類の抗体のサブクラスは、同じもしくは異なる抗原の2つの異なるエピトープを認識する、「二重特異性抗体」である。

30

【0118】

抗原結合蛋白質は、抗原（例えばヒトPD-L1）に1nM以下の解離定数で結合する場合、「特異的に結合」しているとみなされる。

【0119】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」または「抗原結合部位」は、抗原と相互作用し、抗原結合蛋白質の抗原に対する特異性および親和性に寄与するアミノ酸残基（または他の部分）を含む、抗原結合蛋白質の一部である。抗原に特異的に結合する抗体については、ここに、少なくとも1つのCDRドメインが少なくとも部分的に含まれる。

【0120】

「エピトープ」は、抗原結合蛋白質（例えば抗体）が結合する、分子の部位である。エピトープは、該分子の非近接部位（例えば、ポリペプチドにおいて、その一次配列では近接していないが、三次構造および四次構造では、抗原結合蛋白質が結合できる程度に互いに近接しているアミノ酸残基）を含んでいてもよい。

40

【0121】

2つのポリヌクレオチドまたは2つのポリペプチド配列の「パーセント相同性」は、該配列をGAPコンピュータープログラム(GCG Wisconsin Package, version 10.3の一部(Accelrys, San Diego, Calif.))をそのデフォルトのパラメーターで用いて比較することにより決定する。

【0122】

「宿主細胞」は、核酸を発現させるのに用い得る細胞である。宿主細胞は、大腸菌

50

のような原核生物であっても、または真核生物、例えば単細胞真核生物（例えば酵母または他の真菌）、植物細胞（例えばタバコまたはトマト植物細胞）、動物細胞（例えばヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞または昆虫細胞）またはハイブリドーマであってもよい。ホスト細胞の例としては、サルの腎臓細胞であるCOS-7細胞株（ATCC CRL 1651）（Gluzman et al., 1981, Cell 23:175）、L細胞、C127細胞、3T3細胞（ATCC CCL 163）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはその誘導体、例えばVeggie CHOおよび血清不含培地で増殖する、関連細胞株（Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31）またはDHFRが欠損しているCHO系統のDX-B11（Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20）、HeLa細胞、BHK（ATCC CRL 10）細胞株、アフリカミドリザルの腎臓細胞株CV1由来のCV1/EBNA細胞株（ATCC CCL 70）（McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821）、ヒト胎児由来腎臓細胞、例えば293、293 EBNAもしくはMSR 293、ヒト表皮A431細胞、ヒトColo205細胞、他の形質転換霊長類細胞株、正常二倍体細胞、初代培養組織の試験管内培養由来の細胞株、初代人工培養組織、HL-60、U937、HaKまたはJurkat細胞が挙げられる。典型的に、ホスト細胞は、ポリペプチドをコードする核酸で形質転換または遺伝子導入し、次にそれを該ホスト細胞中で発現させることのできる培養細胞である。「組み換えホスト細胞」という語は、発現させる核酸で形質転換したか、または遺伝子導入したホスト細胞を表すのに用い得る。ホスト細胞はまた、核酸を含むが、調節配列を該核酸と作動可能に連結するように該ホスト細胞に導入しなければ、所望のレベルでは該核酸を発現しない細胞であってもよい。ホスト細胞という語は、特定の対象細胞だけでなく、該細胞の子孫もしくは潜在的な子孫も指すということは理解されている。世代が引き継がれる際に、例えば変異または環境の影響によって特定の変化が起こり得るため、かかる子孫は実際には親細胞と同一ではない可能性もあるが、本明細書で用いる該用語の範囲内に含まれる。

【0123】

抗原結合蛋白質

抗原結合蛋白質（例えば、抗体、抗体断片、抗体誘導体、抗体ムテインおよび抗体変異体）は、PD-L1（好ましくはヒトPD-L1）に結合するポリペプチドである。抗原結合蛋白質には、PD-L1の生物活性を阻害する抗原結合蛋白質が含まれる。

【0124】

1つ以上の抗原結合蛋白質を含む多量体を、PD-L1拮抗剤として用いてもよい。多量体は、共有結合もしくは非共有結合により連結した二量体、三量体もしくはそれ以上の多量体の形態であってもよい。2つ以上の抗原結合蛋白質を含む多量体は、例えばホモ二量体として用いることが考えられる。他の多量体としては、ヘテロ二量体、ホモ三量体、ヘテロ三量体、ホモ四量体、ヘテロ四量体などが挙げられる。

【0125】

態様の一は、抗原結合蛋白質に融合したペプチド部分間の、共有結合もしくは非共有結合による相互作用を介して結合した複数の抗原結合蛋白質を含む多量体に関する。かかるペプチドは、ペプチドリinker（スパーサー）または、多量体化を促進する性質を持つペプチドであってもよい。以下に詳述するように、結合する抗原結合蛋白質の多量体化を促進し得るペプチドとしては、ロイシンジッパーおよび抗体由来の特定のポリペプチドが挙げられる。

【0126】

特定の態様において、多量体は、2～4個の抗原結合蛋白質を含む。該多量体の抗原結合蛋白質は、例えば、上述の変異体または断片のような、任意の形態であってもよい。該多量体は、PD-L1結合活性を有する抗原結合蛋白質を含むのが好ましい。

【0127】

態様の一において、多量体は、免疫グロブリン由来のポリペプチドを用いて作製する。抗体由来のポリペプチドの様々な部分（Fcドメインを含む）に融合した、特定の異種性ポリペプチドを含む融合蛋白質の作製は、例えば、Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; and Hollenbaugh et

al., 1992 “Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins”, in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11に記載されている。

【0128】

態様の一は、PD-L1抗体のPD-L1結合断片を抗体のFc領域に融合させることにより作製した2つの融合蛋白質を含む二量体に関する。該二量体は、例えば、融合蛋白質をコードする遺伝子融合物を適当な発現ベクターに挿入し、該組み換えベクターで形質転換した宿主細胞において該遺伝子融合物を発現させ、発現した融合蛋白質を抗体分子のように集合させて、Fc部の間に鎖間のジスルフィド結合を形成することを可能にすることによって、二量体を得ることにより作製し得る。

【0129】

「Fcポリペプチド」という語は、抗体のFc領域由来のポリペプチドの天然およびムテイン形態を含む。二量体化を促進するヒンジ領域を含む該ポリペプチドの切断型もまた含まれる。Fc部（およびそこから形成される多量体）を含む融合蛋白質は、プロテインAまたはプロテインGカラムでの親和性クロマトグラフィーによる精製が容易であるという利点をもたらす。

【0130】

多量体の抗原結合蛋白質の他の製造方法としては、ロイシンジッパーの使用が挙げられる。ロイシンジッパードメインは、それらが存在する蛋白質の多量体化を促進するペプチドである。ロイシンジッパーは、元々、いくつかのDNA結合蛋白質で同定され (Landshulz et al., 1988, Science 240:1759)、それ以来種々の異なる蛋白質で発見されている。公知のロイシンジッパーには、天然起源のペプチドと、二量体化もしくは三量体化するその誘導体がある。可溶性の多量体蛋白質の作製に適したロイシンジッパードメインの例は、国際公開第94/10308号に記載されており、肺サーファクト蛋白質D (SPD) 由来のロイシンジッパーが、Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191に記載されている。そこに融合した異種性の蛋白質の安定的な三量体化を可能にする修飾ロイシンジッパーの使用が、Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78に記載されている。一つの方法において、ロイシンジッパーペプチドに融合した、抗PD-L1抗体断片またはその誘導体を含む組み換え融合蛋白質を適当な宿主細胞で発現させ、形成した可溶性の多量体抗PD-L1抗体断片または誘導体を、培養上清より回収する。

【0131】

本発明の抗原結合蛋白質の抗原結合断片は、慣用的な技術により作製してよい。かかる断片の例としては、FabおよびF(ab')₂断片が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0132】

本発明は、PD-L1に結合するモノクローナル抗体を提供する。モノクローナル抗体は、当該分野で知られている任意の技術、例えば免疫化スケジュールの完了後に遺伝子導入動物から回収した脾臓細胞を不死化することにより作製してよい。該脾臓細胞は、当該分野で公知の任意の技術、例えばそれらを骨髓腫細胞と融合させてハイブリドーマを作製することにより不死化し得る。ハイブリドーマ作製融合手法で用いる骨髓腫細胞は、抗体を産生せず、融合効率が高く、所望する融合細胞（ハイブリドーマ）のみの増殖を支持する特定の選択的な培地中での増殖を不可能にする酵素欠損を有することが好ましい。マウスの融合において使用する適当な細胞株の例としては、Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 4 1、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7およびS194/5X X0 Bulが挙げられ；ラット融合に用いる細胞株の例としては、R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983Fおよび48210が挙げられる。細胞融合に有用な他の細胞株としては、U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2およびUC729-6が挙げられる。

【0133】

PD-L1に対する抗原結合蛋白質を、例えば、試験管内または生体内において、PD-L1ポリペプチドの存在を検出するためのアッセイに使用してよい。該抗原結合蛋白質はまた、免疫親和性クロマトグラフィーによるPD-L1蛋白質の精製に用いてもよい。

遮断性抗原結合蛋白質は、本明細書に記載の方法に使用してよい。PD-L1拮抗剤として機能する該抗原結合蛋白質は、任意のPD-L1誘発性の症状、例えば非限定的な例としては種々のがんの処置に使用し得る。

【0134】

抗原結合蛋白質は、試験管内手法に使用しても、生体内でPD-L1誘発性の生物活性を阻害するために投与してもよい。したがって、本明細書中に例を挙げるような、PD-L1の蛋白質分解性の活性化により（直接的または間接的に）引き起こされるもしくは悪化する障害を処置してもよい。態様の一において、本発明は、PD-L1誘発性の生物活性を低下させるために、PD-L1遮断性抗原結合蛋白質を、それを必要としている哺乳類に有効量で生体内投与することを含む、治療方法を提供する。

10

【0135】

抗原結合蛋白質は、PD-L1の生物活性を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体を含む。

【0136】

抗原結合蛋白質は、多数の慣用技術のうちの任意の技術により作製してよい。例えば、天然で発現する細胞から単離してもよく（例えば、抗体を、それを産生するハイブリドーマから精製してよい）または、当該分野で公知の任意の技術を用いて組み換え発現系で作製してよい。例えば、以下を参照のこと：Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, New York (1980); およびAntibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988)。

20

【0137】

当該分野で公知の任意の発現系を、本発明の組み換えポリペプチドの作製に用いてよい。一般的に、ホスト細胞を、所望のポリペプチドをコードするDNAを含む組み換え発現ベクターを用いて形質転換する。使用し得るホスト細胞としては、原核生物、酵母または高等真核生物細胞が挙げられる。原核生物には、グラム陰性または陽性生物、例えば大腸菌または桿菌(bacilli)が含まれる。高等真核生物細胞には、昆虫細胞および哺乳類起源の確立された細胞株が含まれる。適当な哺乳類ホスト細胞株の例としては、サル腎臓細胞のCOS-7株(ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23:175)、L細胞、293細胞、C127細胞、3T3細胞 (ATCC CCL 163)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞、HeLa細胞、BHK (ATCC CRL 10) 細胞株および、McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821に記載されている、アフリカミドリザル腎臓細胞株CV1 (ATCC CCL 70)由来のCV1/EBNA細胞株が挙げられる。細菌、真菌、酵母および哺乳類ホスト細胞に用いるのに適当なクローニングおよび発現ベクターは、Pouwels et al.に記載されている(Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985)。

30

【0138】

形質転換細胞は、ポリペプチドの発現を促進する条件下で培養してよく、該ポリペプチドは、慣用的な蛋白質精製手法により回収する。かかる精製手法の1つは、親和性クロマトグラフィー、例えばそこに結合しているPD-L1の全てまたは一部（例えば細胞外ドメイン）を有するマトリクスに対する親和性クロマトグラフィーの使用を含む。本明細書で使用することを考慮しているポリペプチドとしては、内在性の物質の混入を実質的に含まない、実質的に同種の組み換え哺乳類抗PD-L1抗体ポリペプチドが挙げられる。

40

【0139】

多数の公知の技術のうちの任意のものを用いて、抗原結合蛋白質を作製し、所望の性質についてスクリーニングしてよい。特定の技術は、所望の抗原結合蛋白質（例えば抗PD-L1抗体）のポリペプチド鎖（またはその一部）をコードする核酸を単離すること、および該核酸を組み換えDNA技術によって操作することを含む。該核酸はまた、所望の他の核酸に融合させても、または（例えば変異導入または他の慣用的な技術によって）例えば1以上のアミノ酸残基を付加、欠失または置換させて変異させてもよい。

【0140】

50

一本鎖抗体は、H鎖とL鎖の可変領域（F_v領域）断片を、アミノ酸架橋（短ペプチドリンカー）を介して連結し、一本鎖のポリペプチド鎖を得ることにより形成し得る。該一本鎖F_v（scFv）は、2つの可変領域ポリペプチド（V_LおよびV_H）をコードするDNA間のペプチドリンカーをコードするDNAを融合することにより作製する。得られたポリペプチドは、折りたたまれて、2つの可変領域間の可動性リンカーの長さによって、抗原結合単量体を形成するか、またはマルチマー（例えば二量体、三量体または四量体）を形成し得る（Kortt et al., 1997, Prot. Eng. 10:423; Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18:95-108）。異なるV_LおよびV_Hを含むポリペプチドを組み合わせることによって、異なるエпитープに結合するマルチマーのscFvを形成し得る（Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18:31-40）。一本鎖抗体の作製用に開発された技術には、米国特許第4,946,778号；Bird, 1988, Science 242:423; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879; Ward et al., 1989, Nature 334:544, de Graaf et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178:379-87に記載されているものが含まれる。

【0141】

所望の抗体から、異なるサブクラスまたはアイソタイプの抗体を得る、すなわちサブクラススイッチの技術は公知である。したがって、例えば、IgM抗体からIgG抗体を得ることは可能であり、逆もまた可能である。かかる技術により、特定の抗体（親抗体）の抗原結合性を有するが、親抗体とは異なる抗体のアイソタイプもしくはサブクラスに関連する生物学的性質を有する、新規の抗体を作製することが可能である。組み換えDNA技術を用いてよい。特定の抗体ポリペプチドをコードするクローニングしたDNA、例えば所望のアイソタイプの抗体の定常領域をコードするDNAを、かかる手法に用いてよい（Lantto et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178:303-16）。さらに、IgG4抗体を作製しようとする場合、IgG4抗体において不均一性をもたらし得るH鎖間ジスルフィド結合が形成される傾向を低下させるために、ヒンジ領域に点変異（CPSCP→CPPCP）を導入することが望ましい場合もある（Bloom et al., 1997, Protein Science 6:407）。

【0142】

特定の態様において、本発明の抗原結合蛋白質は、PD-L1に対して少なくとも 10^6 の結合親和性（ K_a ）を示す。他の態様において、該抗原結合蛋白質は、少なくとも 10^7 、少なくとも 10^8 、少なくとも 10^9 または少なくとも 10^{10} Mの K_a を示す。他の態様において、該抗原結合蛋白質は、本明細書の実施例に記載する抗体と実質的に同じ K_a を示す。

【0143】

他の態様において、本発明は、PD-L1からの解離速度の低い抗原結合蛋白質を提供する。態様の一において、該抗原結合蛋白質は $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-1}$ Mまたはそれより低い K_{off} を示す。他の態様において、 K_{off} は $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-1}$ Mであるかまたはそれより低い。他の態様において、 K_{off} は、本発明の明細書に記載する抗体と実質的に同じである。他の態様において、該抗原結合蛋白質は、本明細書に記載する抗体と実質的に同じ K_{off} でPD-L1と結合する。

【0144】

他の局面において、本発明は、PD-L1の活性を阻害する、抗原結合蛋白質を提供する。態様の一において、該抗原結合蛋白質は、 1000 nM以下の IC_{50} を有する。他の態様において、該 IC_{50} は 100 nM以下であり；他の態様において、 IC_{50} は 10 nM以下である。他の態様において、該 IC_{50} は本明細書の実施例に記載する抗体の IC_{50} と実質的に同じである。他の態様において、該抗原結合蛋白質は、本明細書に記載する抗体と実質的に同じ IC_{50} でPD-L1の活性を阻害する。

【0145】

他の局面において、本発明は、細胞の表面に発現しているヒトPD-L1に結合し、そのように結合した場合に、細胞表面のPD-L1量を有意に減少させることなく細胞内のPD-L1シグナル伝達活性を阻害する抗原結合蛋白質を提供する。細胞の表面および／または内部のPD-L1量を決定または評価するための任意の方法を用いてもよい。他の

態様において、該抗原結合蛋白質のPD-L1発現細胞への結合は、細胞表面のPD-L1の内在化を約75%、50%、40%、30%、20%、15%、10%、5%、1%または0.1%より低く減少させる。

【0146】

他の局面において、本発明は、試験管内または生体内（例えばヒト対象に投与した場合）において、少なくとも1日の半減期を有する、抗原結合蛋白質を提供する。態様の一において、該抗原結合蛋白質は少なくとも3日の半減期を有する。他の態様において、該抗原結合蛋白質は、4日以上半減期を有する。また別の態様において、該抗原結合蛋白質は、8日以上半減期を有する。また別の態様において、該抗原結合蛋白質は、誘導体化していないまたは修飾していない抗原結合蛋白質と比較して半減期が長くなるように誘導体化または修飾される。また別の態様において、該抗原結合蛋白質は、例えば、国際公開第00/09560号に記載されているように、血清半減期を長くするための1以上の点変異を含み、該文献は引用により本明細書中に包含される。

【0147】

本発明はさらに、多特異性抗原結合蛋白質、例えば二重特異性抗原結合蛋白質、例えば、2つの異なる抗原結合部位または領域を介して、PD-L1の異なる2つのエピトープに結合する、またはPD-L1のエピトープと他の分子のエピトープとに結合する抗原結合蛋白質を提供する。さらに、本明細書に記載の二重特異性抗原結合蛋白質は、本明細書に記載する抗体の1つ由来のPD-L1結合部位と、他文献の引用により本明細書に包含される抗体を含む、本明細書に記載する他の抗体由来の第二のPD-L1結合領域とを含んでいてもよい。あるいは、二重特異性抗原結合蛋白質は、本明細書に記載する抗体の1つ由来の抗原結合部位と、当該分野で公知の他のPD-L1抗体、または公知の方法もしくは本明細書に記載の方法により作製した抗体由来の第二の抗原結合部位を含んでいてもよい。

【0148】

二重特異性抗体の作製方法は当該分野で多数知られている。かかる方法には、Milstein et al., 1983, Nature 305:537に記載のハイブリッド-ハイブリドーマの使用および抗体断片の化学カップリング(Brennan et al., 1985, Science 229:81; Glennie et al., 1987, J. Immunol. 139:2367; 米国特許第6,010,902号)が含まれる。さらに、二重特異性抗体は、組み換え方法、例えばロイシンジッパー部分(すなわち、優先的にヘテロダイマーを形成するFosおよびJun蛋白質由来のロイシンジッパー部分; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547)または米国特許第5,582,996号に記載されるような他の重要な相互作用性のドメイン構造を介して作製してもよい。さらなる有用な技術としては、米国特許第5,959,083号および第5,807,706号に記載されるものも含まれる。

【0149】

他の局面において、該抗原結合蛋白質は、抗体の誘導体を含む。かかる誘導体の抗体は、所望の性質、例えば特定の用途における半減期の延長などを該抗体にもたらす任意の分子または物質を含んでいてもよい。かかる誘導体抗体は、例えば、検出可能な（または標識）部分（例えば放射活性、発色性、抗原性または酵素分子）、検出可能なビーズ（例えば磁気ビーズ）、高電子密度ビーズ(electrodense)（例えば金ビーズ）または他の分子に結合する分子（例えばビオチンまたはストレプトアビジン）、治療用または診断用部分（例えば放射活性、細胞毒性または薬学的に活性な部分）または該抗体の特定の使用（例えば対象、例えばヒト対象への投与または他の生体内もしくは試験管内の使用）に対する適性を高める分子を含んでいてもよい。抗体を誘導体化させるのに使用し得る分子の例としては、アルブミン（例えばヒト血清アルブミン）およびポリエチレングリコール（PEG）が挙げられる。抗体のアルブミン連結およびPEG化誘導体は、当該分野でよく知られている技術を用いて作製し得る。態様の一において、該抗体は、トランスチレチン（TTR）またはTTR変異体に共役しているかまたは別の方法で連結していてもよい。該TTRまたはTTR変異体は、例えば、デキストラン、ポリ（n-ビニルプロリドン）、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド/エチレ

ンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオールおよびポリビニルアルコールからなる群から選択される化学物質により化学的に修飾されていてもよい。

【0150】

適応症

局面の一において、本発明は、対象の処置方法を提供する。該方法は、例えば、対象に対して一般的に健康によい影響を及ぼし得る、例えば、対象の期待寿命を延長し得る。あるいは、該方法は、例えば、疾患、障害、症状または疾病（「症状」）を処置、予防、治療、軽減または改善し得る。処置する症状には、PD-L1の不適当な発現または活性に特徴づけられる症状が含まれる。かかる症状には、発現または活性のレベルが高すぎるものがあり、処置には本明細書に記載するPD-L1拮抗剤を投与することが含まれる。該障害または症状はがんに関連するものである。特に、それらのがんには、肺がん、卵巣がんおよび結腸がんおよび種々の骨髄腫が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0151】

本明細書に記載の特定の抗原結合蛋白質で処置または予防し得る医学的症状および疾患には、種々のがんが含まれる。

【0152】

治療方法および抗原結合蛋白質の投与

本明細書に記載の特定の方法には、PD-L1結合性の抗原結合蛋白質を対象に投与し、それにより、PD-L1誘発性の、特定の症状において機能する生物応答を低下させることが含まれる。特定の態様において、本発明の方法は、内在性のPD-L1をPD-L1結合性の抗原結合蛋白質と、例えば対象への投与または生体外手法により接触させることを含む。

20

【0153】

「処置」という後は、障害の少なくとも1つの症候または他の局面の軽減または予防、または疾患の重症度の低下などを含む。抗原結合蛋白質は、実用可能な治療剤を構成するにあたって、完全な治癒をもたらすか、疾患の全ての症候または徴候を根絶する必要はない。関連分野では認識されていることであるが、治療剤として使用されている薬物は、有用な治療剤とみなされるためには、特定の疾患状態の重症度を低下させればよく、該疾患の全ての徴候を根絶する必要はない。同様に、実用可能な予防薬を構成するために、予防用に投与した処置が、症状の発症を予防するにあたって完全に有効である必要はない。単純に、（例えば、症候の数もしくは重症度を低下させることによって、または他の処置の有効性を高めることによって、または他の有用な効果をもたらすことによって）疾患の影響を低下させるか、または該疾患が対象において発症もしくは悪化する可能性を低下させれば充分である。本発明の態様の一は、患者にPD-L1拮抗剤を、かかる特定の障害の重症度を反映する指標を、ベースラインを超えて持続的に改善させるのに十分な量および期間投与することを含む方法に関する。

30

【0154】

関連分野では理解されているように、抗体およびその断片を含む、本発明の医薬組成物は、症候に適当な方法で対象に投与する。医薬組成物は任意の適当な技術によって投与してよく、例えば、非経口、局所または吸入による投与が挙げられるが、これらに限定されるものではない。注射する場合、該医薬組成物は、例えば、関節内、静脈内、筋肉内、病巣内、腹腔内または皮下経路を介して、ボラス注射または持続点滴により投与してよい。局所投与、例えば疾患または損傷が考えられる部位への局所投与は、経皮投与およびインプラントからの徐放である。吸入による送達としては、例えば、経鼻もしくは経口吸入、ネブライザーの使用、エアロゾル形態での該拮抗剤の吸入等が挙げられる。他の代替例としては、点眼剤：丸剤、シロップ剤、トローチ剤またはチューインガムを含む経口製剤：およびローション剤、ゲル剤、スプレー剤および軟膏剤のような局所用製剤が挙げられる。

40

【0155】

生体外手法での抗原結合蛋白質の使用もまた考えられている。例えば、患者の血液もし

50

くは他の体液を、生体外でPD-L1に結合する抗原結合蛋白質と接触させてもよい。該抗原結合蛋白質は、適当な不溶マトリクスまたは固体の支持物質に結合させてよい。

【0156】

抗原結合蛋白質は、1種以上の付加的な成分、例えば生理学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物の形態で有利に投与される。該組成物は、1種以上の生理学的に有効な剤、例えば、第二の炎症もしくは免疫阻害物質、抗血管新生物質、鎮痛物質等を含んでいてよく、その非限定的な例を本明細書中に記載する。種々の特定の態様において、本組成物は、PD-L1結合性の抗原結合蛋白質に加えて、1種、2種、3種、4種、5種または6種の生理学的に有効な剤を含む。

【0157】

組み合わせ療法

他の局面において、本発明は、PD-L1阻害性抗原結合蛋白質と1種以上の他の処置を用いて対象を処置する方法を提供する。態様の一において、かかる組み合わせ療法により、例えば、腫瘍中の複数の部位または複数の標的を攻撃することにより、相乗効果または相加効果が達成される。本発明に用い得る組み合わせ療法の種類としては、標的細胞および標的組織内の複数の種類の細胞において、単一の疾患関連性経路、複数の経路の複数のノードを阻害または（適当であれば）活性化することが挙げられる。

【0158】

他の態様において、組み合わせ療法は、対象に、本明細書に記載するPD-L1作動薬または拮抗剤を、2、3、4、5、6またはそれ以上の種類投与することを含む。他の態様において、該方法は、対象に、ともにPD-L1介在性のシグナル伝達を（直接的または間接的に）阻害または活性化する2つ以上の処置を投与することを含む。該方法の例としては、2種以上のPD-L1阻害性抗原結合蛋白質、1種のPD-L1阻害性抗原結合蛋白質と1種以上の抗がん性の他の治療剤（例えば、細胞傷害性剤および／または免疫調節剤）、または1種のPD-L1阻害性抗原結合蛋白質と1つ以上の他の処置（例えば外科手術または放射線照射）の組み合わせが挙げられる。さらに、1種以上の抗PD-L1抗体または抗体誘導体は、1種以上の分子または他の処置と組み合わせ使用してよく、ここで、かかる他の分子および／または処置は、PD-L1に直接的には結合または影響を及ぼさないが、組み合わせることにより、処置する症状の処置または予防に効果的である。態様の一において、1種以上の分子および／または処置は、治療の過程において、他の1種以上の分子または処置により引き起こされる症状、例えば悪心、疲労、脱毛、悪液質、不眠等を処置または予防する。分子および／または他の処置の組み合わせを使用する全ての場合において、個々の分子および／または処置を、有効である任意の順番、期間で、例えば、同時、連続的または交互に投与してよい。態様の一において、該処置方法は、1種の分子または他の処置による第一の処理過程が完了した後に、第二の処理過程を開始することを含む。第一の処置過程の終了と第二の処置過程の開始の間の期間は、該治療過程が全体的に有効になり得る任意の期間であってよく、例えば秒、分、時間、日、週、月または年単位であってよい。

【0159】

他の態様において、該方法は、本明細書に記載する1種以上のPD-L1拮抗剤と1種以上の他の処置（例えば治療的処置または緩和処置）を投与することを含む。該方法が対象に2種以上の処置を投与することを含む場合、該処置の順番、タイミング、数、濃度および体積は、医学的な要件および処置の限定によってのみ限定される、すなわち、2つの処置を、例えば同時、連続的、交互あるいは他の任意のレジメンによって投与し得ることは理解されるべきである。

【実施例】

【0160】

実施例1

この実施例は、ヒトリンパ球に発現するヒトPD-L1に結合する、本明細書に記載する抗PD-L1抗体の特徴を示す。ヒト末梢血単核球を、抗CD3とともに3日間培養して

10

20

30

40

50

活性化させ、PD-L1の発現を促進した。結合は、該活性化リンパ球に連続希釈した該抗体を添加することにより評価した。洗浄後、フィコエリトリン標識抗ヒトIg試薬による染色の後に、FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA)を用いた解析を行って結合を検出した。抗ヒトIgGは、Bリンパ球上の免疫グロブリンと反応するため、細胞を、抗ヒトCD19 APC-Cy5試薬を用いて共染色した。データは、CD19陰性のリンパ球をゲーティングすることにより得、結果は図1に示す。H6抗体およびH10抗体はともに、100pMの範囲のEC₅₀で、強力な結合活性を示す。

【0161】

実施例2

この実施例により、本明細書に記載する抗PD-L1抗体のヒトリンパ球への結合の結果を示す。抗PD-L1抗体を、非活性化リンパ球への結合について評価した。末梢血単核球を、抗PD-L1抗体(1μg/ml)とともにインキュベーションした後、洗浄した。抗PD-L1抗体の結合を、フィコエリトリン結合型ヒトIg試薬を用いて染色して検出した。染色された集団を特定するため、細胞を抗CD3 FITCまたは抗CD56 APC試薬で共染色した。抗ヒトIg試薬は、Bリンパ球上の免疫グロブリンと反応するため、細胞を、抗ヒトCD19 APC-Cy5試薬でも染色した。図2に示すデータは、FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA)を用いて、続けて解析したCD19陰性リンパ球より得られたものである。結果は、CD56陽性NK細胞は、抗PD-L1抗体と反応するが、CD3+T細胞は反応しないことを示す。

【0162】

実施例3

この実施例により、本明細書に記載する抗PD-L1抗体が、リンパ球の増殖に対して及ぼす影響を示す。抗PD-L1抗体を、刺激に対するリンパ球の応答の調節能について評価した。抗PD-L1抗体であるH1、H6およびH10を10μg/mlにて、蛍光色素カルボキシフルオセイン(CFSE)で標識し、抗CD3(1ng/ml)で刺激した末梢血単核球の培養物に添加した。3日間培養した後、FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA)を用いたフローサイトメトリーにより、増殖活性について該細胞を評価した。図3に示す結果により、抗PD-L1抗体が、リンパ球の増殖を阻害したことが示される。

【0163】

実施例4

この実施例により、NK細胞の、本明細書に記載する抗PD-L1抗体が介在する細胞増殖阻害についての影響を示す。優先的にNK細胞への結合を示す抗PD-L1抗体を用いて、増殖阻害におけるこのことの意義を試験した。FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA)を用いたセルソーティングにより、精製したCD4+、CD8+、CD56+(NK)および単球の集団を得た。基本の培養として、1.5 x 10⁵個のCD4+細胞と3 x 10⁴個の単球を、抗PD-L1抗体H10(10μg/ml)を添加して、または添加せずに抗CD3(1ng/ml)で刺激した。別々の培養において、CD8+細胞またはNK細胞(ともに3 x 10⁴個)を、この基本培養物に添加した。3日間培養した後、フローサイトメトリーにより測定するリンパ球活性化の指標として、CD25の発現について細胞染色を行った。図4に示す結果を、分画していない全PBMC(1.5 x 10⁵個)と比較した。抗PD-L1抗体は、全PBMCを含む培養物中およびNK細胞を添加した培養物のリンパ球の活性を阻害したが、NK細胞が存在しない場合は阻害しなかった。

【0164】

実施例5

この実施例により、抗PD-L1のNK細胞活性化への影響を示す。本明細書に記載する抗PD-L1抗体を、リンパ球の活性化促進能について評価した。末梢血単核細胞またはセルソーティングにより単離したリンパ球サブセットの単離集団を、抗PD-L1抗体(10μg/ml)の存在下もしくは非存在下にて、IL-2(100U/ml)を添加して培養した。5日間培養した後、細胞の活性化の指標としてCD25の発現について細胞を染色し、フローサイトメトリーによって解析した。図5に示す結果により、H6およびH10が

、細胞の活性化を亢進し、応答性のリンパ球集団がNK細胞であることが示される。

【0165】

実施例6

この実施例により、本明細書に記載する抗PD-L1抗体の、多発性硬化症(MS)のマウスモデルにおける、疾患の進行に対する影響を示す。抗PD-L1抗体を、MSのモデルとして実験的自己免疫性脳炎(EAE)を発症するように誘導したマウスの疾患の過程の調節能について評価した。疾患の誘導は、C57Bl/6マウスにおいて、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(MOG)ペプチドおよび百日咳毒素の注射により行った。疾患の症候が見られるようになると、該マウスに対して、1日おきに抗PD-L1抗体(0.1mg)の腹腔内注射を行った。図6より、抗PD-L1抗体H6およびH10は、いずれも、疾患の発症過程に影響を及ぼし、H6は疾患の重症度を大きく低下させたことが示される。

【0166】

実施例7

この実施例により、本明細書に記載する抗PD-L1抗体G12の特徴付けを示す。標準的なNHS/EDCカップリング方法を用いて、rhPD-L1をCM5センサーチップに固定した。全ての測定を、HBS-EPバッファー中で、流速30μL/分にて行った。抗体の濃度を連続的に希釈した。該データに当てはめるのに、1:1(ラングミュア)結合モデルを用いた。

【0167】

表1に、G12についての結合データを示す。

【表1】

		G12
Biacore	k_{on} ($M^{-1} s^{-1}$)	1.31E+07
	k_{off} (s^{-1})	4.90E-04
	Kd (M)	3.74E-11

【0168】

実施例8

この実施例により、G12が、rhPD-1とrhPD-L1間の相互作用を遮断することを示す実験の結果を示す。96ウェルELISAプレートを、PD1/His 1ng/μLで4℃にて一晩コーティングした後、PBS中のカゼインでブロッキングを行った。2倍に連続希釈したIgG(20μg/mlから開始)20μlと0.25μl/ml PD-L1/Fc 20μlを予め混合し、該混合物を30分間インキュベーションした。該プレートをPBS-Tween(PBST)で3回洗浄した。該混合物25μlをELISAプレートに移し、振盪しながら30分間インキュベーションした。PBSTで3回洗浄した。HRP結合型ヤギ抗ヒトFc(カゼイン中1:500)を添加し、基質としてTMBを使用して30分間発色させた。2MH₂SO₄を添加して反応を停止した。ODを450nmにて読み取った。

【表2】

表2

		G12
PD-1/PD-L1相互作用の遮断 (M)	IC ₅₀	7.288E-11

【0169】

実施例9

この実施例により、CHO細胞の表面に発現するヒトPD-L1に対するG12の結合についての試験管内EC₅₀データを示す。この実施例により、細胞結合の最大化という観点による、この抗体の結合特性および50%結合飽和(EC₅₀)が達成される濃度が示される。この実施例における実験手法は以下の通りである：50,000個のCHO-PD-L

1細胞を、v底の96ウェルプレートのウェル中に、FACSバッファー (PBS + 2% FBS) 100 μ l中にて一定量入れた。図7に示す濃度を含む、抗体の希釈曲線をFACSバッファー中で作製した。細胞をスピンドウンし、FACSバッファーで1回洗浄した後、抗体溶液25 μ lでの再懸濁を3つ組みで行った。0.5時間インキュベーションした後、細胞をFACSバッファーで1回洗浄し、PE結合型のヤギ抗ヒトIgG (γ 鎖特異的) 二次抗体 (Southern Biotech カタログ番号2040-09) 50 μ lで再懸濁した。細胞をさらに0.5時間インキュベーションした後、FACSバッファーで1回洗浄した。細胞をFACSバッファー25 μ l中で再懸濁した後、FL2-Hチャンネルの蛍光強度中央値 (MFI: median fluorescence intensity) を、Intellicyt HTFCフローサイトメーターを用いて決定した。

【0170】

結果: 図7および表3に示すようにG12抗PD-L抗体のCHO-PD-L1細胞に対する細胞結合 EC_{50} は、 $1.71E-09$ Mであった。データは、Intellicyt HTFCフローサイトメーターにて収集し、FlowJoソフトウェアを用いて処理し、非線形回帰を用いてGraph Pad Prismで解析およびプロットした。データポイントは、陽性標識細胞のMFI $\pm$ 標準誤差として示す。

【表3】

表3

		G12
細胞結合 EC_{50} (M)	CHO-PD-L1	$1.71E-09$

【0171】

実施例10

この実施例により、組み換えヒトPD-1 (PD-1-Fcキメラ; Sino Biologics) およびCHO細胞に発現するヒトPD-L1の間の相互作用の、抗PD-L1抗体G12による遮断についての試験管内 IC_{50} データを示す。ここで、PD-L1を発現するCHO細胞を、rhPD-1-Fcキメラ蛋白質を添加する前にG12と共にインキュベーションした。インキュベーションして洗浄した後、細胞の表面に発現したPD-L1へのPD-1の結合を、Alexa-Fluor 647タグ化抗PD-1抗体を用いて、フローサイトメトリー (Intellicyt HTFC; FL-4H) により検出した。この実施例により、抗PD-L1モノクローナル抗体G12が、CHO細胞の表面上に発現しているPD-L1へのPD-1の結合を効率的に阻害することができたことを示している。

【0172】

結果: 図8および表4に示すように、PD-1/PD-L1細胞性相互作用のG12による遮断についての IC_{50} は $1.76E-09$ Mである。データは、Intellicyt HTFCフローサイトメーターにて収集し、FlowJoソフトウェアを用いて処理し、非線形回帰を用いてGraph Pad Prismにより解析してプロットした。データポイントは、FL-4HチャンネルのMFI $\pm$ 標準誤差として示す。

【表4】

表4

		G12
PD-1/PD-L1相互作用 阻害 IC_{50} (M)	CHO-PD-L1/ rhPD-1-Fc	$1.76E-09$

【0173】

実施例11

この実施例により、ES-2ヒト卵巣がん細胞の表面に発現するPD-L1へのG12の結合についての試験管内 EC_{50} データを示す。この実施例により、細胞結合の最大化という点についての抗体の結合特性および50%結合飽和 (EC_{50}) が達成される濃度が示さ

れる。この実施例において、実験手法は以下の通りである：ES-2細胞を、IFN γ 500 IU/mlで18時間処理して、PD-L1のレベルをベースの発現より上昇させた。誘導後、50,000個のES-2細胞をv底96プレートのウェルに、FACS Buffer (PBS + 2% FBS) 100 μ l中にて一定量入れた。図9に示す濃度を含む、抗体の希釈曲線を、FACSバッファー中で作製した。細胞をスピンドウンし、FACSバッファーで1回洗浄した後、3つ組みで抗体溶液25 μ l中に再懸濁した。0.5時間インキュベーションした後、細胞をFACSバッファーで1回洗浄し、PE結合型ヤギ抗ヒトIgG (γ 鎖特異的)二次抗体(Southern Biotech カタログ番号2040-09) 50 μ lで再懸濁した。細胞をさらに0.5時間インキュベーションした後、FACSバッファーで1回洗浄した。細胞をFACSバッファー25 μ lで再懸濁し、Intellicyt HTFCフローサイトメーターを用いてFL2-HチャンネルのMFIを決定した。

10

【0174】

結果：図9および表5に示すように、抗PD-L1抗体G12の、ES-2卵巣がん細胞に対する細胞結合EC₅₀は4.58E-11Mであった。データはIntellicyt HTFCフローサイトメーターに収集し、FlowJoソフトウェアを用いて処理し、非線形回帰を用いてGraph Pad Prismにて解析してプロットした。データポイントは、FL-2Hチャンネルで検出されるMFI $\pm$ 標準誤差として表す。組み換えhIFN γ 500 IU/mlで18時間処理した後、ES-2卵巣がん細胞上に発現するヒトPD-L1に対する、抗PD-L1 mAb G12の細胞結合EC₅₀を表5に示す。

【表5】

20

表5

		G12
細胞結合EC50 (M)	ES-2	4.58E-11

【0175】

30

実施例12

この実施例により、リンパ球エフェクター細胞中のリンパ球の活性に対する抗体の影響を評価するための混合リンパ球反応(MLR)を示す。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下または非存在下にて、IL-2分泌を測定した(図10)。抗体の機能的な活性を、精製CD4+Tリンパ球と、同種の樹状細胞からなる混合リンパ球反応(MLR)にて評価した。本明細書に記載する抗体G12抗体を用い、以前に開示されていた抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体10A5および12A4(Bristol-Myers/Medarex)(米国特許出願第2009/0055944号、当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。樹状細胞を調製するために、不連続パーコール勾配を用いて精製した単球を、GM-CSF(1,000 IU/ml)とIL-4(500 IU/ml)を添加して7日間培養した。CD4+細胞は、CD8、CD16、CD19およびCD20に対して応答を示すビオチン化抗体を用いてネガティブセレクションにより調製した。応答性の細胞の除去は、ビオチン結合磁気ビーズを用いて達成した。抗体を、表記する濃度にて、カルボキシフルオセイン(CFSE)標識した10⁵個のCD4+細胞と10⁴個の樹状細胞を含むウェルに添加した。5日間培養した後、サイトカイン定量用に上清を回収した。

40

【0176】

実施例13

この実施例により、抗PD-L1抗体によるPD-L1/PD-1経路の遮断の、リンパ球エフェクター細胞に対する影響を示すために用いた、混合リンパ球反応(MLR)を示す。T細胞の活性化は、抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下もしくは非存在下に

50

て測定した(図12)。抗体の機能性活性を、精製CD4+Tリンパ球と同種樹状細胞からなる同種混合リンパ球反応(MLR)にて評価した。本明細書に記載する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8を用い、以前に開示されている抗体配列からの自家作製により得られた、開示されている抗体である10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex)およびYW243.55S70(Roche/Genentech)(米国特許出願第2009/0055944号および第2010/0203056号;当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。樹状細胞を調製するために、不連続パーコール勾配を用いて精製した単球を、GM-CSF(1,000 U/ml)およびIL-4(500 U/ml)を添加して7日間培養した。CD4+細胞は、CD8、CD16、CD19およびCD20に対して応答を示すビオチン化抗体を用いて、ネガティブセクションにより調製した。応答性の細胞の除去は、ビオチン結合磁気ビーズを用いて達成した。抗体を表記する濃度にて、 10^5 個のカルボキシフルオレセイン(CFSE)標識したCD4+細胞と 10^4 個の樹状細胞を含むウェルに添加した。5日間培養した後、細胞を回収し、細胞活性化の指標としてCD25発現について染色した。細胞の活性化をフローサイトメトリーにより測定した。

10

【0177】

細胞の活性化についての結果を図13に示す。全ての抗PD-L1抗体について、細胞の活性化が上昇していた。図13において、データは、抗体を全く添加せずに、抗体の非存在下にて得られた試験値に対するパーセンテージとして表す。このように、細胞の活性化%が増加することが確認された。

20

【0178】

実施例14

抗PD-L1抗体の免疫応答の調節能を、混合リンパ球反応(MLR)を用いて評価した。このアッセイにおいて、抗PD-L1抗体の細胞の活性化およびIL-2産生に対する影響を測定した。MLRは、一人のドナー由来の 10^5 個の精製ヒトCD4+細胞を、他のドナーから調製した 10^4 個の単球由来の樹状細胞とともに培養することにより行った。樹状細胞の調製のために、単離した単球を、GM-CSF(1,000 U/ml)とIL-4(500 U/ml)とともに7日間培養した。特にことわらない限り、抗PD-L1抗体または対照抗体を同種MLR培養物に $10 \mu\text{g/ml}$ にて添加した。市販のELISAキット(Biolegend)を用いてIL-2を測定するために、3日目および5日目に上清を回収できるように、プレートを並行して準備した。抗体は、本明細書に記載する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8を用い、以前に開示されている抗体配列から自家作製された、開示されている抗体である10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex)およびYW243.55S70(Roche/Genentech)(米国特許出願第2009/0055944号および第2010/0203056号;当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

30

【0179】

IL-2の産生は、抗PD-L1抗体を添加することにより亢進された。

【0180】

実施例15

この実施例により、抗PD-L1抗体によるPD-L1/PD-1経路の遮断の、リンパ球エフェクター細胞に対する影響を示すための混合リンパ球反応(MLR)を示す。IFN- γ 分泌を、抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体の存在下もしくは非存在下にて測定した(図11)。該抗体の機能的な活性は、精製したCD4+Tリンパ球と同種の樹状細胞からなる同種の混合リンパ球反応(MLR)にて評価した。本明細書に開示する抗体H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11およびSH1C8を用い、以前に開示されていた抗体配列から自家作製された、開示されている抗体である10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex)およびYW243.55S70(Roche/Genentech)(米国特許出願第2009/0055944号および第2010/0203056号;当該文献の内容は引用により本明細書中に包含される)と比較した。

40

50

【0181】

樹状細胞を調製するために、不連続パーコール勾配により精製した単球を、GM-CSF (1,000 U/ml) および IL-4 (500 U/ml) とともに7日間培養した。CD4+細胞は、CD8、CD16、CD19 および CD20 に対して応答を示すビオチン化抗体を用いたネガティブセレクションにより調製した。応答性の細胞の除去は、ビオチン結合磁気ビーズを用いて達成した。抗体を、表記した濃度にて 10^5 個のカルボキシフルオレセイン (CFSE) 標識した CD4+細胞と 10^4 個の樹状細胞を含むウェルに添加した。5日間培養した後、サイトカイン定量用に上清を回収した。

【0182】

IFN- γ の産生は、抗 PD-L1 抗体の添加により亢進された。

【表 6 - 1】

配列表

	H鎖可変領域	L鎖可変領域	
E6	QMLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFNTYAI WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGKADYAQKFQDRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDKGREELG GNYYYAVDVWGP GTTVTVSS 配列番号 1	DIVMTQTPYSVSASVGDRVTITCRASQEVSR WVAWYQQKPGQAPKSLIYASSRLQSGVPS RFTASGSGTDFTLVISSLQPEDFATYYCQQYS RFPLTFGGGTKEIK 配列番号 2	10
	QVQLQQQLGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYTNAYAVSMRS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYFCAGGNSSS	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMVYDVSKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSS	
E7	HDDYWGQGLTVTVSS 配列番号 3 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF	YTSSNTRVFGTGKLTVL 配列番号 4 DIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSFTT YLAWYQQKPGKAPKLLIYQTSNLESQVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYSRY	20
	WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 5 EVQLVQSGAEVKKPGASLVCKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLTSEDTAVYYCARDLFPHIY	WWSFGQGTREIK 配列番号 6 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSSTP	
E11	GNYYGMDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 7 QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	LTFGQGTKEIK 配列番号 8 QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNVSWYQQHPGKAPKLMYDVTRTPSG VSDRFSGSKSGNTASLSISGLQAEDEADYYC SSHSSSTTVIFGGGTKLTVL 配列番号 10	30
	DYWGQGLTVTVSS 配列番号 9 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTREIK 配列番号 12	
F4	FDFWGQGLTVTVSS 配列番号 11 EVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCAREGEHDAF	QAVLTQPPSVSAAPGQRTVISCSSGNSNIAD TVVSWYQQLPGTAPRLIYDNDQRPSPGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLGVFGTGKVTVL 配列番号 14	40
	DIWGQGTMTVTVSS 配列番号 13 QVQLVQSGGGVVQPGRSPRLSCAASGFTFNTYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISDGGNNKKYADSVKGRF TISRDNKNSLYQMNSLRAEDTALYYCAKDIGESYY	QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG FNSVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSEIS DRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSY TSSSTLVFGGGTKLTVL 配列番号 16	
F8	YYMDVWGKGTTTVTVSS 配列番号 15		

【表 6 - 2】

F11	QVQLQQSGPGLVKPSQSLTCAISGDSLSSNSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRT INSDISRNFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM DVWGQGTTTVTVSS 配列番号 17	SYVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGYKLENKYV SWYQQRAGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFS GSNSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDS SLRAWVFGGGTQLTVL 配列番号 18
	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCAISGDSVSENSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRT INSDISRNFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM DVWGQGTTTVTVSS 配列番号 19	QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDELGNKY VYWYQQKPGRSPVLVIYQDSKRPSGFPARF SGANSNTATLTISGTQAMDEADYFCQAW DSSTAWVFGGGTKLTVL 配列番号 20
G4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVTVSS 配列番号 21	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTRLEIK 配列番号 22
G9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVTVSS 配列番号 23	LPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG HNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYEVNKRPSGV PDRFSGSKSDYASLTISGLQPDDEADYFCSS YTATTTGVVFGTGKVTVL 配列番号 24
G11	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVTVSS 配列番号 25	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTRLEIK 配列番号 26
G12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGNTFTNYMH WVRQAPGQGLEWMGIMNPSSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAIYYCARDLPHI YGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 27	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTRLEIK 配列番号 28
H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTASYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSSLRSEDTAIYYCAREGPEYCSGG TCYSADAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 29	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIE YSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DNRLSSVFGGGTKVTVL 配列番号 30
H3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANIYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARSESGSYSHDY WGQGTTTVTVSS 配列番号 31	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN SHVSWFQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIAD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL 配列番号 32
H4		

【表 6 - 3】

		QAVVTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNVG	
	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHW	VNHVFWYQHLPGMAPKLLIHRTNQWPSG	
	VROAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVSM	VPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC	
	TRDTSTRTVYMELSGSLISDDTAIYYCARDDDFYSGYP	GTWDSSLSAVFGGGTKLTVL 配列番号	
H5	GDYWGQGTLVTVSS 配列番号 33	34	
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT	
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYDSRPSGIPERF	
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNIVATITP	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD	10
H6	LDYWGQGTLVTVSS 配列番号 35	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 36	
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCSRASQSIRFL	
	WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR	NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG	
	DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	SGSGTDFLTINSLOPEDFATYYCQQSYAVS	
H10	VWGQGTTVTVSS 配列番号 37	PYTFGQGTKVEIR 配列番号 38	
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIS	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSSSSNIGN	
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD	
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFWSGY	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	20
H12	RTYYYYYGMDEVWGQGTMTVTVSS 配列番号 39	WDSSLSAVFVGGGTKLTVL 配列番号 40	
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTSNAIG	ALTQPASVSGSLGQSITISCTGSSSDVGGYKY	
	WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNQLQGR	VSWYQQHPGKAPKLMIVDINRPSGVSSRF	
	VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVFYCARKGTGL	SGSKSANTASLTISGLQAEDEADYYCFYSRR	
PDL-D2	HFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 41	STRIFGSGTKVTVL 配列番号 42	
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA	QTVVTQPPSVSKDLGQTATLTCTGNNNNV	
	WNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKS	GNHGAAWLQHQHGHPPKLLSYRNNNRPS	
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGAAG	GISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC	
PDL-D11	RAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 43	SAWDRSLSAWVFGGGTKLTVL 配列番	30
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN	号 44	
	WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCSRASQSIRFL	
	DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG	
PDL-H1	VWGQGTTVTVSS 配列番号 45	SGSGTDFLTINSLOPEDFATYYCQQSYAVS	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYLGSYWMA	PYTFGQGTKVEIK 配列番号 46	
	WVRQAPGKGLEWVAIRQDGSETIYVDSVKGRFIIS	QSVLTQPASVSGSPGQSISVSCTGTSSDVGR	
	RDNGGNSVTLQMTTLRAGDTAVYYCARAHYFGFD	YNFVSWYQQHPGKAPKLMVFDVSNRPSGI	
RB4	NWGQGTLVTVSS 配列番号 47	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS	40
		SYTTNSTYVFGSGTKVTVL 配列番号 48	

【表 6 - 4】

		QVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIAN	
	QMQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFPRNYIH	NYVSWYQQLPGTAPKLLIFANNKRPSGIPD	
	WVRQAPGQGLEWVGIIINPDGGTITYAGKFQGRVS	RFGSGSKGTSAAALDITGLQTGDEADYYCGT	
	MTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLFPHIYG	WDSDLRAGVFGGGTKLTVL 配列番号	
RB11	NYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 49	50	
	EVQLLESGGGVVPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	AIRMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY	
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	LNWYQKPGKAPKLLIYTSSLSKGVPSRFS	
	SRDNSKNTVSLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIYNFP	GSFGSGTDFLTISRLQPEDFATYYCQSYSST	10
RC5	LGMDVWGQGTTTVTVSS 配列番号 51	WTFGRGKVEIK 配列番号 52	
	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVCKSSGDTFTNFAINWI	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY	
	RQAPGQGLEWMGRIIPFGTTNYAQKFQGRVTITA	NLVSWYQQYPGKAPKLMIEVSRPSGVPD	
	DESTSTAFMDLNSLTSEDVAVYYCARTLGDDYDSR	RFGSGSKGNTASLTVSGLOAEDEADYYCSSY	
RF5	GYYNWGQGTLLTVTVSS 配列番号 53	TDSNNFRVFGGGTKLTVL 配列番号 54	
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSV	EIVMTQSPSSLYASVGDRVITTCRASQSISSY	
	WNWFRQSPSRGLEWLGRIYRSKYNDYAVSVKS	LNWYQKPGKVPKLLIYAASSLQSGVPSRFS	
	RITINPDTSKNQSLQLNSVTPEDTAVYYCAKGLDV	GSFGSGTDFLTISGLQPEDFATYYCQQSYTP	20
RG9	WGQGTTTVTVSS 配列番号 55	AWTFGQGTKEIK 配列番号 56	
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISW	NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD	
	VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT	RFGSGSKGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT	
	ADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDGIVADFQH	WDSSLNAWVFGGGTKLTVL 配列番号	
RD1	WGQGTLLTVTVSS 配列番号 57	58	
	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVCKASGGTFSSYAIS	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIE	
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDFKRPSGIPDR	
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDGIVADFQ	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW	30
RF11	HWGQGTLLTVTVSS 配列番号 59	DSSLSAVVFGGGTKLTVL 配列番号 60	
		QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG	
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFNSYPIS	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGV	
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLOAEDEADYYCS	
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKNHPTATL	SYAGSNNLGVFGGGTKLTVL 配列番号	
RH11	DYWGQGTLLTVTVSS 配列番号 61	62	
	QVQLVQSGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISS	
	WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS	WLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR	40
	RDNANTSPLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGASA	FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQAN	
RD9	MDVWGQGTTTVTVSS 配列番号 63	SFPLTFGGGKVEIK 配列番号 64	

【表 6 - 5】

RE10	EVQLLESGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS RDNANTSPLYQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGASA MDVWGQGTITVTVSS 配列番号 65	DVVMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSIGT WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASSLESGLVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQAN SFPLTFGGGTKVEIK 配列番号 66	
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTITVTVSS 配列番号 67	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS SHWTFGQGTKEIK 配列番号 68	10
RA3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTITVTVSS 配列番号 69	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA GYGVHWYQHLPKSAPKLLIYGNRNPSGVT DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY DSSLSTSVFGGGTKLTVL 配列番号 70	
	QMQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTITVTVSS 配列番号 71	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYDVTKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYYS SYTSRSTSVLFGGGTKLTVL 配列番号 72	20
RB1	EVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTITVTVSS 配列番号 73	QPVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNIGH NAVTWYQQVPGKAPKLLIYDDLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA DDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 74	
	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTITVTVSS 配列番号 75	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYDVSNRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCA SYTSTSLGVVFGGGTKLTVL 配列番号 76	30
RA6	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTITVTVSS 配列番号 77	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQHHPGKAPKLLMIFDVNKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCN SYTTSSTVVFVFGGGTKLTVL 配列番号 78	
	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTITVTVSS 配列番号 79	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS NTVHWYQQLPGTAPKVLITNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDGRLQGWVFGGGTKLTVL 配列番号 80	40
RA9			

【表 6 - 6】

RB5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 81	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIAN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSW DSSLVWVMFGGGKLTVL 配列番号 82 LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG	
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 83	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTGSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 84	10
RB8	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 85	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD RFSGSKSGTSASLAISELRFEDADYYCAAW DDTLSGHVFGPGTKLTVL 配列番号 86 SYELMQPPSVSVPPGETARITCGNNIGNK	
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 87	NVHWYQQKPGQAPVLLVREDSARPAGIPE RFSGSNSGNSATLTISRVEAGDEADYYCQV WDNTSDHVVFGGGKLTVL 配列番号 88 SYELMQPPSVSEVPGQRTISCSGSSSNIGN	20
RC8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 89	NAVNWFQQLPGKAPKLLVYDDWVPSGIS GRFSASKSGTSASLAISGLQSGDEGDYYCAV WDDRLSGVVFGGGKLTVL 配列番号 90	
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 91	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPTLLIYDSNKRPSVIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DDSLNGWVFGGGKLTVL 配列番号 92 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG	30
RC10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 93	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 94 QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG	
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 95	GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVVFGGGKLTVL 配列番号 96	40
RB5			
RB8			
RC8			
RC10			
RD2			
RE8			
RE9			
RG12			

【表 6 - 7】

RSA1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD VWGQGTTTVTVSS 配列番号 97	NIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDISR WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFALTISSLQPEDFATYYCQQAD SFFSITFGQGTREIK 配列番号 98
	QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCRASGYLFTNYGIS WVRQAPGQGLEWMGWVSAHGEFTKYAPSLQDR VTMTSDISTTTAYMELRSLRSDDAGVYYCARDRGA DHFDTWGQGTLTVTVSS 配列番号 99	AIQLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGVY LAWYQQKPGQSPRLLIYDTSKRATGIPDRFS ASGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCHQRHSW PTTFGQGTREIK 配列番号 100
R2A7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWMGMINPSSATTTYTQKFQGRV SMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHIY GNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 101	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTL TFGGGKVEIK 配列番号 102
R2B12	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSHVSW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSMRSEDVAVYYCATSGVVAATHF GYWGQGTLTVTVSS 配列番号 103	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGD YNLVSWYQQHPGKAPKLIYEVNKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YAGYNNLYVFGTGKVTVL 配列番号 104
R2C9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGASGSYFITT YVDYWGQGTLTVTVSS 配列番号 105	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLIYDVNMRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYAGLYFPLFGGGTQLTVL 配列番号 106
R2D5	EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFTLSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKYDGSEYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNRLRLEDVAVYYCAREVSSAATS PLDRWGRGTLTVTVSS 配列番号 107	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSHSS RYTFGQGTKEIK 配列番号 108
R2D7	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTLTVTVSS 配列番号 109	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA GYGVHWYQHLPGSAPKLIYGNRPSGVT DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY DSSLSTSVVFGGGTKLTVL 配列番号 110
R2F4	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 111	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGS NTVHWYQQLPGTAPKVIYTNQRPSPGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDGRLQGWVFGGGTQLTVL 配列番号 112
R2A10		

【表 6 - 8】

R3B8	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA	SYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR
	DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVGGGAQTPFD	FSGSKSATSATLGITGLQTAD EADYYCGTW
	YWGQGTLTVTVSS 配列番号 115	DSSLGVVFGGGTKLTVL 配列番号 116
R3C3	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSKASGYIFSQYTIHW	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	VRQAPGERLEWLGWINAVTGNTKYAQKFQGRVTIT	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYINVSKRPSGV
	MDSSASTAFMEMSSLRSEDAGVYFCARDMVPFGG	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
	EIKYGFD FWGQGTMITVSS 配列番号 117	SYTSSSTFVFGTGKTVL 配列番号 118
R3E9	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTSSYGMH	SYELMQPPSVSVAPGETARITCGGNNIGSKS
	WVRQAPGKGLEWVALISYDGSNKYYADSMKGRFTI	VHWYQQKPGQAPILVIYYDSGRPSGIPERFS
	SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLMPASI	GSNSGNTATLTISR AEGDEADYYCHVWDS
	MGYFTHWGQGT LTVTVSS 配列番号 119	YTDHVVFEGGGTKLTVL 配列番号 120
R3E10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMH	QPVLTQPPSLSVAPGKTASIACGGNNIGSKR
	WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYESDRPSGIPERF
	MTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGYYSGI	SGTISQNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWD
	AMDVWGQGT TTVTVSS 配列番号 121	RSSAHVVFEGGGTKVTVL 配列番号 122
R3F7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTY
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRF
	ADESTSTAYMELSSLRPED TAVYYCARDNGDLGFDY	SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
	WGQGT LTVTVSS 配列番号 123	PRTEGPGTKVDIK 配列番号 124
R3F10	EVQLVESGGGLIQPGSLRLSCAASGFTVSSNYMS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISN
	WVRQAPGKGLEWVSVIYSGGTIYYADSVKGRFTISR	YLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSNLQSGVPSR
	DSSKNTLYLHMNSLRAEDTG VYYCAKGVGSWSIFD	FSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYT
	YWGQGTLTVTVSS 配列番号 125	TPTFGQGTKEIK 配列番号 126
R4B10	EVQLVESGAELKKPGSSMKVSKASGGTFSSYAISW	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEYGRIPIFGVTYYAQKFQGRVTISAD	YNLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVS
	KSTSTVYDLRLSLRSED TAVYYCARDLG GGDGDWG	TRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDES DYCCSY
	QGTLTVTVSS 配列番号 127	TGSAWVFEGGGTKLTVL 配列番号 128
R4H1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTGYMH	QSVVTQPPSVSATPGQKVTISCSGSDSNIGN
	WVRQAPGQGLEWMGRIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWFLQLPGTAPKLLIHNNDQRPSGVPD
	ITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYFCVTSAWS DWG	RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSF
	QGTLTVTVSS 配列番号 129	DDSLRGYLFGTGKTVL 配列番号 130

10

20

30

40

【表 6 - 9】

		QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIAN	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPD	
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDGADYYCGT	
	SRDNSKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKGFYYPDH	WDNSLNSDWVFGGGTKL 配列番号	
R4A11	WGQGTLLTVSS 配列番号 131	132	
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFIFSDYGMH	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS	
	WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYADSVKGRFTISR	VHWYQQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERF	10
	DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSWNYGRFF	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD	
R3D2	DYWDQGTLLTVSS 配列番号 133	SSSDHYVFGTGKTLTVL 配列番号 134	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSRNWM	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISS	
	HWVRLAPGKGLVWVSLIAPDGLTTYADSVKGRFTI	YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF	
	SRDTAKNSVQLLLNSLRAEDTGLYFCAREAGVSGGL	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANS	
R5B8	DVWGQGTLLTVSS 配列番号 135	FPLTFGGGKVEIK 配列番号 136	
		QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNNSNIA	
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW	NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIP	
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	DRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGV	20
	ADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGTIYDSSGY	WDGSLTTGVFGGGTKLTVL 配列番号	
SH1A1Q	SFDYWGGTLLTVSS 配列番号 137	138	
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN	
	VRQAPGQGLEWMGGIINPSGGSTSYAQKFQGRVSM	YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTESGVPSRF	
	TRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHIYGN	SGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQLHTF	
SH1B7B(K)	YGMMDIWGGGTTTVSS 配列番号 139	PLTFGGGKVEIK 配列番号 140	
		QPVLTPPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGA	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW	YNFVSWYRQHPGKAPKLLMIYEVNKRPSGV	
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLOAEDEADYYCS	30
	ADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLAVPGAFTI	SYAGTNSLGIFGTGKTLTVL 配列番号	
SH1C1	WGQGTMTTVSS 配列番号 141	142	
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSDIGN	
	EVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH	HYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPD	
	WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI	RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT	
	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLVT	WDNSLSPHLLFGGGTKLTVL 配列番号	
SH1C8	LDYWGGTLLTVSS 配列番号 143	144	

【表 6 - 1 0】

		QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSSSSNMG	
	EVQLVESGSEVEKPGSSVKVCKASGGTFSDSGISW	NNYVSWYQVPGTAPKLLIYENDKRPSGIP	
	VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQKFQDRVIT	DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	TADESTSTVYMELSLRSDDTAVFYCARDRGRGHL	WDNSLSGFVFASGTKVTVL 配列番号	
SH1E10	WYFDLWGRGTLTVSS 配列番号 145	146	
	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIW	QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSSDVGS	
	VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT	YNLVSQYQHPGKAPNLMYDVSKRSGVS	10
	ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYYYYMD	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS	
SH1E2	VWGQGTITVTVSS 配列番号 147	YTGISTVVFEGGKTLTVL 配列番号 148	
	EVQLLESAGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLRYALW	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY	
	VRQAPGQGPWVGAIIPFGTPHYSKKFQDRVIITV	NLVSQYQHPGKAPKLMYEVSKRPSGVS	
	DTSTNTAFMELSLRFEDTALYFCARGHDEYDISGYH	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS	
SH1A9	RLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 149	YGGFNNLLFGGKTLTVL 配列番号 150	
	QVQLVQSGSELKKPGSSVKVCKASGYSFSGYIHW	DIVMTQSPSSLSASIGDRVITCRASQRIAY	
	VRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVTNYVRRFQGRVT	VNWSYQKPGKAPKVLIIYAASSLRSGVPSRF	
	MTRDTSLSLAYMELSGLTADDTAVYYCARDENLWQ	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTYS	20
SH1B11	FGYLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 151	PWTFGQGTKVEIK 配列番号 152	
		QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGG	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSRYGVH	YDSVSWYQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV	
	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTYIAQKFQDRV	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS	
	SITTDKSTGTAYMELRLTSEDALYYCASVGQQLP	SYTSSSIFVYFGTGKTVL 配列番号	
SH1E4	WVFFAWGQGTITVTVSS 配列番号 153	154	
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGG	
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	DYVSWYQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS	
	SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS	30
SH1B3	DYWGQGTITVTVSS 配列番号 155	YTSSSTHVFGTGKTLTVL 配列番号 156	
		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG	
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	YNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV	
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS	
	SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SYRSSTLGPVFGGKTLTVL 配列番号	
SH1D1	DYWGQGTITVTVSS 配列番号 157	158	

【表 6 - 1 1】

SH1D2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 159	QAGLTQPPSVSEAPRQRTVISCSSGSSSNIGN NAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDSLNGYVFGTGKLTVL 配列番号 160	10
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 161	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSTTHVFGTGKTVL 配列番号 162	
SH1D12	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 163	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLVWVFGGGTQLTVL 配列番号 164	20
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 165	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGRAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCS SYTSGGTGTPVFGGGTKLTVL 配列番号 166	
SH1G9	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMH WVRQPPGKGLEWLAVISYDGSYKIHADSVQGRFTIS RDNAKNSVFLQMNSLKTEDTAVYYCTDRKWLAW HGMDVWGQGTTVTVSS 配列番号 167	QAGLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSSNIGS NTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 168	30
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH WGQGTLVTVSS 配列番号 169	AIRMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQISNY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTST PYTFGQGTKLEIK 配列番号 170	
SH1C2	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGDTFSRYGITW VRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYAQKFQGRLTIT ADKSSYTSYMDLSSLRSDDTAVYYCARDHFYGGGY FDYWGQGTLVTVSS 配列番号 171	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYRQHPGKAPKLMYDVSYPSPGSVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTDSSTRYVFGTGKLTVL 配列番号 172	40
	EVQLLESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEDTAVYYCARDRWHYES RPMDEVWGQGTTVTVSS 配列番号 173	QPVLTQPPSASGTPGQRAVISCSSGSRNIEI NSVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGS WDSSLADVFGTGKLTVL 配列番号 174	
SH1G8			
SH1H2			

【表 6 - 1 2】

	EVQLVESGGGLVLRPGGSLRLACAASGFSFSYYMT	QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSSNIGN	
	WIRQAPGRGLEWIAVISDSGQTVHYADSVKGRFTIS	NYVSWYQQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD	
	RDNTKNSLFLQVNTLRAEDTAVYYCAREDLLGYLQ	RFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATW	
SH1B10	SWGQGTTLTVSS 配列番号 175	DDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 176	
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA	
	WNVIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKYNDYAVSVKS	GYDVHWYQQQLPGTAPKLLIYGNNNRHSV	10
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDEPRA	PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAEFFCG	
SH1B7A(L)	VAGSQAYYYYGMDVWGQGTTLTVSS 配列番号 177	TWDSRLTTYVFGSGTKLTVL 配列番号 178	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRYGVH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN	
	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV	NYVSWYQQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD	
SH1E6	SITTDKSTGTAYMELRLTSEDALYYCASVGQQLP	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	WVFFAWGQGTTLTVSS 配列番号 179	WDSSLSAVVFGGGTKLTVL 配列番号 180	
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH	VIWMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISS	20
	WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSYIAQKFQGRVT	YLNWYQQKPKAPKLLIYEASTLESVPSRF	
SH1C11	MTRDTSTSTVHMESSLRSEDATVYYCARDLPHIY	SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQSYST	
	GNYYGMDIWGQGTTLTVSS 配列番号 181	PYTFGQGTKEIK 配列番号 182	
	QMQLVQSGGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFSYAM	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN	
	HWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRF	NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD	
SH1A2	TISRDNKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDR	RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	DIDYWGQGTTLTVSS 配列番号 183	WDSSLSAVVFGGGTKLTVL 配列番号 184	
	QVQLVQSGGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFSYAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN	30
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NYVSWYQQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD	
SH1B1	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDRDI	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	DYWGQGTTLTVSS 配列番号 185	WDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL 配列番号 186	
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSYAIW	QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG	
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	YNFVSWYQQNP GKAPKLLMIYDVSKRPSGV	
R6B2	ADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARDGIVADFQH	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLRAEDEADYYCA	
	WGQGTTLTVSS 配列番号 187	SYAGGRTFVFGGGTKVTVL 配列番号 188	40

【表 6 - 1 3】

	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFPFRSYDM		
	HWVRQAPGEGLEWVALISSDGSNKYYLDSVKGRFT	LPVLTQPASVSASAGQSAISCTGISSDIGDY	
	ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLLPYSSS	NSVSWYQRHPGKAPKLIYDVSSRPSGVAD	
	WDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS 配列番号	RFSGSKSGSTASLSISGLQAEDEADYYCASYT	
R6B11	191	ASDNPVFGGGTKLTVL 配列番号 192	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW	SYELMQPPSVSVAPGKTATACGGENIGRKT	
	VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA	VHWYQQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERF	10
	DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGDDGYFA	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD	
R6D1	MDYWGQGTTLTVTVSS 配列番号 193	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 194	
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN	
	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMH	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD	
	WVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISR	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	DNAKNTLFLQMTSLRSED TAMYYCARRGLLLDYWG	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号	
R6C8	QGTTLTVSS 配列番号 195	196	
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN	
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD	20
	VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号	
R9G8	WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 197	198	
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN	
	QVQLVQSGSEVEKPGSSVKVSCKASGGTFSDSGISW	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD	
	VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQKFQDRVIT	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	TADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHP	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号	
R7D1	WYFDLWGRGTLTVTVSS 配列番号 199	200	30
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNY	
	VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT	LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF	
	ADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDGIVADFQH	SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQTYST	
R7D2	WGQGTTLTVTVSS 配列番号 201	PYTFGQGTKLEIK 配列番号 202	
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN	
	EVQLLES GA EVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD	
	RQAPGQGLEWMGRIIPILGIADYAQKFQGRVTITAD	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT	
	KFTSTAYMELSSLRSED TAVYYCATVEGWAVTTFD	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号	40
R7E7	YWGQGTTLTVTVSS 配列番号 203	204	

【表 6 - 1 4】

R7F2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTLSSYAIW	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA
	VRQVPGHGLEWMGRIISMLGVSNYAQNFQGRVTI	GYDVYWYQHLLGKAPKLLIYGNSNRPSGV
R7F7	TADKSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCATVTIFDGDY	DRFSASKSGTSVSLAITGLQAEDEADYYCQS
	AMDVWGQGTITVTVSS 配列番号 205	YDSSLGTVFGTGKTLTVL 配列番号 206
R9H2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSHVISW	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEWMGIIIPSGKTNYAQKFQGRVTM	YNLVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGV
R9H6	TGDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCVREFSGGYFDY	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNT
	WGQGTITVTVSS 配列番号 207	YTSSGTYVIGTGKTVL 配列番号 208
R9H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVIH	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGRY
	WVRQAPGQRLEWMGWIHAGNGHTKYAQNFQGR	NYVSWYQQHPGKAPKVMIDVSNRPSGV
R9H6	VTITRDTSTATTAYVEVSSLGSEDALYYCAREGSDIGL	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
	DLHYWGQGTITVTVSS 配列番号 209	YTSSSTWVFGGKTLTVL 配列番号 210
H6B1L	EVQLVQSGGGVWQPGRLRLSCEASGFTFRNFAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWAAVISVDGSREHYADSVKGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKILYDNDKRPSGIPDR
H6A1	SRDNSQNTVYLQMNGLRPEDTAEYYCAREGEGST	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
	WSSFYWGQGTITVTVSS 配列番号 211	DRSLSGTVFGTGKTVL 配列番号 212
H6B1L	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
H6A1	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWD
	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 213	SSSDHRIFGGGKTLTVL 配列番号 214
H6B1	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
H6B2	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATITP	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
	LDYWGQGTITVTVSS 配列番号 215	SSSDHRIFGGGKTLTVL 配列番号 216
H6B1	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
H6B2	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 217	SSSDHRIFGGGKTLTVL 配列番号 218
H6B2	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAI	SYELMQPPSVSVAPGKTATACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
H6B2	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 219	SSSDHRIFGGGKTLTVL 配列番号 220

10

20

30

40

【表 6 - 1 5】

H19C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYALH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGGMKPSGGSTIAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
H110D	FGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 221	YTFGQGTKVEIK 配列番号 222
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGSMQPSGGSTSLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
H11F	VTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
	LGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 223	YTFGQGTKVEIK 配列番号 224
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYPH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
H11C1	HWVRQAPGQGLEWMGSMKPSGGSTSLAPKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
	IGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 225	YTFGQGTKVEIK 配列番号 226
GPG1A2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYSMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGIMNPSGGSTSYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
GPGG8	YGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 227	YTFGQGTKVEIK 配列番号 228
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GPGG10	VFMKTSTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 229	ITFGQGTKVEIK 配列番号 230
	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVCKASGYPTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRATPSTSSY
GPGG10	WVRQAPGQGLEWMGWINPNDNTGLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMKTSTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 231	ITFGQGTKLEIK 配列番号 232
GPGG10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYPFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMKTSTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGSYSTP
GPGG10	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 233	ITFGQGTKLEIK 配列番号 234

10

20

30

【表 6 - 1 6】

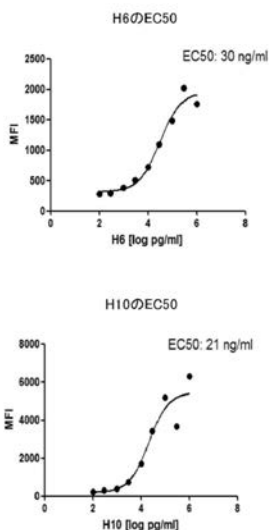
GPGH7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH10	FDFWGQGTLVTVSS 配列番号 235	ITFGQGTKVEIK 配列番号 236
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GPGH11	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQAYST
	FDFWGQGTLVTVSS 配列番号 237	PITFGQGTKVEIK 配列番号 238
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY
GPGH10P	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTSGAQKFQGRV	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	FMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYF	GSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQSYSTP
	DFWGQGTLVTVSS 配列番号 2 配列番号 239	ITFGQGTKLEIK 配列番号 240
GPGH11P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQPYSTP
GPGH10P	FDFWGQGTLVTVSS 配列番号 241	ITFGQGTKVEIK 配列番号 242

10

20

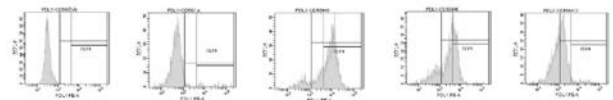
【図 1】

Figure 1

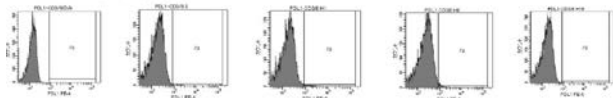


【図 2】

CD56+のゲーティング

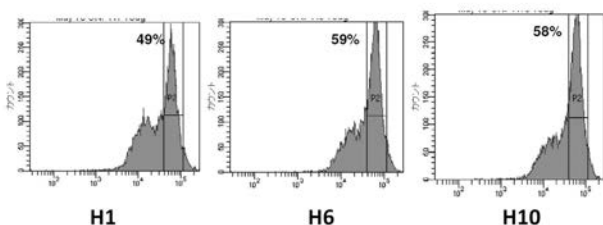
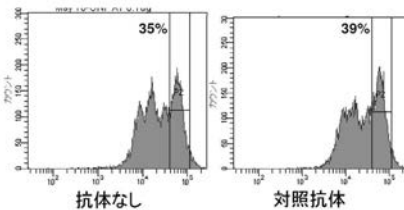


CD3+のゲーティング



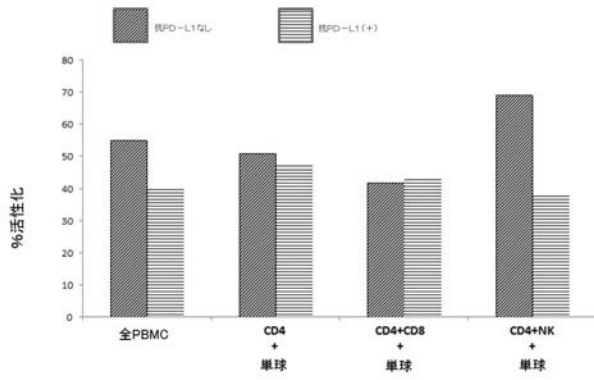
【図 3】

Figure 3



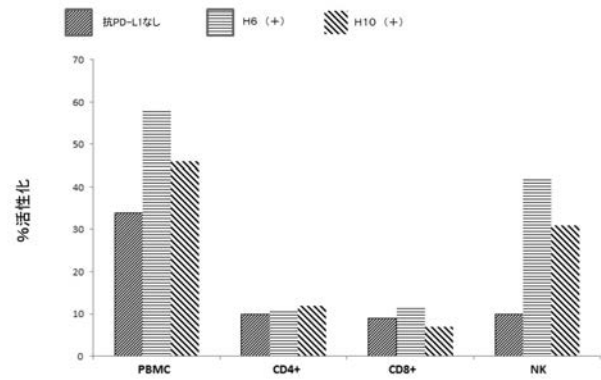
【図 4】

Figure 4



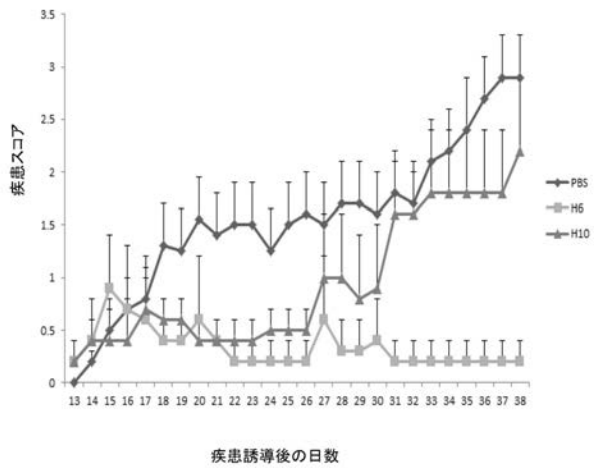
【図 5】

Figure 5



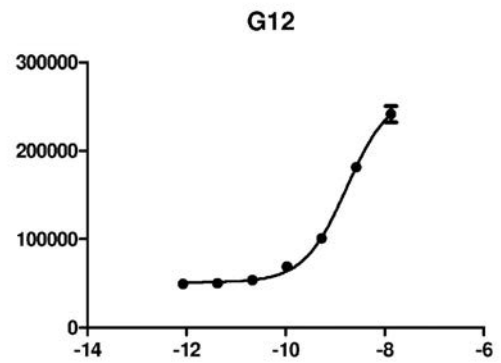
【図 6】

Figure 6



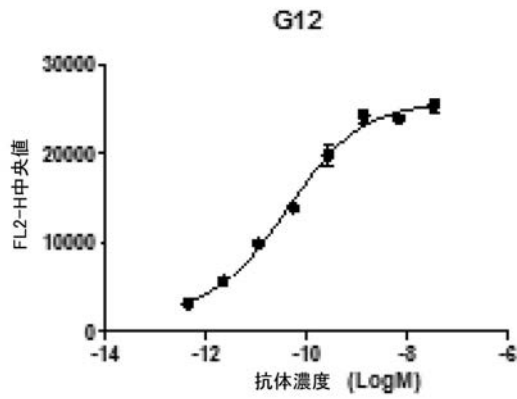
【図 7】

Figure 7

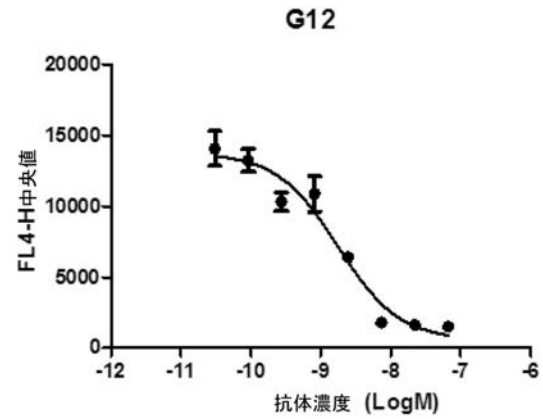


【図 8】

Figure 8

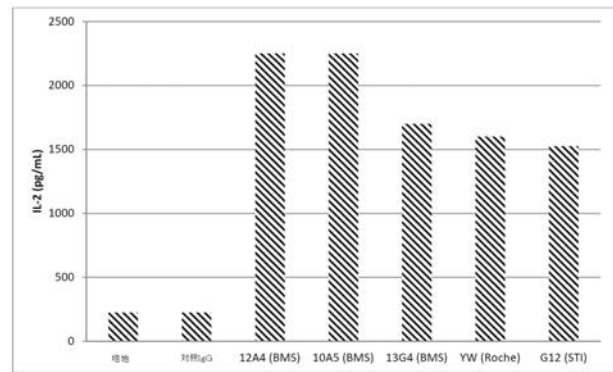


【図 9】



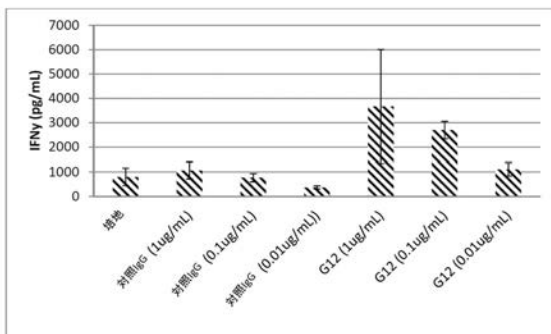
【図 10】

Figure 10



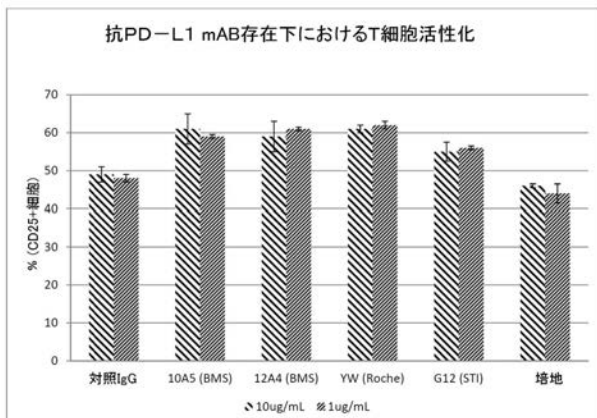
【図 11】

Figure 11



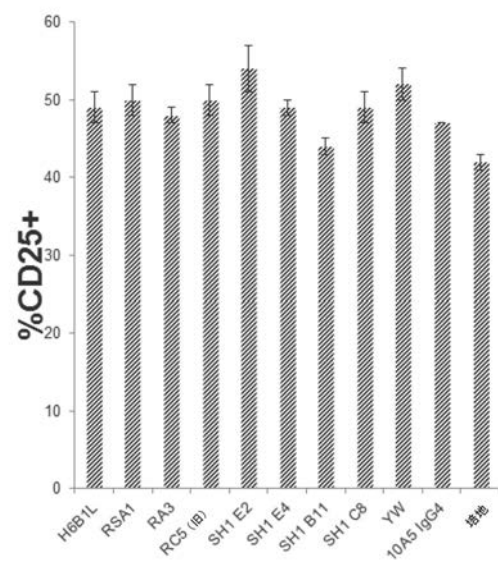
【図 12】

Figure 12



【図 13】

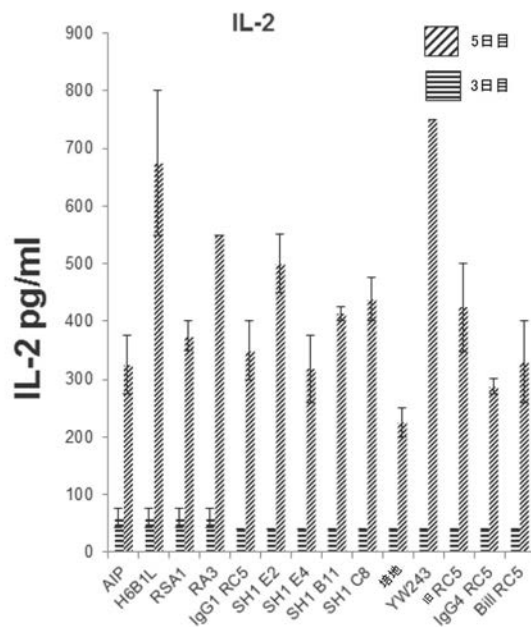
Figure 13



縦軸の値は%CD25+である

【図 14】

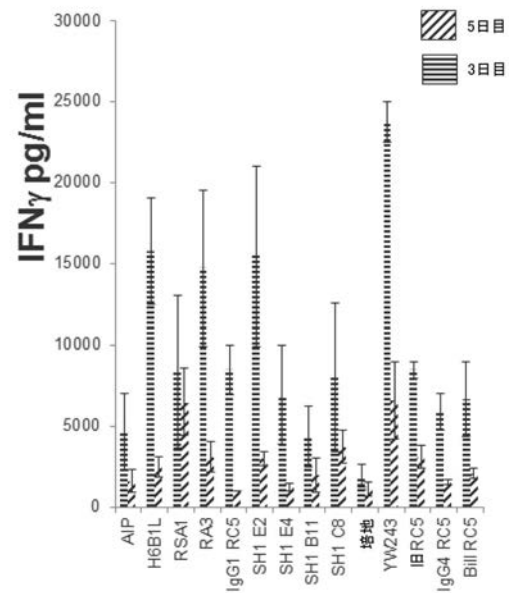
Figure 14



縦軸はIL-2pg/mlである

【図 15】

Figure 15

縦軸はIFN γ pg/mlである

【配列表】

2017197586000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月8日(2017.9.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

PD-L1に少なくとも 10^{-6} Mの結合親和性で結合する完全ヒト抗PD-L1抗体であって、

配列番号213、配列番号147、配列番号97、配列番号67、配列番号51、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129

、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239および配列番号241からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むH鎖可変ドメイン；および

配列番号214、配列番号148、配列番号98、配列番号68、配列番号52、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240および配列番号242からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むL鎖可変ドメインを含む、

完全ヒト抗PD-L1抗体。

【請求項2】

請求項1に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体であって、配列番号213/配列番号214、配列番号147/配列番号148、配列番号97/配列番号98、配列番号67/配列番号68、配列番号51/配列番号52、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号

号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240および配列番号241/配列番号242からなる群から選択されるH鎖/L鎖可変ドメインアミノ酸配列を有する、完全ヒト抗PD-L1抗体。

【請求項3】

PD-L1に結合する完全ヒト抗PD-L1抗体Fab断片であって、
配列番号213、配列番号147、配列番号97、配列番号67、配列番号51、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119

、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239 および配列番号241 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である アミノ酸配列を含む H鎖可変ドメイン；および

配列番号214、配列番号148、配列番号98、配列番号68、配列番号52、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240 および配列番号242 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である アミノ酸配列を含む L鎖可変ドメインを含む、

完全ヒト抗PD-L1抗体Fab断片。

【請求項4】

請求項3に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体Fab断片であって、配列番号213/配列番号214、配列番号147/配列番号148、配列番号97/配列番号98、配列番号67/配列番号68、配列番号51/配列番号52、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/

配列番号 40、配列番号 41/配列番号 42、配列番号 43/配列番号 44、配列番号 45/配列番号 46、配列番号 47/配列番号 48、配列番号 49/配列番号 50、配列番号 53/配列番号 54、配列番号 55/配列番号 56、配列番号 57/配列番号 58、配列番号 59/配列番号 60、配列番号 61/配列番号 62、配列番号 63/配列番号 64、配列番号 65/配列番号 66、配列番号 69/配列番号 70、配列番号 71/配列番号 72、配列番号 73/配列番号 74、配列番号 75/配列番号 76、配列番号 77/配列番号 78、配列番号 79/配列番号 80、配列番号 81/配列番号 82、配列番号 83/配列番号 84、配列番号 85/配列番号 86、配列番号 87/配列番号 88、配列番号 89/配列番号 90、配列番号 91/配列番号 92、配列番号 93/配列番号 94、配列番号 95/配列番号 96、配列番号 99/配列番号 100、配列番号 101/配列番号 102、配列番号 103/配列番号 104、配列番号 105/配列番号 106、配列番号 107/配列番号 108、配列番号 109/配列番号 110、配列番号 111/配列番号 112、配列番号 113/配列番号 114、配列番号 115/配列番号 116、配列番号 117/配列番号 118、配列番号 119/配列番号 120、配列番号 121/配列番号 122、配列番号 123/配列番号 124、配列番号 125/配列番号 126、配列番号 127/配列番号 128、配列番号 129/配列番号 130、配列番号 131/配列番号 132、配列番号 133/配列番号 134、配列番号 135/配列番号 136、配列番号 137/配列番号 138、配列番号 139/配列番号 140、配列番号 141/配列番号 142、配列番号 143/配列番号 144、配列番号 145/配列番号 146、配列番号 149/配列番号 150、配列番号 151/配列番号 152、配列番号 153/配列番号 154、配列番号 155/配列番号 156、配列番号 157/配列番号 158、配列番号 159/配列番号 160、配列番号 161/配列番号 162、配列番号 163/配列番号 164、配列番号 165/配列番号 166、配列番号 167/配列番号 168、配列番号 169/配列番号 170、配列番号 171/配列番号 172、配列番号 173/配列番号 174、配列番号 175/配列番号 176、配列番号 177/配列番号 178、配列番号 179/配列番号 180、配列番号 181/配列番号 182、配列番号 183/配列番号 184、配列番号 185/配列番号 186、配列番号 187/配列番号 188、配列番号 189/配列番号 190、配列番号 191/配列番号 192、配列番号 193/配列番号 194、配列番号 195/配列番号 196、配列番号 197/配列番号 198、配列番号 199/配列番号 200、配列番号 201/配列番号 202、配列番号 203/配列番号 204、配列番号 205/配列番号 206、配列番号 207/配列番号 208、配列番号 209/配列番号 210、配列番号 211/配列番号 212、配列番号 215/配列番号 216、配列番号 217/配列番号 218、配列番号 219/配列番号 220、配列番号 221/配列番号 222、配列番号 223/配列番号 224、配列番号 225/配列番号 226、配列番号 227/配列番号 228、配列番号 229/配列番号 230、配列番号 231/配列番号 232、配列番号 233/配列番号 234、配列番号 235/配列番号 236、配列番号 237/配列番号 238、配列番号 239/配列番号 240 および配列番号 241/配列番号 242 からなる群から選択される H 鎖/L 鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、完全ヒト抗 PD-L1 抗体 Fab 断片。

【請求項 5】

ペプチドリinkerにより連結される H 鎖可変ドメインと L 鎖可変ドメインを含む抗 PD-L1 一本鎖抗体であって、H 鎖可変ドメインが配列番号 213、配列番号 147、配列番号 97、配列番号 67、配列番号 51、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配

列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号161、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181、配列番号183、配列番号185、配列番号187、配列番号189、配列番号191、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、配列番号229、配列番号231、配列番号233、配列番号235、配列番号237、配列番号239 および配列番号241 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である アミノ酸配列を含み；L鎖可変ドメインが配列番号214、配列番号148、配列番号98、配列番号68、配列番号52、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号162、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182、配列番号184、配列番号186、配列番号188、配列番号190、配列番号192、配列番号194、配列番号196、配列番号198、配列番号200、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、配列番号230、および配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240 および配列番号242 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である アミノ酸配列を含む、抗PD-L1一本鎖抗体。

【請求項6】

請求項5に記載の抗PD-L1一本鎖抗体であって、配列番号213/配列番号214、配列番号147/配列番号148、配列番号97/配列番号98、配列番号67/配列番号68、配列番号51/配列番号52、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号23/配列番号24、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号30、配列番号31/配列番号32、配列番号33/配列番号34、配列番号35/配列番号36、配列番号37/配列番号38、配列番号39/配列番号40、配列番号41/配列番号42、配列番号43/配列番号44、配列番号45/配列番号

46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号53/配列番号54、配列番号55/配列番号56、配列番号57/配列番号58、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配列番号65/配列番号66、配列番号69/配列番号70、配列番号71/配列番号72、配列番号73/配列番号74、配列番号75/配列番号76、配列番号77/配列番号78、配列番号79/配列番号80、配列番号81/配列番号82、配列番号83/配列番号84、配列番号85/配列番号86、配列番号87/配列番号88、配列番号89/配列番号90、配列番号91/配列番号92、配列番号93/配列番号94、配列番号95/配列番号96、配列番号99/配列番号100、配列番号101/配列番号102、配列番号103/配列番号104、配列番号105/配列番号106、配列番号107/配列番号108、配列番号109/配列番号110、配列番号111/配列番号112、配列番号113/配列番号114、配列番号115/配列番号116、配列番号117/配列番号118、配列番号119/配列番号120、配列番号121/配列番号122、配列番号123/配列番号124、配列番号125/配列番号126、配列番号127/配列番号128、配列番号129/配列番号130、配列番号131/配列番号132、配列番号133/配列番号134、配列番号135/配列番号136、配列番号137/配列番号138、配列番号139/配列番号140、配列番号141/配列番号142、配列番号143/配列番号144、配列番号145/配列番号146、配列番号149/配列番号150、配列番号151/配列番号152、配列番号153/配列番号154、配列番号155/配列番号156、配列番号157/配列番号158、配列番号159/配列番号160、配列番号161/配列番号162、配列番号163/配列番号164、配列番号165/配列番号166、配列番号167/配列番号168、配列番号169/配列番号170、配列番号171/配列番号172、配列番号173/配列番号174、配列番号175/配列番号176、配列番号177/配列番号178、配列番号179/配列番号180、配列番号181/配列番号182、配列番号183/配列番号184、配列番号185/配列番号186、配列番号187/配列番号188、配列番号189/配列番号190、配列番号191/配列番号192、配列番号193/配列番号194、配列番号195/配列番号196、配列番号197/配列番号198、配列番号199/配列番号200、配列番号201/配列番号202、配列番号203/配列番号204、配列番号205/配列番号206、配列番号207/配列番号208、配列番号209/配列番号210、配列番号211/配列番号212、配列番号215/配列番号216、配列番号217/配列番号218、配列番号219/配列番号220、配列番号221/配列番号222、配列番号223/配列番号224、配列番号225/配列番号226、配列番号227/配列番号228、配列番号229/配列番号230、配列番号231/配列番号232、配列番号233/配列番号234、配列番号235/配列番号236、配列番号237/配列番号238、配列番号239/配列番号240および配列番号241/配列番号242からなる群から選択されるH鎖/L鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、抗PD-L1一本鎖抗体。

【請求項7】

請求項1～6のいずれかに記載の抗体、抗体Fab断片または一本鎖抗体を有効成分として含む、がん、炎症性疾患または自己免疫性疾患の処置剤。

【請求項8】

がんが卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来CNS腫瘍、単球性白血病、B細胞由来白血病、T細胞由来白血病、B細胞由来リンパ腫、T細胞由来リンパ腫、皮膚がん、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌(NSCLC)、頭頸部がん、膵臓がん、膀胱がん、骨がん、軟骨がん、肝臓がん、リンパ節がん、神経組織がん、骨格筋がん、脊髄がん、脾臓がん、脳がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、前立腺がん、膣がん、腎臓がん、胸腺がん、甲状腺がん、胃がん、泌尿生殖器がん、尿管がん、尿道がん、子宮がん、精巣がんおよび肥満細胞由来腫瘍からなる群から選択される、請求項7に記載の処置剤。

【請求項9】

炎症性疾患または自己免疫性疾患が腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化

症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 7 に記載の処置剤。

【請求項 10】

P D-L 1 に結合する単離抗 P D-L 1 抗体またはその抗原結合断片であって、

配列番号 2 1 3、配列番号 1 4 7、配列番号 9 7、配列番号 6 7、配列番号 5 1、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9 および配列番号 2 4 1 からなる群から選択される H 鎖可変ドメインアミノ酸配列に規定されている相補性決定領域 (C D R) を含む H 鎖可変ドメイン；および

配列番号 2 1 4、配列番号 1 4 8、配列番号 9 8、配列番号 6 8、配列番号 5 2、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2

24、配列番号226、配列番号228、配列番号230、配列番号232、配列番号234、配列番号236、配列番号238、配列番号240および配列番号242からなる群から選択されるL鎖可変ドメインアミノ酸配列に規定されるCDRを含むL鎖可変ドメインを含む、

単離抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片。

【請求項11】

少なくとも 1×10^{-6} Mの結合親和性を有する、請求項10に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項12】

請求項10または11に記載の抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項13】

請求項10または11に記載の抗体またはその抗原結合断片を有効成分として含む、がん、炎症性疾患または自己免疫性疾患の処置剤。

【請求項14】

がんが卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来CNS腫瘍、単球性白血病、B細胞由来白血病、T細胞由来白血病、B細胞由来リンパ腫、T細胞由来リンパ腫、皮膚がん、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌(NSCLC)、頭頸部がん、膵臓がん、膀胱がん、骨がん、軟骨がん、肝臓がん、リンパ節がん、神経組織がん、骨格筋がん、脊髄がん、脾臓がん、脳がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、前立腺がん、膣がん、腎臓がん、胸腺がん、甲状腺がん、胃がん、泌尿生殖器がん、尿管がん、尿道がん、子宮がん、精巣がんおよび肥満細胞由来腫瘍からなる群から選択される、請求項13に記載の処置剤。

【請求項15】

自己免疫性疾患または炎症性疾患が腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項13に記載の処置剤。

【請求項16】

請求項1～6のいずれかに記載の抗体、抗体Fab断片または一本鎖抗体および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項17】

IgG、IgM、IgD、IgAおよびIgEからなる群から選択されるアイソタイプとして分類される、請求項1に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体。

【請求項18】

IgG、IgM、IgD、IgAおよびIgEからなる群から選択されるアイソタイプとして分類される、請求項3に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体Fab断片。

【請求項19】

IgG、IgM、IgD、IgAおよびIgEからなる群から選択されるアイソタイプとして分類される、請求項14に記載の抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片。

【請求項20】

IgG4である、請求項17に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体。

【請求項21】

IgG4である、請求項18に記載の完全ヒト抗PD-L1抗体Fab断片。

【請求項22】

モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体(dAb)、一本鎖抗体(scFv)、キメラ抗体、二特異性抗体、三特異性抗体または四特異性抗体である、請求項10に記載の抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片。

【請求項23】

一本鎖抗体(scFv)である、請求項22に記載の抗PD-L1抗原結合断片。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0182

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0182】

IFN- γ の産生は、抗PD-L1抗体の添加により亢進された。

【表6-1】

配列表

	H鎖可変領域	L鎖可変領域
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFNTYAIS	DIVMTQTPYVSASVGDRVITTCRASQEVSR
	WVRQAPGQGLEWMGGIPLFGKADYAQKFQDRVIT	WVAWYQQKPGQAPKSLIYASSRLQSGVPS
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDKGREELG	RFTASGSGTDFTLVISSLQPEDFATYYCQQYS
E6	GNYYYAVDVWGP GTTVTVSS 配列番号 1	RFPLTFGGG TKVEIK 配列番号 2
	QVQLQQQLGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAA	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKYWTNYAVSMRS	YNYVSWYQQHPGKAPKLMVYDVSKRPSGV
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYFCAGGNSSS	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSS
E7	HDDYWGQGT LVTVSS 配列番号 3	YTSSNTRVFGTGTKLTVL 配列番号 4
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYGISW	DIVMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSFTT
	VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT	YLAWYQQKPGKAPKLLIYQTSNLESGVPSRF
	MTTDTSTSTAYMELRLSRSDDTAVYYCARDLFPTIF	SGSGSGTEFTLTISLQPD F ATYYCQQYSRY
E9	WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 5	WWSFGQGTRLEIK 配列番号 6
	EVQLVQSGAEVKKPGASLVKSCASGYTFNSYDINW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY
	VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	TMTTDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIY	SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSSSTP
E11	GNYYGMDIWGQGT TTVTVSS 配列番号 7	LTFGQG TKVEIK 配列番号 8
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYAMH	QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVRTRPSG
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	VSDRFSGSKSGNTASLSISGLQA EDEADYYC
F1	DYWGQGT LVTVSS 配列番号 9	SSHSSSTTVIFGGG TKLTVL 配列番号 10
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIIYCARERSSGY	SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP
F4	FDFWGQGT LVTVSS 配列番号 11	ITFGQGTRLEIK 配列番号 12
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYWMS	QAVLTQPPSVSAAPGQRVTISCSGSNSNIAD
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	TVVSWYQQLPGTAPRLIYDNDQRP SGIPD
	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEHDAF	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
F7	DIWGQGTMTVTVSS 配列番号 13	WDSSLSGVFGTGTKVTVL 配列番号 14
	QVQLVQSGGGGVVQPGRSPRLSCAASGTFNTYGM	QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	HWVRQAPGKGLEWVAVISDGGNNKKYADSVKGRF	FNSVSWYQQHPGKAPKLMYDVS KR PSEIS
	TISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIGESYY	DRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSY
F8	YYMDVWGKGTTTVTVSS 配列番号 15	TSSSTLVFGGG TKLTVL 配列番号 16

【表 6 - 2】

F11	QVQLQQSGPGLVKPSQSLTCAISGDSLSSNSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRT INSDISRNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM DVWGQGTTVTVSS 配列番号 17	SYVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGYKLENKYV SWYQQRAGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFS GSNSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDS SLRAWVFGGGTQLTVL 配列番号 18
	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCAISGDSVSENSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRT INSDISRNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM DVWGQGTTVTVSS 配列番号 19	QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDELGNKY VYWYQQKPGRSPVLVIYQDSKRPSGFPARF SGANSNTATLTISGTQAMDEADYFCQAW DSSTAWVFGGGTKLTVL 配列番号 20
G4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVSS 配列番号 21	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTREIK 配列番号 22
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNAYQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS 配列番号 23	LPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG HNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYEVNKRPSGV PDRFSGSKSDYASLTISGLQPDDEADYFCSS YTATTTGWVFGTGKVTVL 配列番号 24
G9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVSS 配列番号 25	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTREIK 配列番号 26
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYMH WVRQAPGQGLEWMGIMNPSSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDATVYYCARDLPHI YGNYYGMDIWGQGTTLTVSS 配列番号 27	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTREIK 配列番号 28
H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTASYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPEYCSGG TCYSADAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 29	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNEN YSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DNRLSSVFGGGTKVTVL 配列番号 30
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANAYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSESGSYSHDY WGQGTTVTVSS 配列番号 31	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN SHVSWFQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIAD RFSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLAGVFGGGTKLTVL 配列番号 32
H4		

【表 6 - 3】

		QAVVTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNVG
	QVQLVESGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIHW	VNHVFWYQHLPGMAPKLLIHRTNQWPSG
	VVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVSM	VPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC
	TRDTSTRTVYMELSLISDDTAIYYCARDDDFYSGYP	GTWDSSLSAVFGGGTKLTVL 配列番号
H5	GDYWGQGTLLTVSS 配列番号 33	34
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNIVATITP	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6	LDYWGQGTLLTVSS 配列番号 35	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 36
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRFL
	WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR	NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG
	DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	SGSGTDFLTINSLOPEDFATYYCQQSYAVS
H10	VWGQGTLLTVSS 配列番号 37	PYTFGQGTKVEIR 配列番号 38
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIS	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFWSGY	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
H12	RTYYYYYGMDEVWGQGTMTVTVSS 配列番号 39	WDSSLSAVFVGGGTKLTVL 配列番号 40
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYTFTSNAIG	ALTQPASVSGSLGQSITISCTGSSSDVGGYKY
	WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNQLQGR	VSWYQQHPGKAPKLMYDVINRPSGVSSRF
	VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVFYCARKGTGL	SGSKSANTASLTISGLQAEDEADYYCFYSRR
PDL-D2	HFDYWGQGTLLTVSS 配列番号 41	STRIFSGTKVTVL 配列番号 42
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSSNSAA	QTVVTQPPSVSKDLGQTATLTCTGNNNNV
	WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS	GNHGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPS
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGAAG	GISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC
PDL-D11	RAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 43	SAWDRSLSAWVFGGGTKLTVL 配列番
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN	号 44
	WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRFL
	DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG
PDL-H1	VWGQGTLLTVSS 配列番号 45	SGSGTDFLTINSLOPEDFATYYCQQSYAVS
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYLGSYWMA	PYTFGQGTKVEIK 配列番号 46
	WVRQAPGKGLEWVAAIRQDGSETIYVDSVKGRFIIS	QSVLTQPASVSGSPGQSISVSCTGTSSDVGR
	RDNGGNSVTLQMTTLRAGDTAVYYCARAHYFGFD	YNFVSWYQQHPGKAPKLMVFDVSNRPSGI
RB4	NWGQGTLLTVSS 配列番号 47	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
		SYTTNSTYVFGSGTKVTVL 配列番号 48

【表 6 - 4】

		QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIAN
	QMQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFPRNYIH	NYVSWYQQLPGTAPKLLIFANNKRPSGIPD
	WVRQAPGQGLEWVGIIINPDGGTITYAGKFQGRVS	RFSGSKSGTSAALDITGLQTGDEADYYCGT
	MTRDTSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDLFPHIYG	WDSDLRAGVFGGGTKLTVL 配列番号
RB11	NYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 49	50
	EVQLLESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	AIRMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	LNWYQKPGKAPKLLIYTTSSLKSGVPSRFS
	SRDNSKNTVSLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYYNFP	GSFGSGTDFLTISRLQPEDFATYYCQQSYSST
RC5	LGMDVWGQGTTTVTVSS 配列番号 51	WTFGRGKVEIK 配列番号 52
	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVCKSSGDTFTNFAINWI	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY
	ROAPGQGLEWMGRIIPLFGTTNYAQKFQGRVTITA	NLVSQYQQYPGKAPKLMIEVSEKPSGVPD
	DESTSTAFMDLNSLTSEDVAVYYCARTLGDDYYDSR	RFSGSKSGNTASLTVSGLOAEDEADYYCSSY
RF5	GYYNWGQGTLLTVTVSS 配列番号 53	TDSNNFRVFGGGTKLTVL 配列番号 54
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSV	EIVMTQSPSSLYASVGDRVITTCRASQSISSY
	WNWFRQSPSRGLEWLGRAYYRSKYNDYAVSVKS	LNWYQKPGKVPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	RITINPDTSKNQSLQLNSVTPEDTAVYYCAKGLDV	GSFGSGTDFLTISGLQPEDFATYYCQQSYTP
RG9	WGQGTTTVTVSS 配列番号 55	AWTFGQGTKLEIK 配列番号 56
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISW	NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT
	ADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDGIVADFQH	WDSSLNAWVFGGGTKLTVL 配列番号
RD1	WGQGTLLTVTVSS 配列番号 57	58
	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVCKASGGTFSSYAIS	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIE
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDFKRPSGIPDR
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDGIVADFQ	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
RF11	HWGQGTLLTVTVSS 配列番号 59	DSSLNAVVFGGGTKLTVL 配列番号 60
		QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFNSYPIS	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGV
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLOAEDEADYYCS
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKNHPTATL	SYAGSNLGVFGGGTKLTVL 配列番号
RH11	DYWGQGTLLTVTVSS 配列番号 61	62
	QVQLVQSGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISS
	WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS	WLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
	RDNANTSLYLQMNSLTADDVAVYFCTRGDILTGASA	FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQAN
RD9	MDVWGQGTLLTVTVSS 配列番号 63	SFPLTFGGGKVEIK 配列番号 64

【表 6 - 5】

RE10	EVQLLESGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN	DVVMTQSPSTLSASVGDRTTITCRASQSIGT
	WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS	WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASSLESQVPSR
	RDNANTSLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGASA	FSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQAN
RA3	MDVWGQGTTVTVSS 配列番号 65	SFPLTFGGGTKVEIK 配列番号 66
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSRYGVH	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQDISN
	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV	YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSR
RG1	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP	FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS
	WVFFAWGQGLTVTVSS 配列番号 67	SHWTFGQGTKVEIK 配列番号 68
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSRYGVH	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA
RB1	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV	GYGVHWYQHLPGSAPKLLIYGNSNRPSGVT
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP	DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY
	WVFFAWGQGLTVTVSS 配列番号 69	DSSLSTSVFGGGTKLTVL 配列番号 70
RB1	QMQLVQSGGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	YNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYDVTKRPSGV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYYS
RG7	DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 71	SYTSRSTSVLFGGGTKLTVL 配列番号 72
	EVQLVESGGGVLPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QPVLTQPPSVSEAPRQRTVISCSSSSNIGH
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NAVTWYQQVPGKAPKLLIYDDLPSGVSD
RA6	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA
	DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 73	DDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 74
	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
RA6	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	YNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYDVSNRPSGV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCA
	DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 75	SYTSTSTLGWVFGGGTKLTVL 配列番号 76
RA8	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	YNYVSWYQHHPGKAPKLLMIFDVNKRPSGV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCN
RA9	DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 77	SYTTSSTYVFGGGTKLTVL 配列番号 78
	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NTVHWYQQLPGTAPKVLITNNQRPSGVP
RA9	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA
	DYWGQGTLTVTVSS 配列番号 79	WDGRLQGWVFGGGTKLTVL 配列番号 80

【表 6 - 6】

RB5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 81	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIAN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSW DSSLVWMFGGGKLTVL 配列番号 82 LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 83	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTGSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 84
RB8	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 85	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD RFSGSKSGTSASLAISELRFEDADYYCAAW DDTLSGHVFGPGTKLTVL 配列番号 86 SYELMQPPSVSVPPGETARITCGGNNIGNK
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 87	NVHWYQQKPGQAPVLLVREDSARPAGIPE RFSGSNSGNSATLTISRVEAGDEADYYCQV WDNTSDHVVFGGGKLTVL 配列番号 88 SYELMQPPSVSEVPGQRTISCSGSSSNIGN
RC8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 89	NAVNWVQQLPGKAPKLLVYDDWVPSGIS GRFSASKSGTSASLAISGLQSGDEGDYYCAV WDDRLSGVVFGGGKLTVL 配列番号 90
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 91	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPTLLIYDSNKRPSVIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DDSLNGWVFGGGKLTVL 配列番号 92 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
RC10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 93	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 94 QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 95	GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVVFGGGKLTVL 配列番号 96
RB5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 81	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIAN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSW DSSLVWMFGGGKLTVL 配列番号 82 LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 83	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTGSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 84
RB8	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 85	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD RFSGSKSGTSASLAISELRFEDADYYCAAW DDTLSGHVFGPGTKLTVL 配列番号 86 SYELMQPPSVSVPPGETARITCGGNNIGNK
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 87	NVHWYQQKPGQAPVLLVREDSARPAGIPE RFSGSNSGNSATLTISRVEAGDEADYYCQV WDNTSDHVVFGGGKLTVL 配列番号 88 SYELMQPPSVSEVPGQRTISCSGSSSNIGN
RC8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 89	NAVNWVQQLPGKAPKLLVYDDWVPSGIS GRFSASKSGTSASLAISGLQSGDEGDYYCAV WDDRLSGVVFGGGKLTVL 配列番号 90
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 91	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPTLLIYDSNKRPSVIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DDSLNGWVFGGGKLTVL 配列番号 92 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
RC10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 93	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGKLTVL 配列番号 94 QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS 配列番号 95	GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVVFGGGKLTVL 配列番号 96

【表 6 - 7】

RSA1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN	NIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQDISR
	WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISR	WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
	DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	FSGSGSGTDFALTISSLQPEDFATYYCQQAD
	VWGQGTTTVTVSS 配列番号 97	SFFSITFGQGTRLEIK 配列番号 98
R2A7	QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCRASGYLFTNYGIS	AIQLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGVY
	WVRQAPGQGLEWMGWVSAHGEFTKYAPSLQDR	LAWYQQKPGQSPRLLIYDTSKRATGIPDRFS
	VTMTSDISTTTAYMELRSLRSDDAGVYYCARDRGA	ASGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQRHSW
	DHFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 99	PTTFGQGTRLEIK 配列番号 100
R2B12	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGMINPSSATTTYTKFQGRV	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	SMTRDTSTSTVYMESSLTSEDYAVYYCARDLPHIY	GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTL
	GNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 101	TFGGGTKVEIK 配列番号 102
R2C9	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSHVISW	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGD
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	YNLVSWYQQHPGKAPKLLIYEVNKRPSGVS
	ADESTSTAYMELSSMRSEDYAVYYCATSGVVAATHF	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
	GYWGQGLTVTVSS 配列番号 103	YAGYNLYVFGTGKVTVL 配列番号 104
R2D5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIW	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	YNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDVNMRPSGV
	ADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGASGSYFITT	PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
	YVDYWGGQGLTVTVSS 配列番号 105	SYAGLYFPLFGGGTQLTVL 配列番号 106
R2D7	EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFTLSSYWMS	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSY
	WVRQAPGKGLEWVANIKYDGSETYYADSVKGRFTI	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	SRDNAKNSLYLQMNRLRLEDYAVYYCAREVSSAATS	GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSHSS
	PLDRWGRGTLTVTVSS 配列番号 107	RYTFGQGKLEIK 配列番号 108
R2F4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSTRYGVH	QSVVTQPPSVSGAPGQRTVITISCTGSSSNIGA
	WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMNTNYAQKFQDRV	GYGVHWYQHLPGSAPKLLIYGNSNRPSGVT
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDYALYYCASVGQQLP	DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY
	WVFFAWGQGLTVTVSS 配列番号 109	DSSLSTSVVFGGGTKLTVL 配列番号 110
R2A10	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITISCGSSSNIGS
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NTVHWYQQLPGTAPKVIYTNQRPSPGVP
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA
	DYWGQGLTVTVSS 配列番号 111	WDGRLQGWVFGGGTQLTVL 配列番号 112
R2E2	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QAGLTQPPSASGTPGQRTVITISCFGSSSDIGS
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NTVNWYQQVSGRAPKLLIYTNGQRPSGVP
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	DRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCAS
	DYWGQGLTVTVSS 配列番号 113	WDDSLKGYVFGTGKVTVL 配列番号 114

【表 6 - 8】

R3B8	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA	SYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR
	DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGGAQTPFD	FSGSKSATSATLGITGLQTAD EADYYCGTW
	YWGQGTLTVTVSS 配列番号 115	DSSLGVVFGGGTKLTVL 配列番号 116
R3C3	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSCASGYIFSQYTIHW	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	VRQAPGERLEWLGWINAVTGNTKYAQKFQGRVTIT	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYINVSKRPSGV
	MDSSASTAFMEMSSLRSEDAGVYFCARDMVPFGG	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
	EIKYGFD FWGQGTMITVSS 配列番号 117	SYTSSSTFVFGTGKTVL 配列番号 118
R3E9	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTSSYGMH	SYELMQPPSVSVAPGETARITCGGNNIGSKS
	WVRQAPGKGLEWVALISYDGSNKYYADSMKGRFTI	VHWYQQKPGQAPILVIYYDSGRPSGIPERFS
	SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLMPASI	GSNSGNTATLTISRAEAGDEADYYCHVWDS
	MGYFTHWGQGT LTVTVSS 配列番号 119	YTDHVVFEGGGTKLTVL 配列番号 120
R3E10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH	QPVLTQPPSLSVAPGKTASIACGGNNIGSKR
	WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYESDRPSGIPERF
	MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGYYSGI	SGTISQNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWD
	AMDVWGQGT TTVTVSS 配列番号 121	RSSAHVVFEGGGTKVTVL 配列番号 122
R3F7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISTY
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRF
	ADESTSTAYMELSSLRPEDTAVYYCARDNGDLGFDY	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYST
	WGQGT LTVTVSS 配列番号 123	PRTEGPGTKVDIK 配列番号 124
R3F10	EVQLVESGGGLIQPGSLRLSCAASGFTVSSNYMS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDISN
	WVRQAPGKGLEWVSVIYSGGTIYYADSVKGRFTISR	YLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSNLQSGVPSR
	DSSKNTLYLHMNSLRAEDTGYYCAKGVGSWSIFD	FSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYT
	YWGQGTLTVTVSS 配列番号 125	TPTFGQGTKEIK 配列番号 126
R4B10	EVQLVESGAELKKPGSSMKVSCASGGTFSSYAISW	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEYGRIPIFGVTYYAQKFQGRVTISAD	YNLVSWYQQHPGKAPKLMYIEGSKRPSGVS
	KSTSTVYDLRLSLRSEDTAVYYCARDLG GGDGDWG	TRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDES DYCSSY
	QGTLTVTVSS 配列番号 127	TGSAWVFEGGGTKLTVL 配列番号 128
R4H1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTGYMH	QSVVTQPPSVSATPGQKVTISCSGSDSNIGN
	WVRQAPGQGLEWMGRIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWFLQLPGTAPKLLIHNNDQRPSGVPD
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCVTSAWS DWG	RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSF
	QGTLTVTVSS 配列番号 129	DDSLRGYLFGTGKTVL 配列番号 130

【表 6 - 9】

		QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSSGGSSNIAN
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPD
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDGADYYCGT
	SRDNSKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKGFYYPDH	WDNSLNSDWVFGGGTKL 配列番号
R4A11	WGQGTLLTVSS 配列番号 131	132
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFIFSDYGMH	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS
	WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYADSVKGRFTISR	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSWNYGRFF	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
R3D2	DYWDQGTLLTVSS 配列番号 133	SSSDHYVFGTGKTLTVL 配列番号 134
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSRNWM	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISS
	HWVRLAPGKGLVWVSLIAPDGSLLTYADSVKGRFTI	YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
	SRDTAKNSVQLLLNSLRAEDTGLYFCAREAGVSGGL	SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQAANS
R5B8	DVWGQGTLLTVSS 配列番号 135	FPLTFGGGKVEIK 配列番号 136
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSSGNNISNIA
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	NNVSWYQQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIP
	ADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGTIYDSSGY	DRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGV
SH1A1Q	SFDYWGGTLLTVSS 配列番号 137	WDGSLTTGVFGGGTKLTVL 配列番号
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW	138
	VRQAPGQGLEWMGGIINPSGGSTSYAQKFQGRVSM	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN
	TRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHIYGN	YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTESGVPSRF
SH1B7B(K)	YGMMDIWGGTITTVSS 配列番号 139	SGSGSGTDFLTITSLQPEDLATYYCQQLHTF
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW	PLTFGGGKVEIK 配列番号 140
	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	QPVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGA
	ADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLAVPGAFTI	YNFVSWYRQHPGKAPKLLMIYEVNKRPSGV
SH1C1	WGQGTMTTVSS 配列番号 141	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLOAEDEADYYCS
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH	SYAGTNSLGIFGTGKTLTVL 配列番号
	WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI	142
	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLVTI	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSSGSSSDIGN
SH1C8	LDYWGGTLLTVSS 配列番号 143	HYVSWYQQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPD
		RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT
		WDNSLSPHLLFGGGTKLTVL 配列番号
		144

【表 6 - 1 0】

		QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSSSSNMG
	EVQLVESGSEVEKPGSSVKVSCASGGTFSDSGISW	NNYVSWYQVPGTAPKLLIYENDKRPSGIP
	VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQQKFQDRVIT	DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	TADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHL	WDNSLSGFVFASGTKVTVL 配列番号
SH1E10	WYFDLWGRGTLTVSS 配列番号 145	146
	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYALSW	QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSSDVGS
	VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQQKFQGRVTIT	YNLVSWYQQHPGKAPNLMYDVSKRSGVS
	ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYYYYMD	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1E2	VWQGQTTTVTVSS 配列番号 147	YTGISTVVFEGGKTLTVL 配列番号 148
	EVQLLESAGAEVKKPGSSVKVSCASGGTLSRYALSW	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY
	VRQAPGQGPEWVGAIPIFGTPHYSKKFQDRVITV	NLVSWYQQHPGKAPKLMYEVSKRPSGVS
	DTSTNTAFMELSSLRFEDTALYFCARGHDEYDISGYH	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1A9	RLDYWGQGTTLTVSS 配列番号 149	YGGFNNLLFGGKTLTVL 配列番号 150
	QVQLVQSGSELKKPGSSVKVSCASGYSFSGYYIHW	DIVMTQSPSSLSASIGDRVITICRASQRISAY
	VRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVTNYVRRFQGRVT	VNWWYQQKPGKAPKVLIIYAASSLRSGVPSRF
	MTRDTSLSLAYMELSGLTADDTAVYYCARDENLWQ	SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQTYSS
SH1B11	FGYLDYWGQGTTLTVSS 配列番号 151	PWTFGQGTKVEIK 配列番号 152
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRYGVH	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGG
	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQQKFQDRV	YDSVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
SH1E4	WVFFAWGQGTTLTVSS 配列番号 153	SYTSSSIFYVFGTGKTVL 配列番号
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	154
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGG
	SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	DYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS
SH1B3	DYWGQGTTLTVSS 配列番号 155	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	YTSSSTHVFGTGKTLTVL 配列番号 156
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	SRDNSKNTLYQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SH1D1	DYWGQGTTLTVSS 配列番号 157	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
		SYRSSTLGPVFGGKTLTVL 配列番号
		158

【表 6 - 1 1】

SH1D2	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS 配列番号 159	QAGLTQPPSVSEAPRQRTVISCSSSSNIGN NAVNWYQQLPGKAPKLLIYDDLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDSLNGYVFGTGKLTVL 配列番号 160
	EVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS 配列番号 161	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSTTHVFGTGKTVL 配列番号 162
SH1D12	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS 配列番号 163	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLVWVFGGGTQLTVL 配列番号 164
	EVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS 配列番号 165	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGRAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCS SYTSGGTLPVFGGGTKLTVL 配列番号 166
SH1G9	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS 配列番号 165	QAGLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGS NTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 168
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMH WVRQPPGKGLEWLAVISYDGSYKIHADSVQGRFTIS RDNAKNSVFLQMNSLKTEDTAVYYCTTDRKWLA HGMDVWGQGTITVTVSS 配列番号 167	WDDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 168
SH1A11	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGDTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQ WGQGTLLTVSS 配列番号 169	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTYS PYTFGQGTKLEIK 配列番号 170
	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGDTFSRYGITW VRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYAQKFQGRLTIT ADKSSYTSYMDLSSLRSDDTAVYYCARDHFYGS FDYWGQGTLLTVSS 配列番号 171	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYRQHPGKAPKLMYDVSYPSPGSV NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTDSSTRYVFGTGKLTVL 配列番号 172
SH1G8	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEDTAVYYCARDRW RPMDEVWGQGTITVTVSS 配列番号 173	QPVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIEI NSVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGS WDSSLADVFGTGKLTVL 配列番号 174
	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEDTAVYYCARDRW RPMDEVWGQGTITVTVSS 配列番号 173	WDSSLADVFGTGKLTVL 配列番号 174
SH1H2	RPMDEVWGQGTITVTVSS 配列番号 173	174

【表 6 - 1 2】

	EVQLVESGGGLVLRPGGSLRLACAASGFSFSDYYMT	QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSSNIGN
	WIRQAPGRGLEWIAVISDSGQTVHYADSVKGRFTIS	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
	RDNTKNSLFLQVNTLRAEDTAVYYCAREDLLGYLQ	RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATW
SH1B10	SWGQGTLLTVSS 配列番号 175	DDSLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 176
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA
	WNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKS	GYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRHSGV
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDEPRA	PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAEFFCG
SH1B7A(L)	VAGSQAYYYYGMDVWGQGTTLTVSS 配列番号 177	TWDSRLTTYVFGSGTKLTVL 配列番号 178
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
SH1E6	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	WVFFAWGQGTLLTVSS 配列番号 179	WDSSLSAVVFGGGTKLTVL 配列番号 180
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMH	VIWMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISS
	WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT	YLNWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESGVPSRF
SH1C11	MTRDTSTSTVHMESSLRSEDATVYYCARDLPHIY	SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQSYST
	GNYYGMDIWGQGTTLTVSS 配列番号 181	PYTFGQGTKLEIK 配列番号 182
	QMQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	HWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRF	NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
SH1A2	TISRDNSKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDR	RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	DIDYWGQGTLLTVSS 配列番号 183	WDSSLSAWVFGGGTKLTVL 配列番号 184
	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
SH1B1	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDRDI	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	DYWGQGTLLTVSS 配列番号 185	WDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL 配列番号 186
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW	QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
R6B2	VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	YNFVSWYQQNPGKAPKLMYDVSKRPSGV
	ADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARDGIVADFQH	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLRAEDEADYYCA
	WGQGTLLTVSS 配列番号 187	SYAGGRTFVFGGGTKVTVL 配列番号 188
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNSYPIS	QSVLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASQGISSY
	WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT	LAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFS
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDATAMYYCAKNHPTATL	GSFGSGTDFLTISCLQSEDFATYYCQQYYSYP
R6B7	DYWGQGTLLTVSS 配列番号 189	LTFGGGTKVTVL 配列番号 190

【表 6 - 1 3】

	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFPFRSYDM	
	HWVRQAPGEGLEWVALISSDGSNKYYLDSVKGRFT	LPVLTQPASVSASAGQSAISCTGISSDIGDY
	ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLPYSSS	NSVSWYQRHPGKAPKLIYDVSSRPSGVAD
	WDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS 配列番号	RFSGSKSGSTASLSISGLQAEDEADYYCASYT
R6B11	191	ASDNPVFGGGTKLTVL 配列番号 192
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA	VHWYQQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERF
	DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGDDGYFA	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
R6D1	MDYWGQGTTLTVTVSS 配列番号 193	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 194
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN
	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMH	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD
	WVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYADTVKGRFTISR	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	DNAKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARRGLLLDYWG	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号
R6C8	QGTTLTVSS 配列番号 195	196
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD
	VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号
R9G8	WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS 配列番号 197	198
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN
	QVQLVQSGSEVEKPGSSVKVSCKASGGTFSDSGISW	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD
	VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQKFQDRVIT	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	TADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHP	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号
R7D1	WYFDLWGRGTLTVTVSS 配列番号 199	200
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNY
	VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT	LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF
	ADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARDGIVADFQH	SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQTYST
R7D2	WGQGTTLTVTVSS 配列番号 201	PYTFGQGTKLEIK 配列番号 202
		QSVLTQPPSVSAAPGQEVITSCSGSNSNIGN
	EVQLLES GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD
	RQAPGQGLEWMGRIIPILGIADY AQKFQGRVTITAD	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
	KFTSTAYMELSSLRSEDATVYYCATVEGWAVTTFD	WDSSL SAGVFEGGGTKLTVL 配列番号
R7E7	YWGQGTTLTVTVSS 配列番号 203	204

【表 6 - 1 4】

	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTLSSYAISW	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA
	VRQVPGHGLEWMGRIISMLGVSNYAQNFQGRVTI	GYDVYWYQHLLGKAPKLLIYGNSNRPSGVS
	TADKSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCATVTIFDGDY	DRFSASKSGTSVSLAITGLQAEDEADYYCQS
R7F2	AMDVWGQGTITVTVSS 配列番号 205	YDSSLGGYVFGTGKLTVL 配列番号 206
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSHVISW	QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEWMGIILPSFGKTNYAQKFQGRVTM	YNLVSQWYQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVS
	TGDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCVREFSGGYFDY	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNT
R7F7	WGQGTITVTVSS 配列番号 207	YTSSGTYVIGTGKVTVL 配列番号 208
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVIH	QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGRY
	WVRQAPGQRLEWMGWIHAGNGHTKYAQNFQGR	NYVSWYQHPGKAPKVMYDVSNRPSGVS
	VTITRDTSTATTAYVEVSSLGSEDALYYCAREGSDIGL	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
R9H2	DLHYWGQGTITVTVSS 配列番号 209	YTSSTWVFGGGTKLTVL 配列番号 210
	EVQLVQSGGGVWQPGRSLRLSCEASGFTFRNFAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWAAVISVDGSRHYADSVKGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKILYDNDKRPSGIPDR
	SRDNSQNTVYLQMNGLRPEDTAEYYCAREGEGST	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
R9H6	WSSFYWGQGTITVTVSS 配列番号 211	DRSLSGYVFGTGKVTVL 配列番号 212
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWD
H6B1L	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 213	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 214
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPERF
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATITP	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6A1	LDYWGQGTITVTVSS 配列番号 215	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 216
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6B1	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 217	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 218
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6B2	PLDYWGQGTITVTVSS 配列番号 219	SSSDHRIFGGGTKLTVL 配列番号 220

【表 6 - 1 5】

H19C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYALH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGGMKPSGGSTIAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIATSSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
H110D	FGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 221	YTFGQGTKVEIK 配列番号 222
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGSMQPSGGSTSLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
H11F	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
	LGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 223	YTFGQGTKVEIK 配列番号 224
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYPH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
H11C1	HWVRQAPGQGLEWMGSMKPSGGSTSLAPKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
	IGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 225	YTFGQGTKVEIK 配列番号 226
GPG1A2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGNTFTNYSMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGIMNPSGGSTSYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHI	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
GPGG8	YGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS 配列番号 227	YTFGQGTKVEIK 配列番号 228
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GPGG10	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 229	ITFGQGTKVEIK 配列番号 230
	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVCKASGYPTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRATPSTSSY
GPGG8	WVRQAPGQGLEWMGWINPNDNTGLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 231	ITFGQGTKLEIK 配列番号 232
GPGG10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYPFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQGSYSTP
GPGG10	FDFWGQGTLLTVTVSS 配列番号 233	ITFGQGTKLEIK 配列番号 234

【表 6 - 1 6】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH7	FDFWGQGTLLTVSS 配列番号 235	ITFGQGTKVEIK 配列番号 236
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQAYST
GPGH10	FDFWGQGTLLTVSS 配列番号 237	PITFGQGTKVEIK 配列番号 238
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDNTGSAQKFQGRV	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	FMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYF	GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH11	DFWGQGTLLTVSS 配列番号 2 配列番号 239	ITFGQGTKLEIK 配列番号 240
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQPYSTP
GPGH10P	FDFWGQGTLLTVSS 配列番号 241	ITFGQGTKVEIK 配列番号 242

さらに、本願発明は次の態様を含む。

項 1. PD-L1 エピトープに、少なくとも 10<+>-<+><+> 6<+>M の結合親和性にて結合する IgG クラスの完全ヒト抗体であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、

配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体。

項 2. 項 1 に記載の完全ヒト抗体であって、配列番号 1 / 配列番号 2 (E 6 と称する)、配列番号 3 / 配列番号 4 (E 7 と称する)、配列番号 5 / 配列番号 6 (E 9 と称する)、配列番号 7 / 配列番号 8 (E 1 1 と称する)、配列番号 9 / 配列番号 1 0 (F 1 と称する)、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2 (F 4 と称する)、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4 (F 7 と称する)、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6 (F 8 と称する)、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8 (F 1 1 と称する)、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0 (G 4 と称する)、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2 (G 9 と称する)、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4 (G 1 1 と称する)、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6 (G 1 2 と称する)、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8 (H 1 と称する)、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0 (H 3 と称する)、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2 (H 4 と称する)、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4 (H 5 と称する)、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6 (H 6 と称する)、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8 (H 1 0 と称する)、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0 (H 1 2 と称する)、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2 (P D L - D 2 と称する)、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4 (P D L - D 1 1 と称する)、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6 (P D L - H 1 と称する)、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8 (R B 4 と称する)、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0 (R B 1 1 と称する)、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2 (R C 5 と称する)、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4 (R F 5 と称する)、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6 (R G 9 と称する)、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8 (R D 1 と称する)、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0 (R F 1 1 と称する)、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2 (R H 1 1 と称する)、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4 (R D 9 と称する)、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6 (R E 1 0 と称する)、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8 (R A 3 と称する)、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0 (R G 1 と称する)、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2 (R B 1 と称する)、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4 (R G 7 と称する)、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6 (R A 6 と称する)、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8 (R A 8 と称する)、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0 (R A 9 と称する)、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2 (R B 5 と称する)、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4 (R B 8 と称する)、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6 (R C 8 と称する)、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8 (R C 1 0 と称する)、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0 (R D 2 と称する)、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2 (R E 8 と称する)、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4 (R E 9 と称する)、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6 (R G 1 2 と称する)、配列番号 9 7 /

配列番号 98 (RSA1 と称する)、配列番号 99 / 配列番号 100 (R2A7 と称する)、配列番号 101 / 配列番号 102 (R2B12 と称する)、配列番号 103 / 配列番号 104 (R2C9 と称する)、配列番号 105 / 配列番号 106 (R2D5 と称する)、配列番号 107 / 配列番号 108 (R2D7 と称する)、配列番号 109 / 配列番号 110 (R2F4 と称する)、配列番号 111 / 配列番号 112 (R2A10 と称する)、配列番号 113 / 配列番号 114 (R2E2 と称する)、配列番号 115 / 配列番号 116 (R3B8 と称する)、配列番号 117 / 配列番号 118 (R3C3 と称する)、配列番号 119 / 配列番号 120 (R3E9 と称する)、配列番号 121 / 配列番号 122 (R3E10 と称する)、配列番号 123 / 配列番号 124 (R3F7 と称する)、配列番号 125 / 配列番号 126 (R3F10 と称する)、配列番号 127 / 配列番号 128 (R4B10 と称する)、配列番号 129 / 配列番号 130 (R4H1 と称する)、配列番号 131 / 配列番号 132 (R4A11 と称する)、配列番号 133 / 配列番号 134 (R3D2 と称する)、配列番号 135 / 配列番号 136 (R5B8 と称する)、配列番号 137 / 配列番号 138 (SH1A1Q と称する)、配列番号 139 / 配列番号 140 (SH1B7B(K) と称する)、配列番号 141 / 配列番号 142 (SH1C1 と称する)、配列番号 143 / 配列番号 144 (SH1C8 と称する)、配列番号 145 / 配列番号 146 (SH1E10 と称する)、配列番号 147 / 配列番号 148 (SH1E2 と称する)、配列番号 149 / 配列番号 150 (SH1A9 と称する)、配列番号 151 / 配列番号 152 (SH1B11 と称する)、配列番号 153 / 配列番号 154 (SH1E4 と称する)、配列番号 155 / 配列番号 156 (SH1B3 と称する)、配列番号 157 / 配列番号 158 (SH1D1 と称する)、配列番号 159 / 配列番号 160 (SH1D2 と称する)、配列番号 161 / 配列番号 162 (SH1D12 と称する)、配列番号 163 / 配列番号 164 (SH1E1 と称する)、配列番号 165 / 配列番号 166 (SH1G9 と称する)、配列番号 167 / 配列番号 168 (SH1A11 と称する)、配列番号 169 / 配列番号 170 (SH1C2 と称する)、配列番号 171 / 配列番号 172 (SH1G8 と称する)、配列番号 173 / 配列番号 174 (SH1H2 と称する)、配列番号 175 / 配列番号 176 (SH1B10 と称する)、配列番号 177 / 配列番号 178 (SH1B7A(L) と称する)、配列番号 179 / 配列番号 180 (SH1E6 と称する)、配列番号 181 / 配列番号 182 (SH1C11 と称する)、配列番号 183 / 配列番号 184 (SH1A2 と称する)、配列番号 185 / 配列番号 186 (SH1B1 と称する)、配列番号 187 / 配列番号 188 (R6B2 と称する)、配列番号 189 / 配列番号 190 (R6B7 と称する)、配列番号 191 / 配列番号 192 (R6B11 と称する)、配列番号 193 / 配列番号 194 (R6D1 と称する)、配列番号 195 / 配列番号 196 (R6C8 と称する)、配列番号 197 / 配列番号 198 (R9G8 と称する)、配列番号 199 / 配列番号 200 (R7D1 と称する)、配列番号 201 / 配列番号 202 (R7D2 と称する)、配列番号 203 / 配列番号 204 (R7E7 と称する)、配列番号 205 / 配列番号 206 (R7F2 と称する)、配列番号 207 / 配列番号 208 (R7F7 と称する)、配列番号 209 / 配列番号 210 (R9H2 と称する)、配列番号 211 / 配列番号 212 (R9H6 と称する)、配列番号 213 / 配列番号 214 (H6B1L と称する)、配列番号 215 / 配列番号 216 (H6A1 と称する)、配列番号 217 / 配列番号 218 (H6B1 と称する)、配列番号 219 / 配列番号 220 (H6B2 と称する)、配列番号 221 / 配列番号 222 (H19C と称する)、配列番号 223 / 配列番号 224 (H110D と称する)、配列番号 225 / 配列番号 226 (H11F と称する)、配列番号 227 / 配列番号 228 (H1C1 と称する)、配列番号 229 / 配列番号 230 (GPG1A2 と称する)、配列番号 231 / 配列番号 232 (GPGG8 と称する)、配列番号 233 / 配列番号 234 (GPGG10 と称する)、配列番号 235 / 配列番号 236 (GPGH7 と称する)、配列番号 237 / 配列番号 238 (GPGH10 と称する)、配列番号 239 / 配列番号 240 (GPGH11 と称する)、配列番号 241 / 配列番号 242 (GPGH10P と称する) およびその組み合わせからなる群から選択される、H鎖／L鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体。

項 3. H鎖由来の可変領域と L鎖由来の可変領域配列を有する Fab 完全ヒト抗体断片で

あって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、配列番号 229、配列番号 231、配列番号 233、配列番号 235、配列番号 237、配列番号 239、配列番号 241 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変領域配列を有する、F a b 完全ヒト抗体断片。

項 4. 項 3 記載の完全ヒト抗体 F a b 断片であって、該抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、完全ヒト抗体 F a b 断片。

項 5. H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域および H 鎖と L 鎖の可変領域配列をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号

1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 1、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有する、一本鎖ヒト抗体。

項 6. 項 5 記載の完全ヒト一本鎖抗体であって、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 1 0

、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号 9 7 / 配列番号 9 8、配列番号 9 9 / 配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 / 配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3 / 配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5 / 配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7 / 配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2、およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、完全一本鎖ヒト抗体。

項 7. H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有する項 5 記載の完全ヒト一本鎖抗体であって、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 1 0、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2、配列番号 2 3 / 配列番号 2 4、配列番

号 2 5 / 配列番号 2 6、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8、配列番号 2 9 / 配列番号 3 0、配列番号 3 1 / 配列番号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号 9 7 / 配列番号 9 8、配列番号 9 9 / 配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 / 配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3 / 配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5 / 配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7 / 配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、完全ヒト一本鎖抗体。

項 8. 有効量の抗 PD-L 1 ポリペプチドを投与することを含む広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、

該抗 PD-L 1 ポリペプチドが、PD-L 1 エピトープに少なくとも 1 0<+>-<+><+> 6<+>M の結合親和性で結合する、IgG クラスの完全ヒト抗体、H 鎖由来の可変領域配列と L 鎖由来の可変領域配列を有する Fab 完全ヒト抗体断片、H 鎖由来の可変領域と L 鎖由来の可変領域および H 鎖と L 鎖の可変領域をつなぐペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体およびその組み合わせから選択され;ここで、

該完全ヒト抗体が、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、

配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 1、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である H 鎖可変領域を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有しており、

該 F a b 完全ヒト抗体断片が、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配

列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181、配列番号 183、配列番号 185、配列番号 187、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 207、配列番号 209、配列番号 211、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 217、配列番号 219、配列番号 221、配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182、配列番号 184、配列番号 186、配列番号 188、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 194、配列番号 196、配列番号 198、配列番号 200、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、配列番号 230、配列番号 232、配列番号 234、配列番号 236、配列番号 238、配列番号 240、配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一である L 鎖可変領域配列を有しており；

該一本鎖ヒト抗体が、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号

2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 5、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 1、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 1 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である H 鎖可変領域配列を有し、

配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 8、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 8、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 8、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

項 9．項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該完全ヒト抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配

列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 23 / 配列番号 24、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 32、配列番号 33 / 配列番号 34、配列番号 35 / 配列番号 36、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 39 / 配列番号 40、配列番号 41 / 配列番号 42、配列番号 43 / 配列番号 44、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 55 / 配列番号 56、配列番号 57 / 配列番号 58、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 67 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 73 / 配列番号 74、配列番号 75 / 配列番号 76、配列番号 77 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 80、配列番号 81 / 配列番号 82、配列番号 83 / 配列番号 84、配列番号 85 / 配列番号 86、配列番号 87 / 配列番号 88、配列番号 89 / 配列番号 90、配列番号 91 / 配列番号 92、配列番号 93 / 配列番号 94、配列番号 95 / 配列番号 96、配列番号 97 / 配列番号 98、配列番号 99 / 配列番号 100、配列番号 101 / 配列番号 102、配列番号 103 / 配列番号 104、配列番号 105 / 配列番号 106、配列番号 107 / 配列番号 108、配列番号 109 / 配列番号 110、配列番号 111 / 配列番号 112、配列番号 113 / 配列番号 114、配列番号 115 / 配列番号 116、配列番号 117 / 配列番号 118、配列番号 119 / 配列番号 120、配列番号 121 / 配列番号 122、配列番号 123 / 配列番号 124、配列番号 125 / 配列番号 126、配列番号 127 / 配列番号 128、配列番号 129 / 配列番号 130、配列番号 131 / 配列番号 132、配列番号 133 / 配列番号 134、配列番号 135 / 配列番号 136、配列番号 137 / 配列番号 138、配列番号 139 / 配列番号 140、配列番号 141 / 配列番号 142、配列番号 143 / 配列番号 144、配列番号 145 / 配列番号 146、配列番号 147 / 配列番号 148、配列番号 149 / 配列番号 150、配列番号 151 / 配列番号 152、配列番号 153 / 配列番号 154、配列番号 155 / 配列番号 156、配列番号 157 / 配列番号 158、配列番号 159 / 配列番号 160、配列番号 161 / 配列番号 162、配列番号 163 / 配列番号 164、配列番号 165 / 配列番号 166、配列番号 167 / 配列番号 168、配列番号 169 / 配列番号 170、配列番号 171 / 配列番号 172、配列番号 173 / 配列番号 174、配列番号 175 / 配列番号 176、配列番号 177 / 配列番号 178、配列番号 179 / 配列番号 180、配列番号 181 / 配列番号 182、配列番号 183 / 配列番号 184、配列番号 185 / 配列番号 186、配列番号 187 / 配列番号 188、配列番号 189 / 配列番号 190、配列番号 191 / 配列番号 192、配列番号 193 / 配列番号 194、配列番号 195 / 配列番号 196、配列番号 197 / 配列番号 198、配列番号 199 / 配列番号 200、配列番号 201 / 配列番号 202、配列番号 203 / 配列番号 204、配列番号 205 / 配列番号 206、配列番号 207 / 配列番号 208、配列番号 209 / 配列番号 210、配列番号 211 / 配列番号 212、配列番号 213 / 配列番号 214、配列番号 215 / 配列番号 216、配列番号 217 / 配列番号 218、配列番号 219 / 配列番号 220、配列番号 221 / 配列番号 222、配列番号 223 / 配列番号 224、配列番号 225 / 配列番号 226、配列番号 227 / 配列番号 228、配列番号 229 / 配列番号 230、配列番号 231 / 配列番号 232、配列番号 233 / 配列番号 234、配列番号 235 / 配列番号 236、配列番号 237 / 配列番号 238、配列番号 239 / 配列番号 240、配列番号 241 / 配列番号 242 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

項 10. 項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該完全ヒト抗体 F a b 断片が、H 鎖可変領域と L 鎖可変領域の両方を有し、該抗体が、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 /

配列番号 2 0、配列番号 2 1/配列番号 2 2、配列番号 2 3/配列番号 2 4、配列番号 2 5/配列番号 2 6、配列番号 2 7/配列番号 2 8、配列番号 2 9/配列番号 3 0、配列番号 3 1/配列番号 3 2、配列番号 3 3/配列番号 3 4、配列番号 3 5/配列番号 3 6、配列番号 3 7/配列番号 3 8、配列番号 3 9/配列番号 4 0、配列番号 4 1/配列番号 4 2、配列番号 4 3/配列番号 4 4、配列番号 4 5/配列番号 4 6、配列番号 4 7/配列番号 4 8、配列番号 4 9/配列番号 5 0、配列番号 5 1/配列番号 5 2、配列番号 5 3/配列番号 5 4、配列番号 5 5/配列番号 5 6、配列番号 5 7/配列番号 5 8、配列番号 5 9/配列番号 6 0、配列番号 6 1/配列番号 6 2、配列番号 6 3/配列番号 6 4、配列番号 6 5/配列番号 6 6、配列番号 6 7/配列番号 6 8、配列番号 6 9/配列番号 7 0、配列番号 7 1/配列番号 7 2、配列番号 7 3/配列番号 7 4、配列番号 7 5/配列番号 7 6、配列番号 7 7/配列番号 7 8、配列番号 7 9/配列番号 8 0、配列番号 8 1/配列番号 8 2、配列番号 8 3/配列番号 8 4、配列番号 8 5/配列番号 8 6、配列番号 8 7/配列番号 8 8、配列番号 8 9/配列番号 9 0、配列番号 9 1/配列番号 9 2、配列番号 9 3/配列番号 9 4、配列番号 9 5/配列番号 9 6、配列番号 9 7/配列番号 9 8、配列番号 9 9/配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1/配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3/配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5/配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7/配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9/配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1/配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3/配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5/配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7/配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9/配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1/配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3/配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5/配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7/配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9/配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1/配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3/配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5/配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7/配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9/配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1/配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3/配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5/配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7/配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9/配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1/配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3/配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5/配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7/配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9/配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1/配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3/配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5/配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7/配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9/配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1/配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3/配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5/配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7/配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9/配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1/配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3/配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5/配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7/配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9/配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1/配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3/配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5/配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7/配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9/配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1/配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3/配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5/配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7/配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9/配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1/配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3/配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5/配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7/配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9/配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1/配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3/配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5/配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7/配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9/配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1/配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3/配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5/配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7/配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9/配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1/配列番号 2 4 2およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖／L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

項 1 1. 項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんの処置方法であって、

該ヒト完全一本鎖抗体が H 鎖可変領域および L 鎖可変領域の両方を有し、配列番号 1/配列番号 2、配列番号 3/配列番号 4、配列番号 5/配列番号 6、配列番号 7/配列番号 8、配列番号 9/配列番号 1 0、配列番号 1 1/配列番号 1 2、配列番号 1 3/配列番号 1 4、配列番号 1 5/配列番号 1 6、配列番号 1 7/配列番号 1 8、配列番号 1 9/配列番号 2 0、配列番号 2 1/配列番号 2 2、配列番号 2 3/配列番号 2 4、配列番号 2 5/配列番号 2 6、配列番号 2 7/配列番号 2 8、配列番号 2 9/配列番号 3 0、配列番号 3 1/配列番

号 3 2、配列番号 3 3 / 配列番号 3 4、配列番号 3 5 / 配列番号 3 6、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8、配列番号 3 9 / 配列番号 4 0、配列番号 4 1 / 配列番号 4 2、配列番号 4 3 / 配列番号 4 4、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4、配列番号 5 5 / 配列番号 5 6、配列番号 5 7 / 配列番号 5 8、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 6 7 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 7 3 / 配列番号 7 4、配列番号 7 5 / 配列番号 7 6、配列番号 7 7 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 8 0、配列番号 8 1 / 配列番号 8 2、配列番号 8 3 / 配列番号 8 4、配列番号 8 5 / 配列番号 8 6、配列番号 8 7 / 配列番号 8 8、配列番号 8 9 / 配列番号 9 0、配列番号 9 1 / 配列番号 9 2、配列番号 9 3 / 配列番号 9 4、配列番号 9 5 / 配列番号 9 6、配列番号 9 7 / 配列番号 9 8、配列番号 9 9 / 配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 / 配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3 / 配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5 / 配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7 / 配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9 / 配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1 / 配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3 / 配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5 / 配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7 / 配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9 / 配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1 / 配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3 / 配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5 / 配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7 / 配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9 / 配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1 / 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3 / 配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5 / 配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7 / 配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9 / 配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1 / 配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3 / 配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5 / 配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7 / 配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 / 配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1 / 配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3 / 配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5 / 配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7 / 配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9 / 配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1 / 配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3 / 配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5 / 配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7 / 配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9 / 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1 / 配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3 / 配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5 / 配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7 / 配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9 / 配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1 / 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3 / 配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5 / 配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7 / 配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9 / 配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1 / 配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3 / 配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5 / 配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7 / 配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9 / 配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1 / 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3 / 配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5 / 配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7 / 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9 / 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1 / 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3 / 配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5 / 配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7 / 配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9 / 配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1 / 配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3 / 配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5 / 配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7 / 配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9 / 配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1 / 配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3 / 配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5 / 配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7 / 配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9 / 配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1 / 配列番号 2 4 2 およびその組み合わせからなる群から選択される H 鎖 / L 鎖可変領域配列を有する、処置方法。

項 1 2. 項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、処置する広範囲の哺乳類のがんが、卵巣がん、結腸がん、乳がん、肺がん、骨髄腫、神経芽腫由来 C N S 腫瘍、単球性白血病、B 細胞由来白血病、T 細胞由来白血病、B 細胞由来リンパ腫、T 細胞由来リンパ腫、肥満細胞由来腫瘍およびその組み合わせからなる群から選択される、処置方法。

項 1 3. 項 8 記載の広範囲の哺乳類のがんまたは炎症性疾患もしくは自己免疫性疾患の処置方法であって、広範囲の自己免疫性疾患または炎症性疾患が、腸粘膜炎症、大腸炎に伴う消耗性疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ウイルス感染症、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、クローン病および炎症性腸疾患からなる群から選択される、処置

方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
			A 6 1 P	17/06

- (72)発明者 ヘュー・ジョウ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、ビア・バンコ 1 0 9 3 6 番
- (72)発明者 ランディ・ギャストワート
アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア州サンディエゴ、セコイア・ストリート 4 0 8 3 番
- (72)発明者 バーバラ・エイ・スワンソン
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州エンシニータス、ウィロースプリング・ドライブ・ノース 1 4 0 2 番
- (72)発明者 ジョン・ディクソン・グレイ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、アーマ・ロード 9 8 7 8 番、アパートメント 3 8
- (72)発明者 ガナー・エフ・カウフマン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、カミニート・ザバラ 7 1 5 2 番
- F ターム (参考) 4C085 AA14 AA16 BB36 BB41 BB50 CC23 EE01
4H045 AA11 AA30 BA41 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26

【外国語明細書】
2017197586000001.pdf