(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538098
(P2023-538098A)
(43)公表日　令和5年9月6日(2023.9.6)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	ZNA	4B064
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28		4B065
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4H045
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全131頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-512280(P2023-512280)
(86)(22)出願日　令和3年8月20日(2021.8.20)
(85)翻訳文提出日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/046958
(87)国際公開番号　WO2022/040560
(87)国際公開日　令和4年2月24日(2022.2.24)
(31)優先権主張番号　63/068,575
(32)優先日　令和2年8月21日(2020.8.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500034653
ジェンザイム・コーポレーション
アメリカ合衆国０２１４１マサチューセッツ州ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　イヴ・サバグ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーシ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦＧＦＲ３抗体および使用の方法

(57)【要約】
抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合性の結合断片が提供される。ＦＧＦＲ３活性を阻害する方法、ならびにＦＧＦＲ３媒介性疾患および障害を処置する方法も提供される。
【選択図】図１

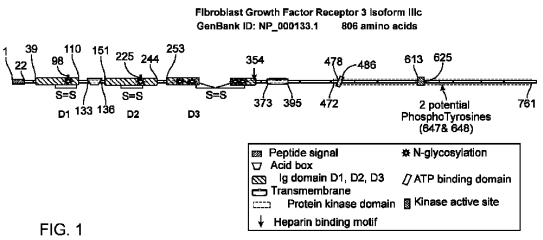


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで：
（ａ）ＶＨドメインは、
X^1がＹもしくはＤでありかつX^2がＦもしくはＹであるＧX^1ＴＦＴＤX^2Ｅ（配列番号１５７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
X^3がＧもしくはＳであるＩＤＰＥＴＧX^3Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；またはX^4がＧもしくはＶであるＩＮＰＮＮＧX^4Ｔ（配列番号１５９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；またはX^5がＤもしくはＥであるＶX^5ＰＥＴＧＧＴ（配列番号１６０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
X^6がＴもしくはＮであり、X^7がＤもしくはＥであり、X^8がＳもしくはＰであり、X^9がＱ、Ｒ、もしくはＹであり、X^{10}がＴもしくはＡであり、X^{11}がＦもしくはＭであるＴＲX^6ＹX^7ＧＹ$X^8$$X^9$$X^{10}$$X^{11}$ＤＹ（配列番号１６１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに
ＶＬドメインは、
X^{12}がＬもしくはＶであり、X^{13}がＮ、ＤもしくはＳでありかつX^{14}がＱもしくはＮであるＱＳX^{12}ＬＹＳX^{13}ＮX^{14}ＫＮＹ（配列番号１６２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
X^{15}がＷ、Ｙ、もしくはＦであるX^{15}ＡＳ（配列番号１６３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）、ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）、またはX^{16}がＰもしくはＳであるＨＱＹＬＳX^{16}ＹＴ（配列番号２９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；ならびに
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；
（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列；
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；

ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；
（ｄ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
X^{17}がＭもしくはＦであるＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴX^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
X^{18}がＳもしくはＤであるＱＳＶＬＹＳX^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；または、
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
X^{17}がＭもしくはＦであるＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴX^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
X^{18}がＳもしくはＤであるＱＳＶＬＹＳX^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含む、
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２】
（ａ）ＶＨドメインは、
ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）、ＧＤＴＦＴＤＹＥ（配列番号２９５）、またはＧＹＴＦＴＤＦＥ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）、ＩＤＰＥＴＧＳＴ（配列番号２９８）、またはＶＥＰＥＴＧＧＴ（配列番

号２９９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号７２）、ＴＲＴＹＥＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号３００）、またはＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹ（配列番号７３）、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）、またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、１０４）、ＹＡＳ（配列番号３０３）、またはＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｄ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；

ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＭＤＹ（配列番号９６）またはＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＦＤＹ（配列番号３０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；または
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＭＤＹ（配列番号１０２）またはＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＦＤＹ（配列番号３０７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含む、
請求項１に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３】
（ａ）ＶＨドメインは：
配列番号６、配列番号１８、配列番号５７、配列番号５８、配列番号１０６、配列番号１０７、配列番号１０８、配列番号１０、配列番号１１０、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、および配列番号１２２
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；ならびに
ＶＬドメインは：
配列番号７、配列番号１９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、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、および配列番号１３２
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
（ｂ）ＶＨドメインは配列番号８のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号９のアミノ酸配列を含み；
（ｃ）ＶＨドメインは配列番号１０のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１１のアミノ酸配列を含み；

（ｄ）ＶＨドメインは配列番号１２のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１３のアミノ酸配列を含み；
（ｅ）ＶＨドメインは：
配列番号１４、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、および配列番号２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ならびに
ＶＬドメインは：
配列番号１５、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、および配列番号２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
（ｆ）ＶＨドメインは：
配列番号１６、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、および配列番号３１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ＶＬドメインは：
配列番号１７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、および配列番号３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、
請求項１または２に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４】
抗体重鎖は配列番号６３または６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７または６９のアミノ酸配列を含む、
請求項１～３のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項５】
ＶＨドメインは、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２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号６３、配列番号６５、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、または配列番号１２２のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一であるかまたは少なくとも約９５％同一であり、
ＶＬドメインは、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２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６７、配列番号６９、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、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のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一であるかまたは少なくとも約９５％同一である、
請求項３に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項６】
配列番号６３または６５のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一のまたは少なくとも約９５％同一の抗体重鎖、および配列番号６７または６９のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一のまたは少なくとも約９５％同一の抗体軽鎖を含む、
請求項５に記載の抗原結合タンパク質またはそれの断片。
【請求項７】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号７２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹ（配列番号：７３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号：７４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２

配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項８】
ＶＨドメインは配列番号６のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号７のアミノ酸配列を含む、請求項７に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項９】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＹＴＳ（配列番号８０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１０】
ＶＨドメインは配列番号８のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号９のアミノ酸配列を含む、請求項９に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１１】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＩＮＫＦ（配列番号８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＹＴＳ（配列番号８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１２】
ＶＨドメインは配列番号１０のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１１のアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１３】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号９２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１４】
ＶＨドメインは配列番号１２のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１３のアミノ酸配列を含む、請求項１３に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項１５】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号９５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＭＤＹ（配列番号９６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号９８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含

む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項１６】
ＶＨドメインは配列番号１４のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１５のアミノ酸配列を含む、請求項１５に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項１７】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＭＤＹ（配列番号１０２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号１０３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項１８】
ＶＨドメインは配列番号１６のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１７のアミノ酸配列を含む、請求項１７に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項１９】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項２０】
ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１９または５９のアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項２１】
抗体重鎖は配列番号６３のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項２２】
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号：７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号：２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
請求項１～５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項２３】
ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号６１のアミノ酸配列を含む、請求項２２に記載の抗原結合タンパク質またはその抗原結合断片。
【請求項２４】
抗体重鎖は配列番号６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配

列を含む、請求項２２に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２５】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する、請求項１～２４のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２６】
配列番号１３４のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する、請求項１～２４のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２７】
配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｌ１６３を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する、
請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２８】
配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｎ１７０を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する、
請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項２９】
配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｄ１６０とアミノ酸Ｇ１９７～Ｌ２１３とを含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する、
請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３０】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である、請求項１～２９のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３１】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ヒト抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である、
請求項１～２９のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３２】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、モノクローナル抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３３】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、Ｆｃ領域を含む１つまたはそれ以上の完全長抗体重鎖を含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３４】
Ｆｃ領域はヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域である、請求項３３に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３５】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、抗体Ｆ（ａｂ）、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、またはｓｃＦｖの断片を含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３６】
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、抗体Ｆ（ａｂ）断片を含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３７】
抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５６を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項３８】
抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５７を含む重鎖を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項３９】
抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５８を含む重鎖を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４０】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４１、１６４、１７３、１８２、１９１、２００、２０９、２１８、２２７、２３６、２４５、２５４、２６３、２７２、または２８１のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４２のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４１】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４３、１６５、１７４、１８３、１９２、２０１、２１０、２１９、２２８、２３７、２４６、２５５、２６４、２７３、または２８２のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４４のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４２】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４５、１６６、１７５、１８４、１９３、２０２、２１１、２２０、２２９、２３８、２４７、２５６、２６５、２７４、または２８３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４６のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４３】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４７、１６７、１７６、１８５、１９４、２０３、２１２、２２１、２３０、２３９、２４８、２５７、２６６、２７５、または２８４のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４８のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４４】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４９、１６８、１７７、１８６、１９５、２０４、２１３、２２２、２３１、２４０、２４９、２５８、２６７、２７６、または２８５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５０のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４５】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５１、１６９、１７８、１８７、１９６、２０５、２１４、２２３、２３２、２４１、２５０、２５９、２６８、２７７、または２８６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５２のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４６】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４７】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。
【請求項４８】
抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０

６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項４９】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５０】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５１】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５２】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５３】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５４】

抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む、請求項３６に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５５】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、マウスＦＧＦＲ３およびカニクイザルＦＧＦＲ３に対して交差反応性を有する、請求項１～５４のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５６】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片のタンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、請求項１～５５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５７】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合しない、請求項１～５６のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５８】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに平衡解離定数（ＫＤ）１００μＭ以上で結合する、請求項１～５６のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項５９】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、平衡解離定数（ＫＤ）１０ｎＭ以下でヒトＦＧＦＲ３を結合する、請求項１～５８のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６０】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、オフ速度（Ｋｄ）10^{-4}以上でヒトＦＧＦＲ３を結合する、請求項１～５９のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６１】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、IC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下でリガンド誘導性ＦＧＦＲ３二量体化を阻害する、請求項１～６０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６２】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、IC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下でＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達を阻害する、請求項１～６１のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６３】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、$FGFR3^{G380R}$突然変異体の活性を阻害する、請求項１～６２のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６４】

骨成長板に浸透することができる、請求項１～６３のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６５】

骨成長板においてＦＧＦＲ３とこれのリガンドとの結合を低下させることができる、請求項１～６４のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【請求項６６】

医薬組成物であって、請求項１～６５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項６７】

分離された核酸分子であって、請求項１～６５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片をコードする、分離された核酸分子。

【請求項６８】

発現ベクターであって、請求項６７に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項６９】

宿主細胞であって、請求項６８に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項７０】

対象においてＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、
請求項１～６５のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む、
方法。

【請求項７１】

ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害は軟骨無形成症である、請求項７０に記載の方法。

【請求項７２】

軟骨無形成症は$FGFR3^{G380R+}$軟骨無形成症である、請求項７１に記載の方法。

【請求項７３】

軟骨無形成症に罹患している対象は、
四肢近位の短縮、短指症、目立つ前額部を伴う大きな頭部、扁平な鼻梁を伴う小さな中顔面、脊柱後弯症、脊柱前弯症、内反足、外反足、耳の感染症、睡眠時無呼吸、および水頭症、
からなる群から選択される１つまたはそれ以上の症状を含む、請求項７０記載の方法。

【請求項７４】
ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害はがんである、請求項７０記載の方法。
【請求項７５】
がんは、膀胱がん、黒色腫、尿路上皮がん、および子宮内膜がんである、請求項７４記載の方法。
【請求項７６】
対象において軟骨無形成症を処置するための方法であって、
ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、
抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、
方法。
【請求項７７】
対象の骨成長板においてＦＧＦＲ３の活性および発現の一方または両方を阻害するための方法であって、
ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を対象に投与することを含み、ここで、
抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、
方法。
【請求項７８】
対象は小児である、請求項７０～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
小児は乳児である、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
乳児は新生児である、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
対象において軟骨無形成症の１つまたはそれ以上の症状を予防または緩和するための方法であって、
ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を対象に投与することを含み、ここで、
抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、
方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２０２０年８月２１日出願の、米国仮出願第６３／０６８，５７５号の優先権の利益を主張するものであり、その内容はあらゆる目的のために参照によりその全体を組み入れる。
【０００２】
本開示は、抗体およびそれらの断片のような、抗線維芽細胞増殖因子受容体３（抗ＦＧＦＲ３）抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片の組成物、ならびにそれを使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）とは、骨の発達の負の調節に部分的に関与するタンパク質であり、成長板軟骨細胞で高度に発現される（非特許文献１）。ＦＧＦＲ３は、３つのＩｇ様ドメイン（Ｄ１～Ｄ３）を含む一回膜貫通型受容体チロシンキナーゼである。ＦＧＦ１８のようなＦＧＦＲ３リガンドへのＦＧＦＲ３の結合は、チロシンキナ

ーゼ活性化および下流のシグナル伝達をもたらすリガンド依存性受容体二量体化を作動させる。こういったシグナル伝達カスケードによって、中でも特に、軟骨細胞の増殖および分化が調節される。

【０００４】

ＦＧＦＲ３は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４も含む、線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーのメンバーである。受容体ファミリーの各メンバーは、一回膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、３つのＩｇ様ドメインの特徴を共有する。さらに、受容体ファミリーの各メンバーは、他のメンバーと高度な相同性を保有する。この理由のため、ＦＧＦＲ３特異的阻害剤を開発する戦略は難題であるとされている。それにもかかわらず、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害の処置における望ましくない副作用を回避するために、他の線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーメンバーと交差反応させないＦＧＦＲ３特異的阻害剤を開発することが重要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｓａｒａｂｉｐｏｕｒら Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．１８５８（７ ＰｔＡ）：１４３６～１４４２頁．２０１６

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

したがって、ＦＧＦＲ３活性の効果的な阻害を達成する、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を特定するニーズが当技術分野においてある。そのような抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、ＦＧＦＲ３媒介性疾患および障害の処置において有用とすることができる。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本明細書において開示されるのは、抗体およびそれの抗原結合断片のような、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片である。本開示の抗ＦＧＦＲ３抗体およびそれの抗原結合断片のような、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、ＦＧＦＲ３媒介性疾患および障害を処置するのに適している。

【０００８】

一態様では、本開示は以下を提供する：

線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、

抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで：

（ａ）ＶＨドメインは、

X^1がＹもしくはＤを含むかまたはそれからなりかつX^2がＦもしくはＹを含むかまたはそれからなるＧX^1ＴＦＴＤX^2Ｅ（配列番号１５７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；

X^3がＧもしくはＳを含むかまたはそれからなるＩＤＰＥＴＧX^3Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；もしくはX^4がＧもしくはＶを含むかまたはそれからなるＩＮＰＮＮＧX^4Ｔ（配列番号１５９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；またはX^5がＤもしくはＥを含むかまたはそれからなるＶX^5ＰＥＴＧＧＴ（配列番号１６０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；

X^6がＴもしくはＮを含むかまたはそれからなり、X^7がＤもしくはＥを含むかまたはそれからなり、X^8がＳもしくはＰを含むかまたはそれからなり、X^9がＱ、Ｒ、もしくはＹを含むかまたはそれからなり、X^{10}がＴもしくはＡを含むかまたはそれからなり、X^{11}がＦもしくはＭを含むかまたはそれからなるＴＲX^6ＹX^7ＧＹ$X^8$$X^9$$X^{10}$$X^{11}$ＤＹ（配列番号１６１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列

を含み；ならびに

ＶＬドメインは、
Ｘ^{12}がＬもしくはＶを含むかまたはそれからなり、Ｘ^{13}がＮ、Ｄもしくはｓを含むかまたはそれからなりかつＸ^{14}がＱもしくはＮを含むかまたはそれからなるＱＳＸ^{12}ＬＹＳＸ^{13}ＮＸ^{14}ＫＮＹ（配列番号１６２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
Ｘ^{15}がＷ、Ｙ、もしくはＦを含むかまたはそれからなるＸ^{15}ＡＳ（配列番号１６３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）、ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）、またはＸ^{16}がＰもしくはＳを含むかまたはそれからなるＨＱＹＬＳＸ^{16}ＹＴ（配列番号２９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列；
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｄ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
Ｘ^{17}がＭもしくはＦを含むＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＸ^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
Ｘ^{18}がＳもしくはＤを含むＱＳＶＬＹＳＸ^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ

酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；または、
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
X^{17}がＭもしくはＦを含むＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴX^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
X^{18}がＳもしくはＤを含むＱＳＶＬＹＳX^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む、
抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片。

【０００９】

ある特定の実施形態では、
（ａ）ＶＨドメインは、
ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）、ＧＤＴＦＴＤＹＥ（配列番号２９５）、またはＧＹＴＦＴＤＦＥ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）、ＩＤＰＥＴＧＳＴ（配列番号２９８）、またはＶＥＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号７２）、ＴＲＴＹＥＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号３００）、またはＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹ（配列番号７３）、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）、またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、１０４）、ＹＡＳ（配列番号３０３）、またはＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；

（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｄ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＭＤＹ（配列番号９６）もしくはＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＦＤＹ（配列番号３０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）もしくはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；または
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＭＤＹ（配列番号１０２）またはＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＦＤＹ（配列番号３０７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）もしくはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、

を含む。
【００１０】
ある特定の実施形態では、
（ａ）ＶＨドメインは：
配列番号６、配列番号１８、配列番号１０６、配列番号１０７、配列番号１０８、配列番号１０、配列番号１１０、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５７、および配列番号５８、からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；ならびに
ＶＬドメインは：
配列番号７、配列番号１９、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、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６０、および配列番号６１、からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
（ｂ）ＶＨドメインは配列番号８のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号９のアミノ酸配列を含み；
（ｃ）ＶＨドメインは配列番号１０のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１１のアミノ酸配列を含み；
（ｄ）ＶＨドメインは配列番号１２のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１３のアミノ酸配列を含み；
（ｅ）ＶＨドメインは：
配列番号１４、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、および配列番号２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ならびに
ＶＬドメインは：
配列番号１５、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、および配列番号２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
（ｆ）ＶＨドメインは：
配列番号１６、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、および配列番号３１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ＶＬドメインは：
配列番号１７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、および配列番号３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。
【００１１】
ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６３または６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７または６９のアミノ酸配列を含む。
【００１２】
ある特定の実施形態では、
ＶＨドメインは、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２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号６３、配列番号６５、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、または配列番号１２２のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一であるかまたは少なくとも約９５％同一であり、
ＶＬドメインは、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２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６７、配列番号６９、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２

６、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、または配列番号１３２のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一であるかまたは少なくとも約９５％同一である。

【００１３】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの断片は、配列番号６３または６５のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一のまたは少なくとも約９５％同一の抗体重鎖、および配列番号６７または６９のアミノ酸配列と少なくとも約９０％同一のまたは少なくとも約９５％同一の抗体軽鎖を含む。

【００１４】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号７２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹ（配列番号：７３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号：７４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。それの一部の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号６のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号７のアミノ酸配列を含む。

【００１５】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＹＴＳ（配列番号８０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００１６】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号８のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号９のアミノ酸配列を含む。

【００１７】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＩＮＫＦ（配列番号８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＹＴＳ（配列番号８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００１８】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号１０のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１１のアミノ酸配列を含む。

【００１９】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ

１配列、ＷＡＳ（配列番号９２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００２０】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号１２のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１３のアミノ酸配列を含む。

【００２１】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号９５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＭＤＹ（配列番号９６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号９８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００２２】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号１４のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１５のアミノ酸配列を含む。

【００２３】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＭＤＹ（配列番号１０２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号１０３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００２４】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号１６のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１７のアミノ酸配列を含む。

【００２５】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；

（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００２６】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１９または５９のアミノ酸配列を含む。

【００２７】

ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６３のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。

【００２８】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号：７０）のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号：２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【００２９】

ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号６１のアミノ酸配列を含む。

【００３０】

ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。

【００３１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する。

【００３２】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する。

【００３３】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｎ１６３を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。

【００３４】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｎ１７０を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。

【００３５】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｄ１６０およびアミノ酸Ｇ１９７～Ｌ２１３を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。

【００３６】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００３７】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ヒト抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００３８】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、モノクローナル抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００３９】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、Ｆｃ領域を含む１つまたはそれ以上の完全長抗体重鎖を含む。

【００４０】

ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域はヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域である。

【００４１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、抗体Ｆ（ａｂ）、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、またはｓｃＦｖの断片を含む。

【００４２】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は抗

体Ｆ（ａｂ）断片を含む。
【００４３】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５６を含む。
【００４４】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５７を含む。
【００４５】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５８を含む。
【００４６】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４１のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４２のアミノ酸配列を含む。
【００４７】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４４のアミノ酸配列を含む。
【００４８】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４６のアミノ酸配列を含む。
【００４９】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４８のアミノ酸配列を含む。
【００５０】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５０のアミノ酸配列を含む。
【００５１】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５１のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５２のアミノ酸配列を含む。
【００５２】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【００５３】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【００５４】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【００５５】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【００５６】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【００５７】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【００５８】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【００５９】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。

【００６０】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。

【００６１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、マウスＦＧＦＲ３およびカニクイザルＦＧＦＲ３に対する交差反応性を含む。

【００６２】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片のタンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない。

【００６３】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合しない。

【００６４】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、親和性１００μＭ以上でＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合する。

【００６５】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、平衡解離定数（ＫＤ）１０ｎＭ以下でヒトＦＧＦＲ３を結合する。

【００６６】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、オフ速度（Ｋｄ）10^{-4}以上でヒトＦＧＦＲ３を結合する。

【００６７】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、リガンド誘導性ＦＧＦＲ３二量体化をIC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下で阻害する。

【００６８】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達をIC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下で阻害する。

【００６９】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ３^{G380R}突然変異体の活性を阻害する。

【００７０】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、骨成長板に浸透することができる。

【００７１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、骨成長板においてＦＧＦＲ３とこれのリガンドの結合を低下させることができる。

【００７２】

別の態様では、本開示は、医薬組成物であって、上述の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【００７３】

別の態様では、本開示は、分離された核酸分子であって、上述の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片をコードする分離された核酸分子を提供する。

【００７４】

別の態様では、本開示は、発現ベクターであって、上述の核酸分子を含む発現ベクターを提供する。

【００７５】
別の態様では、本開示は、宿主細胞であって、上述の発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。
【００７６】
別の態様では、本開示は、対象においてＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、それを必要とする対象に上述の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。
【００７７】
ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害は軟骨無形成症である。
【００７８】
ある特定の実施形態では、軟骨無形成症はＦＧＦＲ３$^{Ｇ３８０Ｒ＋}$軟骨無形成症である。
【００７９】
ある特定の実施形態では、軟骨無形成症に罹患している対象は、四肢近位の短縮、短指症、目立つ前額部を伴う大きな頭部、扁平な鼻梁を伴う小さな中顔面、脊柱後弯症、脊柱前弯症、内反足、外反足、耳の感染症、睡眠時無呼吸、および水頭症、からなる群から選択される１つまたはそれ以上の症状を含む。
【００８０】
ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害はがんである。
【００８１】
ある特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、黒色腫、尿路上皮がん、および子宮内膜がんである。
【００８２】
一態様では、本開示は、対象において軟骨無形成症を処置するための方法であって、ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、方法を提供する。
【００８３】
一態様では、本開示は、対象の骨成長板においてＦＧＦＲ３の活性および発現の一方または両方を阻害するための方法であって、ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、方法を提供する。
【００８４】
一態様では、本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで、抗原結合タンパク質は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を提供する。
【００８５】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｌ１６３を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。
【００８６】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｎ１７０を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。
【００８７】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、配列番号１３３のアミノ酸Ｄ１４３～Ｄ１６０およびアミノ酸Ｇ１９７～Ｌ２１３を含む、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドの領域を結合する。
【００８８】
一態様では、本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）エピトープに対す

る結合特異性を備える抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ３への結合について、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、および配列番号１６／配列番号１７からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬドメインアミノ酸配列の対を含む抗体と競合する、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を提供する。

【００８９】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００９０】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ヒト抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００９１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、モノクローナル抗体またはそれの抗原結合性の結合断片である。

【００９２】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、Ｆｃ領域を含む１つまたはそれ以上の完全長抗体重鎖を含む。

【００９３】

ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域はヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域である。

【００９４】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、抗体Ｆ（ａｂ）、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、またはｓｃＦｖの断片を含む。

【００９５】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は抗体Ｆ（ａｂ）断片を含む。

【００９６】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５６を含む。

【００９７】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５７を含む重鎖を含む。

【００９８】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、配列番号５４の第１の約１００個のアミノ酸および配列番号５８を含む重鎖を含む。

【００９９】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４１、１６４、１７３、１８２、１９１、２００、２０９、２１８、２２７、２３６、２４５、２５４、２６３、２７２、または２８１のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４２のアミノ酸配列を含む。

【０１００】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４３、１６５、１７４、１８３、１９２、２０１、２１０、２１９、２２８、２３７、２４６、２５５、２６４、２７３、または２８２のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４４のアミノ酸配列を含む。

【０１０１】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４５、１６６、１７５、１８４、１９３、２０２、２１１、２２０、２２９、２３８、２４７、２５６、２６５、２７４、または２８３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１

４６のアミノ酸配列を含む。
【０１０２】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４７、１６７、１７６、１８５、１９４、２０３、２１２、２２１、２３０、２３９、２４８、２５７、２６６、２７５、または２８４のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４８のアミノ酸配列を含む。
【０１０３】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４９、１６８、１７７、１８６、１９５、２０４、２１３、２２２、２３１、２４０、２４９、２５８、２６７、２７６、または２８５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５０のアミノ酸配列を含む。
【０１０４】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５１、１６９、１７８、１８７、１９６、２０５、２１４、２２３、２３２、２４１、２５０、２５９、２６８、２７７、または２８６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５２のアミノ酸配列を含む。
【０１０５】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【０１０６】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【０１０７】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【０１０８】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【０１０９】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【０１１０】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【０１１１】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６

７のアミノ酸配列を含む。
【０１１２】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【０１１３】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【０１１４】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、マウスＦＧＦＲ３およびカニクイザルＦＧＦＲ３に対して交差反応性を有する。
【０１１５】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片のタンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない。
【０１１６】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合しない。
【０１１７】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、親和性平衡解離定数（ＫＤ）１００μＭ以上でＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合する。
【０１１８】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、平衡解離定数（ＫＤ）１０ｎＭ以下でヒトＦＧＦＲ３を結合する。
【０１１９】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、オフ速度（Ｋｄ）10^{-4}以上でヒトＦＧＦＲ３を結合する。
【０１２０】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、リガンド誘導性ＦＧＦＲ３二量体化をIC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下で阻害する。
【０１２１】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達をIC_{50}　５μｇ／ｍｌ以下で阻害する。
【０１２２】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、ＦＧＦＲ３^{G380R}突然変異体の活性を阻害する。
【０１２３】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、骨成長板に浸透することができる。
【０１２４】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、骨成長板においてＦＧＦＲ３とこれのリガンドとの結合を低下させることができる。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合性の結合断片は、骨成長板においてＦＧＦＲ３のキナーゼ活性を低下させることができる。
【０１２５】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を含む医薬組成物も提供される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬的に許容される担体を含む。

【０１２６】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片をコードする分離された核酸分子も提供される。前記核酸分子を含む発現カセットも提供される。分離された核酸分子を含む発現ベクターも提供される。さらに、発現ベクター、発現カセットまたは核酸分子を含む宿主細胞が提供される。

【０１２７】

さらに、対象においてＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害を処置するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害は軟骨無形成症である。ある特定の実施形態では、軟骨無形成症はＦＧＦＲ３Ｇ３８０Ｒ＋軟骨無形成症である。

【０１２８】

ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害はがんである。

【０１２９】

ある特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、黒色腫、尿路上皮がん、および子宮内膜がんである。

【０１３０】

対象において軟骨無形成症を処置するための方法も提供される。ある特定の実施形態では、方法は、ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない。

【０１３１】

対象の骨成長板においてＦＧＦＲ３の活性および発現の一方または両方を阻害するための方法も提供される。ある特定の実施形態では、方法は、ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質断片を対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、対象は小児である。ある特定の実施形態では、小児は乳児である。ある特定の実施形態では、乳児は新生児である。

【０１３３】

対象において軟骨無形成症の１つまたはそれ以上の症状を予防または緩和するための方法も提供される。ある特定の実施形態では、方法は、ＦＧＦＲ３に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない。

【０１３４】

本開示の前述のおよび他の特長ならびに利点は、添付の図面と併せて挙げる例示的実施形態に関する以下の詳細な説明からさらに十分に理解されるであろう。本特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラーの図面を含む本特許または特許出願公開のコピーは、請求し必要料金を支払うと、米国特許商標庁に提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【０１３５】

【図１】線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）アイソフォームＩＩＩｃを概略的に示す図である。

【図２】ＦＧＦＲ３上のアミド水素重水素交換を測定することにより選択された抗体のＦＧＦＲ３上のエピトープを決定するのに使用された、水素重水素交換（ＨＤＸ）質量分析法で作成されたヒートマップを示す図である。

【図３】ＫＭＳ－１１細胞における抗ＦＧＦＲ３抗体の内部移行を検出する内部移行アッセイからの蛍光画像を示す図である。
【図４】抗体の総量に対する抗ＦＧＦＲ３抗体内部移行の平均量をグラフで示す図である。
【図５Ａ】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８（図５Ａ）、ＫＥ５８（図５Ｂ、）ＫＥ９４（図５Ｃ）によるＦＧＦＲ３の二量体化の阻害をグラフで示す図である。β－ガラクトシダーゼ－プロリンク（ＰＫ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＰＫ）およびβ－ガラクトシダーゼ－酵素アクセプター（ＥＡ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＥＡ）の融合タンパク質を共発現するＵ２ＯＳ細胞における化学発光アッセイによって、阻害を評価した。
【図５Ｂ】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８（図５Ａ）、ＫＥ５８（図５Ｂ、）ＫＥ９４（図５Ｃ）によるＦＧＦＲ３の二量体化の阻害をグラフで示す図である。β－ガラクトシダーゼ－プロリンク（ＰＫ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＰＫ）およびβ－ガラクトシダーゼ－酵素アクセプター（ＥＡ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＥＡ）の融合タンパク質を共発現するＵ２ＯＳ細胞における化学発光アッセイによって、阻害を評価した。
【図５Ｃ】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８（図５Ａ）、ＫＥ５８（図５Ｂ、）ＫＥ９４（図５Ｃ）によるＦＧＦＲ３の二量体化の阻害をグラフで示す図である。β－ガラクトシダーゼ－プロリンク（ＰＫ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＰＫ）およびβ－ガラクトシダーゼ－酵素アクセプター（ＥＡ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＥＡ）の融合タンパク質を共発現するＵ２ＯＳ細胞における化学発光アッセイによって、阻害を評価した。
【図６】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４のアラインメントを示す図である。
【図７】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８＿Ｈｕ１８とバリアントとのアラインメントを示す図である。Ｈｕ１８残基の突然変異を、緑色または赤色で強調する。
【図８Ａ】ヒト化抗ＦＧＦＲ３抗体であるＨｕ１８（図８Ａ）、Ｈｕ４４（図８Ｂ）およびＨｕ４６（図８Ｃ）によるＥｒｋリン酸化の阻害についてのＩＣ$_{50}$値を示すグラフを示す図である。Ｅｒｋリン酸化の阻害は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイによって決定した。
【図８Ｂ】ヒト化抗ＦＧＦＲ３抗体であるＨｕ１８（図８Ａ）、Ｈｕ４４（図８Ｂ）およびＨｕ４６（図８Ｃ）によるＥｒｋリン酸化の阻害についてのＩＣ$_{50}$値を示すグラフを示す図である。Ｅｒｋリン酸化の阻害は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイによって決定した。
【図８Ｃ】ヒト化抗ＦＧＦＲ３抗体であるＨｕ１８（図８Ａ）、Ｈｕ４４（図８Ｂ）およびＨｕ４６（図８Ｃ）によるＥｒｋリン酸化の阻害についてのＩＣ$_{50}$値を示すグラフを示す図である。Ｅｒｋリン酸化の阻害は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイによって決定した。
【図９】抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８（図９Ａ）、ＫＥ６３（図９Ｂ）、およびＫＥ９４（図９Ｂ）ならびにそれらの対応するＦａｂ断片による相対的なＥｒｋリン酸化阻害をグラフで示図である。
【図１０Ａ】さまざまな形式で、抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８による相対的なＥｒｋリン酸化阻害をグラフで示す図である。図１０Ａに、ＷＴ細胞における、完全長抗体（ＫＣ１８）、Ｆａｂ断片（Ｋｃ１８　Ｆａｂ）、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｂに、Ａｃｈ細胞における完全長抗体（ＩｇＧ）、Ｆａｂ断片、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｃに、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）またはマウス血清アルブミン（ＭＳＡ）の有り無しでの、ヒトアルブミンナノボディコンジュゲート（ＫＣ１８　Ｆａｂ－ＨＬＥ）を使用した、半減期延長部分を含むＫＣ１８　ｆａｂ断片を図示する。Ｅｒｋ　リン酸化は、ＨＴＲＦアッセイで測定し、アイソタイプ対照（Ｉｓｏ）と比較した。
【図１０Ｂ】さまざまな形式で、抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８による相対的なＥｒｋリン酸化阻害をグラフで示す図である。図１０Ａに、ＷＴ細胞における、完全長抗体（Ｋ

Ｃ１８）、Ｆａｂ断片（Ｋｃ１８　Ｆａｂ）、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｂに、Ａｃｈ細胞における完全長抗体（ＩｇＧ）、Ｆａｂ断片、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｃに、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）またはマウス血清アルブミン（ＭＳＡ）の有り無しでの、ヒトアルブミンナノボディコンジュゲート（ＫＣ１８　Ｆａｂ－ＨＬＥ）を使用した、半減期延長部分を含むＫＣ１８　ｆａｂ断片を図示する。Ｅｒｋ　リン酸化は、ＨＴＲＦアッセイで測定し、アイソタイプ対照（Ｉｓｏ）と比較した。

【図１０Ｃ】さまざまな形式で、抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８による相対的なＥｒｋリン酸化阻害をグラフで示す図である。図１０Ａに、ＷＴ細胞における、完全長抗体（ＫＣ１８）、Ｆａｂ断片（Ｋｃ１８　Ｆａｂ）、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｂに、Ａｃｈ細胞における完全長抗体（ＩｇＧ）、Ｆａｂ断片、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびＰＥＧ化Ｆａｂ断片（ＰＥＧ）としてのＫＣ１８の阻害効果を図示する。図１０Ｃに、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）またはマウス血清アルブミン（ＭＳＡ）の有り無しでの、ヒトアルブミンナノボディコンジュゲート（ＫＣ１８　Ｆａｂ－ＨＬＥ）を使用した、半減期延長部分を含むＫＣ１８　ｆａｂ断片を図示する。Ｅｒｋ　リン酸化は、ＨＴＲＦアッセイで測定し、アイソタイプ対照（Ｉｓｏ）と比較した。

【図１１】ヒト化抗ＦＧＦＲ３抗体であるＨｕ１８、Ｈｕ４４、およびＨｕ４６によるＥｒｋリン酸化の阻害をグラフで示す図である。Ｅｒｋリン酸化の阻害は、ＨＴＲＦアッセイを使用して決定した。

【図１２】軟骨無形成症マウスモデル（Ａｃｈ）における大腿骨（図１２Ａ）および脛骨（図１２Ｂ）の長さをグラフで示す図である。このマウスモデルは、コラーゲンＩＩプロモーターの下で、Ｇ３８０Ｒ突然変異を含むマウスＦＧＦＲ３タンパク質を過剰発現するトランスジェニックマウスである。マウスにＫＣ１８　ｆａｂ断片を３日齢から２０日齢まで皮下投与した。

【図１３】Ａｃｈマウスモデルにおける脊椎骨（図１３Ａ）および頭蓋骨（図１３Ｂ）の長さをグラフで示す図である。頭蓋骨の測定については、ＮＬ＝鼻の長さ；ＦＬ＝前頭の長さ；ＰＬ＝頭頂の長さ。

【図１４】生理食塩水またはＫＣ１８　ｆａｂ断片により処置されたＷＴおよびＡｃｈマウスモデルにおける脳体積をグラフで示す図である。

【図１５】図１５Ａは、生理食塩水またはＫＣ１８　ｆａｂ断片により処置されたＷＴおよびＡｃｈマウスモデルにおける円背指数をグラフで示す図である。図１５Ｂは、マウスモデルを使用した円背指数の算出をグラフで示す図である。

【図１６】図１６Ａは、ビヒクルまたはＫＣ１８　ｆａｂ断片により処置されたＡｃｈマウスモデルにおける大腿骨成長板（ＧＰ）体積をグラフで示す図である。図１６Ｂは、ビヒクルまたはＫＣ１８　ｆａｂ断片により処置されたＡｃｈマウスモデルにおける大腿骨の直径を示す図である。

【図１７】ビヒクルで処置されたものと比較した、Ａｃｈマウスモデルにおける脛骨の二次骨化中心の増大をグラフで示す図である。

【発明を実施するための形態】

【０１３６】

抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片が提供される。１つまたはそれ以上のＦＧＦＲ３活性を阻害する方法、およびＦＧＦＲ３媒介性疾患および障害を処置する方法も提供される。

【０１３７】

概して、本明細書に記載の細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、ならびにタンパク質および核酸化学、ならびにハイブリダイゼーションに関連して使用される専門語はよく知られており、当技術分野においてよく使用されるものである。本明細書に提供される方法および技法は、別途指示されない限り、当技術分野においてよく

知られている従来の方法に従って、また本明細書の全体をとおして引用され、論じられるさまざまな一般的なおよびより具体的な参考文献に記載されるように、一般に行われるものである。酵素反応および精製技法は、製造業者の取扱説明書に従って、当技術分野でよく遂行されている通りに、または本明細書に記載の通りに行われる。本明細書に記載の、分析化学、合成有機化学ならびに医薬および製薬化学に関連して使用される用語ならびにこれらの実験室手順および技法は、よく知られており、当技術分野でよく使用されているものである。化学合成、化学分析、医薬品の製造、製剤および送達、ならびに患者の処置には、標準技法が使用される。

【０１３８】

本明細書において別途定義されない限り、本明細書で使用される科学用語および技術用語は、当業者であれば通常に理解されている意味を有するものとする。なんらかの潜在的な曖昧性がある場合には、本明細書に提供される定義がいずれの辞書または付帯的な定義に優先するものとする。別段文脈によって要求されない限り、単数形の用語は複数形を含むものとし、複数形の用語は単数形を含むものとする。「または（ｏｒ）」の使用は、別途記述されない限り、「および／または（ａｎｄ／ｏｒ）」を意味する。「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ（を含む／含めて）」という用語、ならびに「ｉｎｃｌｕｄｅｓ（を含む）」および「ｉｎｃｌｕｄｅｄ（含まれる）」のような他の形態の使用は、限定的なものではない。

【０１３９】

本開示がより容易に理解されるために、ある特定の用語を最初に定義する。

【０１４０】

線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）

本明細書で使用される場合、「ＦＧＦＲ３」または「線維芽細胞増殖因子受容体３」または「ＣＤ３３３」という用語は、ＦＧＦＲ３遺伝子によってコードされるＦＧＦＲ３タンパク質を指す。ＦＧＦＲ３は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４も含む線維芽細胞増殖因子受容体のファミリーに属する。他の線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーのメンバーと同様に、ＦＧＦＲ３は、３つのＩｇ様ドメイン（Ｄ１、Ｄ２、およびＤ３）を備える一回膜貫通型受容体チロシンキナーゼである。リガンド依存性受容体の二量体化によって、チロシンキナーゼの活性化および下流のシグナル伝達がもたらされる。ＦＧＦＲ３は、アイソフォームＩＩＩｂおよびアイソフォームＩＩＩｃを含めて、いくつかのアイソフォームという結果をもたらす選択的スプライシングを受ける。ＩＩｌｂおよびＩＩＩｃはエクソン８および９の選択的スプライシングから生じる。Ｉｌｌｂおよび ＩＩＩｃは同一のＩｇ１（Ｄ１）ドメインおよびＩｇ２（Ｄ２）ドメインを有するが、Ｉｇ３（Ｄ３）ドメインの点で相違する。軟骨細胞における主要なＦＧＦＲ３アイソフォームであると共に関節軟骨におけるＦＧＦＲ３リガンド、ＦＧＦ１８の同化作用を媒介するのはＦＧＦＲ３　ＩＩＩｃである。ＦＧＦＲ３の構造および機能については、Ｏｌｓｅｎら（ＰＮＡＳ．１０１（４）：９３５～９４０頁．２００４）にさらに詳細に記載されており、あらゆる目的のためにその全体を参照により本明細書に組み入れる。

【０１４１】

ヒトＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃアミノ酸配列を下に記述する。

ＭＧＡＰＡＣＡＬＡＬＣＶＡＶＡＩＶＡＧＡＳＳＥＳＬＧＴＥＱＲＶＶＧＲＡＡＥＶＰＧ
ＰＥＰＧＱＱＥＱＬＶＦＧＳＧＤＡＶＥＬＳＣＰＰＰＧＧＧＰＭＧＰＴＶＷＶＫＤＧＴＧ
ＬＶＰＳＥＲＶＬＶＧＰＱＲＬＱＶＬＮＡＳＨＥＤＳＧＡＹＳＣＲＱＲＬＴＱＲＶＬＣＨ
ＦＳＶＲＶＴＤＡＰＳＳＧＤＤＥＤＧＥＤＥＡＥＤＴＧＶＤＴＧＡＰＹＷＴＲＰＥＲＭＤ
ＫＫＬＬＡＶＰＡＡＮＴＶＲＦＲＣＰＡＡＧＮＰＴＰＳＩＳＷＬＫＮＧＲＥＦＲＧＥＨＲ
ＩＧＧＩＫＬＲＨＱＱＷＳＬＶＭＥＳＶＶＰＳＤＲＧＮＹＴＣＶＶＥＮＫＦＧＳＩＲＱＴ
ＹＴＬＤＶＬＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮＱＴＡＶＬＧＳＤＶＥＦＨＣＫＶＹＳＤ
ＡＱＰＨＩＱＷＬＫＨＶＥＶＮＧＳＫＶＧＰＤＧＴＰＹＶＴＶＬＫＴＡＧＡＮＴＴＤＫＥ
ＬＥＶＬＳＬＨＮＶＴＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧＮＳＩＧＦＳＨＨＳＡＷＬＶＶＬＰＡＥ
ＥＥＬＶＥＡＤＥＡＧＳＶＹＡＧＩＬＳＹＧＶＧＦＦＬＦＩＬＶＶＡＡＶＴＬＣＲＬＲＳ

ＰＰＫＫＧＬＧＳＰＴＶＨＫＩＳＲＦＰＬＫＲＱＶＳＬＥＳＮＡＳＭＳＳＮＴＰＬＶＲＩ
ＡＲＬＳＳＧＥＧＰＴＬＡＮＶＳＥＬＥＬＰＡＤＰＫＷＥＬＳＲＡＲＬＴＬＧＫＰＬＧＥ
ＧＣＦＧＱＶＶＭＡＥＡＩＧＩＤＫＤＲＡＡＫＰＶＴＶＡＶＫＭＬＫＤＤＡＴＤＫＤＬＳ
ＤＬＶＳＥＭＥＭＭＫＭＩＧＫＨＫＮＩＩＮＬＬＧＡＣＴＱＧＧＰＬＹＶＬＶＥＹＡＡＫ
ＧＮＬＲＥＦＬＲＡＲＲＰＰＧＬＤＹＳＦＤＴＣＫＰＰＥＥＱＬＴＦＫＤＬＶＳＣＡＹＱ
ＶＡＲＧＭＥＹＬＡＳＱＫＣＩＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＴＥＤＮＶＭＫＩＡＤＦＧＬＡＲ
ＤＶＨＮＬＤＹＹＫＫＴＴＮＧＲＬＰＶＫＷＭＡＰＥＡＬＦＤＲＶＹＴＨＱＳＤＶＷＳＦ
ＧＶＬＬＷＥＩＦＴＬＧＧＳＰＹＰＧＩＰＶＥＥＬＦＫＬＬＫＥＧＨＲＭＤＫＰＡＮＣＴ
ＨＤＬＹＭＩＭＲＥＣＷＨＡＡＰＳＱＲＰＴＦＫＱＬＶＥＤＬＤＲＶＬＴＶＴＳＴＤＥＹ
ＬＤＬＳＡＰＦＥＱＹＳＰＧＧＱＤＴＰＳＳＳＳＳＧＤＤＳＶＦＡＨＤＬＬＰＰＡＰＰＳ
ＳＧＧＳＲＴ（配列番号１３５）

【０１４２】

ＦＧＦＲ３における突然変異は、ある特定の望ましくない状態をもたらすおそれがある。ＦＧＦＲ３の膜貫通ドメインにおけるＧ３８０Ｒ突然変異は、軟骨無形成症の全症例の９８％に関連している。Ｇ３８０Ｒ突然変異を有するＦＧＦＲ３は、ＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}と呼ばれる場合もあり、ヒトＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}アイソフォームＩＩＩｃの配列を下に記述する。

【０１４３】

【化１】

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGS
GDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGA
YSCRQRLTQRVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERM
DKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSL
VMESVVPSDRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVL
GSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLKTAGANTTDK
ELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSVY
AGILSY**R**VGFFLFILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNA
SMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELPADPKWELSRARLTLGKPLGEGCFG
QVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKH
KNIINLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLT
FKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDV
HNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSP
YPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVED
LDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSG
GSRT (配列番号133)

【０１４４】

抗原結合タンパク質

本明細書で使用される場合、「抗体」または「抗原結合タンパク質」という用語は、抗原またはエピトープ（例えば、ＦＧＦＲ３抗原またはエピトープ）に特異的に結合するかまたはそれと免疫学的に反応する免疫グロブリン分子を指し、それには、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の両方ならびにそれらの機能的抗体断片が含まれるが、この断片には、それらに限定されないが、断片である抗原結合（Ｆａｂ）断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ’断片、Ｆｖ断片、組換えＩｇＧ（ｒＩｇＧ）断片、単鎖可変断片（ｓ

ｃＦｖ）および単一ドメイン抗体（例えば、ｓｄＡｂ、ｓｄＦｖ、ナノボディ）断片、がある。「抗体」という用語には、遺伝子操作形態またはそれ以外の改変形態の免疫グロブリン、例えば、イントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト型抗体、ヒト化抗体、メディトープ使用可能抗体、ヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、タンデムジ－ｓｃＦｖ、タンデムトリ－ｓｃＦｖ）等、が含まれる。特に明記しない限り、「抗体」という用語は、それの機能的抗体断片を包含すると理解されたい。本明細書で使用される場合、「機能的抗体断片」という用語は、断片が由来する目的の抗体と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％の親和性を有する抗体断片を指す。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」という用語は、抗原特異性および結合親和性を付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。一般に、各重鎖可変領域には３つのＣＤＲ（ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３）、および、各軽鎖可変領域には３つのＣＤＲ（ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３）がある。「フレームワーク領域」または「ＦＲ」は、重鎖および軽鎖の可変領域の非ＣＤＲ部分を指すと当技術分野では知られている。一般に、各重鎖可変領域には４つのＦＲ（ＦＲ－Ｈ１、ＦＲ－Ｈ２、ＦＲ－Ｈ３、およびＦＲ－Ｈ４）、および、各軽鎖可変領域には４つのＦＲ（ＦＲ－Ｌ１、ＦＲ－Ｌ２、ＦＲ－Ｌ３、ＦＲ－Ｌ４）がある。

【０１４６】

所与のＣＤＲまたはＦＲのアミノ酸配列の正確な境界は、いくつかのよく知られたスキームのいずれかを使用して容易に決定することができ、これには、Ｋａｂａｔら（１９９１）、「Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」、第５版．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．（「Ｋａｂａｔ」ナンバリングスキーム）、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉら、（１９９７）ＪＭＢ ２７３、９２７～９４８頁（「Ｃｈｏｔｈｉａ」ナンバリングスキーム）、ＭａｃＣａｌｌｕｍら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２～７４５頁（１９９６）、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ－ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ｃｏｎｔａｃｔ ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｔｏｐｏｇｒａｐｈｙ」、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２、７３２～７４５頁．（「Ｃｏｎｔａｃｔ」ナンバリングスキーム）、Ｌｅｆｒａｎｃ Ｍ Ｐら、「ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ａｎｄ Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ ａｎｄ Ｉｇ ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ Ｖ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ」、Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００３年１月；２７（１）：５５～７７頁（「ＩＭＧＴ」ナンバリングスキーム）、およびＨｏｎｅｇｇｅｒ Ａ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ Ａ、「Ｙｅｔ ａｎｏｔｈｅｒ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｓｃｈｅｍｅ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ：ａｎ ａｕｔｏｍａｔｉｃ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ａｎｄ ａｎａｌｙｓｉｓ ｔｏｏｌ」、Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ、２００１年６月８日；３０９（３）：６５７～７０頁、（「ＡＨｏ」ナンバリングスキーム）、により記載のものがある。

【０１４７】

所与のＣＤＲまたはＦＲの境界は、特定に使用するスキームに応じて変動し得る。例えば、ＫａｂａｔスキームはＣ構造アライメントに基づいており、一方、Ｃｈｏｔｈｉａスキームは構造情報に基づく。ＫａｂａｔスキームとＣｈｏｔｈｉａスキームの両方についてのナンバリングは、最も一般的な抗体領域配列の長さに基づいており、挿入文字、例えば、「３０ａ」により対応される挿入、および欠失が一部の抗体において出現する。２つのスキームによって、ある特定の挿入および欠失（「ｉｎｄｅｌ」）が異なる位置に配置され、その結果、異なるナンバリングがもたらされる。ＣｏｎｔａｃｔスキームはＣ、複雑な結晶構造の解析に基づいており、多くの点においてＣｈｏｔｈｉａナンバリングスキームと類似している。

【０１４８】
所与の抗体またはこれの領域の、例えばこれの可変領域の、一「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」、すなわち個々の特定のＣＤＲ（例えば、「ＣＤＲ－Ｈ１」、「ＣＤＲ－Ｈ２」、「ＣＤＲ－Ｈ３」）は、既知のスキームのいずれかにより定義される一つの（または特定の）相補性決定領域を包含すると理解されたい。同様に、所与の抗体またはこれの領域の、例えばこれの可変領域の、一「ＦＲ」または「フレームワーク領域」、すなわち個々の特定のＦＲ（例えば、「ＦＲ－Ｈ１」、「ＦＲ－Ｈ２」）は、既知のスキームのいずれかにより定義される一つの（または特定の）フレームワーク領域を包含すると理解されたい。ある場合には、特定のＣＤＲまたはＦＲの特定に関するスキームが明示されるが、例えば、ＩＭＧＴ、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡｂＭ、またはＣｏｎｔａｃｔの各方法により定義されるＣＤＲである。他の場合では、ＣＤＲまたはＦＲの特定のアミノ酸配列が与えられる。特に明記しない限り、本開示で言及されるあらゆる特定のＣＤＲアミノ酸配列は、ＩＭＧＴ　ＣＤＲである。しかし、他のスキームによって定義される代替ＣＤＲもまた、例えば、ａｂＹｓｉｓ　Ｋｅｙ　Ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ（ウェブサイト：ａｂｙｓｉｓ．ｏｒｇ／ａｂｙｓｉｓ／ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿ｉｎｐｕｔ／ｋｅｙ＿ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ／ｋｅｙ＿ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ．ｃｇｉ）によって決定されるものも、本開示によって包含される。

【０１４９】
本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」、「特異的に結合すること」、「結合特異性」または「特異的に認識される」という用語は、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片が、抗原（例えば、ＦＧＦＲ３抗原）に対してはっきりとした親和性を呈すると共にＦＧＦＲ３タンパク質ではない標的に対して有意な交差反応性を呈しない、ことを云う。本明細書で使用される場合、「親和性」という用語は、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片の結合部位と、それが結合するエピトープとの間の相互作用の強度を指す。当業者であれば容易に理解するように、抗原結合タンパク質親和性は、モル濃度（Ｍ）表示の解離定数（ＫＤ）として報告することができる。本開示の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、約10^{-6}Ｍ～約10^{-12}Ｍ（すなわち、低マイクロモル～ピコモル範囲）、約10^{-7}Ｍ～10^{-11}Ｍ、約10^{-8}Ｍ～約10^{-10}Ｍ、約10^{-9}Ｍの範囲のＫＤ値を有する。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、約10^{-6}Ｍ、10^{-7}Ｍ、10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、10^{-10}Ｍ、10^{-11}Ｍ、または10^{-12}Ｍの結合親和性を有する。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、約10^{-7}Ｍ～約10^{-9}Ｍ（ナノモル範囲）の結合親和性を有する。

【０１５０】
特異的結合は、そのような結合を決定するための当技術分野で認められている任意の手段に従って決定することができる。一部の実施形態では、特異的結合は、競合結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）またはＢｉａｃｏｒｅアッセイによって決定される。ある特定の実施形態では、アッセイは、約２０℃、２５℃、３０℃、または３７℃で実行される。

【０１５１】
抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質
一態様では、本開示は、ＦＧＦＲ３に対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片を提供する。

【０１５２】
例示的な抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片のＣＤＲを、下に表１および表４に記述する。例示的な抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片の可変重鎖（ＶＨ）ドメインおよび可変軽鎖（ＶＬ）ドメインを、下に表３、表８、表９、および表１３に記述する。例示的な抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質の完全長の重鎖および軽鎖を、下に表１４に記述する。

【０１５３】

【表１－１】

表 1.抗体の重鎖および軽鎖の CDR 領域

重鎖			
VH 鎖 ID	**HCDR1-IMGT**	**HCDR2-IMGT**	**HCDR3-IMGT**
KC18_VH	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPETGGT (配列番号 71)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KE35_VH	GYTFTDYN (配列番号 76)	INPNNGGT (配列番号 77)	ARERDYDGAMDY (配列番号 78)
KE42_VH	GYTFTDYN (配列番号 82)	INPNNGGT (配列番号 83)	ARERDYDGSMDF (配列番号 84)
KE58_VH	GYTVTDYY (配列番号 88)	INPNNGVT (配列番号 89)	AREEDFDGFDY (配列番号 90)
KE63_VH	GSTFSDFE (配列番号 94)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRNYDGYSQTMDY (配列番号 96)
KE94_VH	GSTFTDFE (配列番号 100)	IDPETGGT (配列番号 101)	TRNYDGYSRTMDY (配列番号 102)
KC18 Hu18 VH	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAFDY (配列番号 301)
KC18Hrw1	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPETGST (配列番号 298)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18Hrw2	GDTFTDYE (配列番号 295)	IDPETGST (配列番号 298)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18Hrw3	GDTFTDYE (配列番号 295)	IDPETGST (配列番号 298)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18HV1-69rw2	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18HV1-69rw3	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYEGYPYAMDY (配列番号 300)
KC18HV1-69rw4	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAFDY (配列番号 301)
KC18_CL_VH1	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPETGGT (配列番号 95)	ARTYDGYPYAMDY (配列番号 310)
KC18_CL_VH1b	GYTFTDFE (配列番号 296)	VDPETGGT (配列番号 297)	ARTYDGYPYAMDY (配列番号 310)
KC18_CL_VH1c	GYTFTDFE (配列番号 296)	VEPETGGT (配列番号 299)	ARTYDGYPYAMDV (配列番号 311)
KC18_CL_VH2	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18_CL_VH3	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPESGGT (配列番号 312)	ARTYDGYPYAMDY (配列番号 310)
KC18_CL_VH3b	GYTFTDFE (配列番号 296)	IDPESGGT (配列番号 312)	ARTYDGYPYAMDY (配列番号 310)
KC18_CL_VH3c	GYTFTDFE (配列番号 296)	IEPESGGT (配列番号 313)	ARTYDGYPYAMDV (配列番号 311)
KC18_CL_VH4	GDTFTDFE (配列番号 70)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号 72)
KC18_VH_6	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAFDY (配列番号 301)
KC18_VH_15	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAFDY (配列番号 301)

【表１－２】

KC18_VH_16	GDTFTDFE (配列番号 70)	VDPETGGT (配列番号 297)	TRTYDGYPYAFDY (配列番号 301)
KE63 Hu01 VH	GSTFSDFE (配列番号 94)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRNYDGYSQTFDY (配列番号 305)
KE63 Hu02 VH	GSTFSDFE (配列番号 94)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRNYDGYSQTFDY (配列番号 305)
KE63 Hu03 VH	GSTFSDFE (配列番号 94)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRNYDGYSQTFDY (配列番号 305)
KE63 Hu04 VH	GSTFSDFE (配列番号 94)	IDPETGGT (配列番号 95)	TRNYDGYSQTFDY (配列番号 305)
KE94 Hu01 VH	GSTFTDFE (配列番号 100)	IDPETGGT (配列番号 101)	TRNYDGYSRTFDY (配列番号 307)
KE94 Hu02 VH	GSTFTDFE (配列番号 100)	IDPETGGT (配列番号 101)	TRNYDGYSRTFDY (配列番号 307)
KE94 Hu03 VH	GSTFTDFE (配列番号 100)	IDPETGGT (配列番号 101)	TRNYDGYSRTFDY (配列番号 307)
KE94 Hu04 VH	GSTFTDFE (配列番号 100)	IDPETGGT (配列番号 101)	TRNYDGYSRTFDY (配列番号 307)

軽鎖			
VL 鎖 ID	**LCDR1-IMGT**	**LCDR2-IMGT**	**LCDR3-IMGT**
KC18_VL	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KE35_VL	QDINKF (配列番号 79)	YTS (配列番号 80)	LQYDNLLWT (配列番号 81)
KE42_VL	QDINKF (配列番号 85)	YTS (配列番号 86)	LQYDNLLWT (配列番号 87)
KE58_VL	QDVSTG (配列番号 91)	WAS (配列番号 92)	QQHYSTPLT (配列番号 93)
KE63_VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 98)	HQYLSSYT (配列番号 99)
KE94_VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 103)	WAS (配列番号 104)	HQYLSSYT (配列番号 105)
KC18 Hu18 VL	QSVLYSNNNKNY (配列番号 302)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18Lrw1	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18Lrw2	QSVLYSSNNKNY (配列番号 X)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18Lrw3	QSVLYSNNNKNY (配列番号 302)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL1	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL1b	QSVLYSNNQKNY (配列番号 315)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL1c	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL1d	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	YAS (配列番号 303)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL2	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL3	QSLLHSNNQKNY (配列番号 317)	WGS (配列番号 316)	QQYYSYRT (配列番号 75)

【表１－３】

KC18_CL_VL3b	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WGS (配列番号 316)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL4	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WGS (配列番号 316)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL5	QGISYSNNQKNY (配列番号 X)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_CL_VL6	QSLLYSNNQKNY (配列番号 73)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_VL_3	QSVLYSNNNKNY (配列番号 302)	WAS (配列番号 74)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_VL_14	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	YAS (配列番号 303)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KC18_VL_15	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	FAS (配列番号 304)	QQYYSYRT (配列番号 75)
KE63 Hu01 VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 98)	HQYLSSYT (配列番号 99)
KE63 Hu02 VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 98)	HQYLSPYT (配列番号 314)
KE63 Hu03 VL	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	YAS (配列番号 303)	HQYLSPYT (配列番号 314)
KE63 Hu04 VL	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	FAS (配列番号 304)	HQYLSPYT (配列番号 314)
KE94 Hu01 VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 104)	HQYLSSYT (配列番号 105)
KE94 Hu02 VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号 97)	WAS (配列番号 104)	HQYLSPYT (配列番号 314)
KE94 Hu03 VL	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	YAS (配列番号 303)	HQYLSPYT (配列番号 314)
KE94 Hu04 VL	QSVLYSDNQKNY (配列番号 306)	FAS (配列番号 304)	HQYLSPYT (配列番号 314)

【０１５４】

ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、ＣＤＲ－Ｈ１配列、ＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＣＤＲ－Ｈ３配列を含む抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含む。

ＣＤＲ－Ｈ１配列は、

X^1がＹもしくはＤを含みかつX^2がＦもしくはＹを含むＧX^1ＴＦＴＤX^2Ｅ（配列番号１５７）のアミノ酸配列を含み；

ＣＤＲ－Ｈ２配列は、

X^3がＧもしくはＳを含むＩＤＰＥＴＧX^3Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むか；またはＣＤＲ－Ｈ２配列は、X^4がＧもしくはＶを含むＩＮＰＮＮＧX^4Ｔ（配列番号１５９）のアミノ酸配列を含むか；またはＣＤＲ－Ｈ２配列は、X^5がＤもしくはＥを含むＶX^5ＰＥＴＧＧＴ（配列番号１６０）のアミノ酸配列を含み；

ＣＤＲ－Ｈ３配列は、

X^6がＴもしくはＮを含み、X^7がＤもしくはＥを含み、X^8がＳもしくはＰを含み、X^9がＱ、Ｒ、もしくはＹを含み、X^{10}がＴもしくはＡを含み、X^{11}がＦもしくはＭを含むＴＲX^6ＹX^7ＧＹ$X^8$$X^9$$X^{10}$$X^{11}$ＤＹ（配列番号１６１）のアミノ酸配列を含む。

【０１５５】

ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、ＣＤＲ－Ｌ１配列、ＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＣＤＲ－Ｌ３配列を含む抗体軽鎖可変

（ＶＬ）ドメインを含む。
ＣＤＲ－Ｌ１配列は、
X^{12}がＬもしくはＶを含み、X^{13}がＮ、Ｄもしくは Ｓを含みかつX^{14}がＱもしくはＮを含むＱＳ　X^{12}ＬＹＳ　X^{13}Ｎ　X^{14}ＫＮＹ（配列番号１６２）のアミノ酸配列を含み；
ＣＤＲ－Ｌ２配列は、X^{15}がＷ、Ｙ、もしくはＦを含むX^{15}ＡＳ（配列番号１６３）のアミノ酸配列を含み；
ＣＤＲ－Ｌ３配列は、ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）、ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）、またはX^{16}がＰもしくはＳを含むＨＱＹＬＳX^{16}ＹＴ（配列番号２９０）のアミノ酸配列を含む。

【０１５６】
一態様では、本開示は、
線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）に特異的に結合する抗原結合タンパク質またはそれの断片であって、
抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含む、抗原結合タンパク質またはそれの断片を提供し、
ここで：

【０１５７】
（ａ）ＶＨドメインは、
X^{1}がＹもしくはＤを含みかつX^{2}がＦもしくはＹを含むＧX^{1}ＴＦＴＤX^{2}Ｅ（配列番号１５７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
X^{3}がＧもしくはＳを含むＩＤＰＥＴＧX^{3}Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；またはX^{4}がＧもしくはＶを含むＩＮＰＮＮＧX^{4}Ｔ（配列番号１５９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；またはX^{5}がＤもしくはＥを含むＶX^{5}ＰＥＴＧＧＴ（配列番号１６０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
X^{6}がＴもしくはＮを含み、X^{7}がＤもしくはＥを含み、X^{8}がＳもしくはＰを含み、X^{9}がＱ、Ｒ、もしくはＹを含み、X^{10}がＴもしくはＡを含み、X^{11}がＦもしくはＭを含むＴＲX^{6}ＹX^{7}ＧＹ$X^{8}$$X^{9}$$X^{10}$$X^{11}$ＤＹ（配列番号１６１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに
ＶＬドメインは、
X^{12}がＬもしくはＶを含み、X^{13}がＮ、Ｄもしくは Ｓを含みかつX^{14}がＱもしくはＮを含むＱＳX^{12}ＬＹＳX^{13}ＮX^{14}ＫＮＹ（配列番号１６２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
X^{15}がＷ、Ｙ、もしくはＦを含むX^{15}ＡＳ（配列番号１６３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）、ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１）、またはX^{16}がＰもしくはＳを含むＨＱＹＬＳX^{16}ＹＴ（配列番号２９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；

【０１５８】
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列

を含むか；
【０１５９】
（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列；
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
【０１６０】
（ｄ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；
【０１６１】
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
Ｘ^{17}がＭもしくはＦを含むＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＸ^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
Ｘ^{18}がＳもしくはＤを含むＱＳＶＬＹＳＸ^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列
を含むか；または、
【０１６２】
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
Ｘ^{17}がＭもしくはＦを含むＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＸ^{17}ＤＹ（配列番号３０８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
Ｘ^{18}がＳもしくはＤを含むＱＳＶＬＹＳＸ^{18}ＮＱＫＮＹ（配列番号３０９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；

ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。
【０１６３】
ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＶＨドメインおよびＶＬドメインを含み、ここで：
【０１６４】
（ａ）ＶＨドメインは、
ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）、ＧＤＴＦＴＤＹＥ（配列番号２９５）、またはＧＹＴＦＴＤＦＥ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）、ＩＤＰＥＴＧＳＴ（配列番号２９８）、またはＶＥＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号７２）、ＴＲＴＹＥＧＹＰＹＡＭＤＹ（配列番号３００）、またはＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹ（配列番号７３）、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）、またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、１０４）、ＹＡＳ（配列番号３０３）、またはＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
【０１６５】
（ｂ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＡＭＤＹ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＬＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含むか；
【０１６６】
（ｃ）ＶＨドメインは、
ＧＹＴＦＴＤＹＮ（配列番号７６および８２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号７７および８３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＲＤＹＤＧＳＭＤＦ（配列番号８４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＩＮＫＦ（配列番号７９および８５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＹＴＳ（配列番号８０および８６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＹＤＮＬＬＷＴ（配列番号８１および８７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；
【０１６７】
（ｄ）ＶＨドメインは、

ＧＹＴＶＴＤＹＹ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＮＰＮＮＧＶＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＡＲＥＥＤＦＤＧＦＤＹ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＤＶＳＴＧ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；

【０１６８】
（ｅ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＳＤＦＥ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＭＤＹ（配列番号９６）もしくはＴＲＮＹＤＧＹＳＱＴＦＤＹ（配列番号３０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）もしくはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含むか；または

【０１６９】
（ｆ）ＶＨドメインは、
ＧＳＴＦＴＤＦＥ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列；
ＩＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号７１、９５、および１０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列；
ＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＭＤＹ（配列番号１０２）またはＴＲＮＹＤＧＹＳＲＴＦＤＹ（配列番号３０７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列、
を含み；ならびに、
ＶＬドメインは、
ＱＳＶＬＹＳＳＮＱＫＮＹ（配列番号９７および１０３）またはＱＳＶＬＹＳＤＮＱＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列；
ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列；
ＨＱＹＬＳＳＹＴ（配列番号９９および１０５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列、
を含む。

【０１７０】
ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、表３、８、９、または１３に記述の１つのＶＨドメインおよび１つのＶＬドメインを含む。ある特定の実施形態では、例示的な抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片が、提供されている：

【０１７１】

【表２－１】

表 1.1　例示的な抗原結合タンパク質または抗原結合断片の重鎖および軽鎖

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
1	配列番号 6	配列番号 7	867	配列番号 235	配列番号 142
2	配列番号 6	配列番号 9	868	配列番号 236	配列番号 142
3	配列番号 6	配列番号 11	869	配列番号 237	配列番号 142
4	配列番号 6	配列番号 13	870	配列番号 238	配列番号 142
5	配列番号 6	配列番号 15	871	配列番号 239	配列番号 142
6	配列番号 6	配列番号 17	872	配列番号 240	配列番号 142
7	配列番号 8	配列番号 7	873	配列番号 241	配列番号 142
8	配列番号 8	配列番号 9	874	配列番号 242	配列番号 142
9	配列番号 8	配列番号 11	875	配列番号 243	配列番号 142
10	配列番号 8	配列番号 13	876	配列番号 244	配列番号 142
11	配列番号 8	配列番号 15	877	配列番号 245	配列番号 142
12	配列番号 8	配列番号 17	878	配列番号 246	配列番号 142
13	配列番号 10	配列番号 7	879	配列番号 247	配列番号 142
14	配列番号 10	配列番号 9	880	配列番号 248	配列番号 142
15	配列番号 10	配列番号 11	881	配列番号 249	配列番号 142
16	配列番号 10	配列番号 13	882	配列番号 250	配列番号 142
17	配列番号 10	配列番号 15	883	配列番号 251	配列番号 142
18	配列番号 10	配列番号 17	884	配列番号 252	配列番号 142
19	配列番号 12	配列番号 7	885	配列番号 253	配列番号 142
20	配列番号 12	配列番号 9	886	配列番号 254	配列番号 142
21	配列番号 12	配列番号 11	887	配列番号 255	配列番号 142
22	配列番号 12	配列番号 13	888	配列番号 256	配列番号 142
23	配列番号 12	配列番号 15	889	配列番号 257	配列番号 142
24	配列番号 12	配列番号 17	890	配列番号 258	配列番号 142
25	配列番号 14	配列番号 7	891	配列番号 259	配列番号 142
26	配列番号 14	配列番号 9	892	配列番号 260	配列番号 142
27	配列番号 14	配列番号 11	893	配列番号 261	配列番号 142
28	配列番号 14	配列番号 13	894	配列番号 262	配列番号 142
29	配列番号 14	配列番号 15	895	配列番号 263	配列番号 142
30	配列番号 14	配列番号 17	896	配列番号 264	配列番号 142
31	配列番号 18	配列番号 19	897	配列番号 265	配列番号 142
32	配列番号 18	配列番号 24	898	配列番号 266	配列番号 142
33	配列番号 18	配列番号 25	899	配列番号 267	配列番号 142
34	配列番号 18	配列番号 26	900	配列番号 268	配列番号 142
35	配列番号 18	配列番号 27	901	配列番号 269	配列番号 142
36	配列番号 18	配列番号 32	902	配列番号 270	配列番号 142
37	配列番号 18	配列番号 33	903	配列番号 271	配列番号 142
38	配列番号 18	配列番号 34	904	配列番号 272	配列番号 142
39	配列番号 18	配列番号 35	905	配列番号 273	配列番号 142
40	配列番号 18	配列番号 59	906	配列番号 274	配列番号 142
41	配列番号 18	配列番号 60	907	配列番号 275	配列番号 142
42	配列番号 18	配列番号 61	908	配列番号 276	配列番号 142
43	配列番号 18	配列番号 67	909	配列番号 277	配列番号 142
44	配列番号 18	配列番号 69	910	配列番号 278	配列番号 142
45	配列番号 18	配列番号 112	911	配列番号 279	配列番号 142
46	配列番号 18	配列番号 113	912	配列番号 280	配列番号 142
47	配列番号 18	配列番号 114	913	配列番号 281	配列番号 142
48	配列番号 18	配列番号 123	914	配列番号 282	配列番号 142
49	配列番号 18	配列番号 124	915	配列番号 283	配列番号 142
50	配列番号 18	配列番号 125	916	配列番号 284	配列番号 142
51	配列番号 18	配列番号 126	917	配列番号 285	配列番号 142
52	配列番号 18	配列番号 127	918	配列番号 286	配列番号 142
53	配列番号 18	配列番号 128	919	配列番号 287	配列番号 142
54	配列番号 18	配列番号 129	920	配列番号 288	配列番号 142
55	配列番号 18	配列番号 130	921	配列番号 289	配列番号 142
56	配列番号 18	配列番号 131	922	配列番号 141	配列番号 144
57	配列番号 18	配列番号 132	923	配列番号 143	配列番号 144
58	配列番号 20	配列番号 19	924	配列番号 145	配列番号 144

【表２－２】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
59	配列番号 20	配列番号 24	925	配列番号 147	配列番号 144
60	配列番号 20	配列番号 25	926	配列番号 149	配列番号 144
61	配列番号 20	配列番号 26	927	配列番号 151	配列番号 144
62	配列番号 20	配列番号 27	928	配列番号 153	配列番号 144
63	配列番号 20	配列番号 32	929	配列番号 155	配列番号 144
64	配列番号 20	配列番号 33	930	配列番号 156	配列番号 144
65	配列番号 20	配列番号 34	931	配列番号 164	配列番号 144
66	配列番号 20	配列番号 35	932	配列番号 165	配列番号 144
67	配列番号 20	配列番号 59	933	配列番号 166	配列番号 144
68	配列番号 20	配列番号 60	934	配列番号 167	配列番号 144
69	配列番号 20	配列番号 61	935	配列番号 168	配列番号 144
70	配列番号 20	配列番号 67	936	配列番号 169	配列番号 144
71	配列番号 20	配列番号 69	937	配列番号 170	配列番号 144
72	配列番号 20	配列番号 112	938	配列番号 171	配列番号 144
73	配列番号 20	配列番号 113	939	配列番号 172	配列番号 144
74	配列番号 20	配列番号 114	940	配列番号 173	配列番号 144
75	配列番号 20	配列番号 123	941	配列番号 174	配列番号 144
76	配列番号 20	配列番号 124	942	配列番号 175	配列番号 144
77	配列番号 20	配列番号 125	943	配列番号 176	配列番号 144
78	配列番号 20	配列番号 126	944	配列番号 177	配列番号 144
79	配列番号 20	配列番号 127	945	配列番号 178	配列番号 144
80	配列番号 20	配列番号 128	946	配列番号 179	配列番号 144
81	配列番号 20	配列番号 129	947	配列番号 180	配列番号 144
82	配列番号 20	配列番号 130	948	配列番号 181	配列番号 144
83	配列番号 20	配列番号 131	949	配列番号 182	配列番号 144
84	配列番号 20	配列番号 132	950	配列番号 183	配列番号 144
85	配列番号 21	配列番号 19	951	配列番号 184	配列番号 144
86	配列番号 21	配列番号 24	952	配列番号 185	配列番号 144
87	配列番号 21	配列番号 25	953	配列番号 186	配列番号 144
88	配列番号 21	配列番号 26	954	配列番号 187	配列番号 144
89	配列番号 21	配列番号 27	955	配列番号 188	配列番号 144
90	配列番号 21	配列番号 32	956	配列番号 189	配列番号 144
91	配列番号 21	配列番号 33	957	配列番号 190	配列番号 144
92	配列番号 21	配列番号 34	958	配列番号 191	配列番号 144
93	配列番号 21	配列番号 35	959	配列番号 192	配列番号 144
94	配列番号 21	配列番号 59	960	配列番号 193	配列番号 144
95	配列番号 21	配列番号 60	961	配列番号 194	配列番号 144
96	配列番号 21	配列番号 61	962	配列番号 195	配列番号 144
97	配列番号 21	配列番号 67	963	配列番号 196	配列番号 144
98	配列番号 21	配列番号 69	964	配列番号 197	配列番号 144
99	配列番号 21	配列番号 112	965	配列番号 198	配列番号 144
100	配列番号 21	配列番号 113	966	配列番号 199	配列番号 144
101	配列番号 21	配列番号 114	967	配列番号 200	配列番号 144
102	配列番号 21	配列番号 123	968	配列番号 201	配列番号 144
103	配列番号 21	配列番号 124	969	配列番号 202	配列番号 144
104	配列番号 21	配列番号 125	970	配列番号 203	配列番号 144
105	配列番号 21	配列番号 126	971	配列番号 204	配列番号 144
106	配列番号 21	配列番号 127	972	配列番号 205	配列番号 144
107	配列番号 21	配列番号 128	973	配列番号 206	配列番号 144
108	配列番号 21	配列番号 129	974	配列番号 207	配列番号 144
109	配列番号 21	配列番号 130	975	配列番号 208	配列番号 144
110	配列番号 21	配列番号 131	976	配列番号 209	配列番号 144
111	配列番号 21	配列番号 132	977	配列番号 210	配列番号 144
112	配列番号 22	配列番号 19	978	配列番号 211	配列番号 144
113	配列番号 22	配列番号 24	979	配列番号 212	配列番号 144
114	配列番号 22	配列番号 25	980	配列番号 213	配列番号 144
115	配列番号 22	配列番号 26	981	配列番号 214	配列番号 144
116	配列番号 22	配列番号 27	982	配列番号 215	配列番号 144
117	配列番号 22	配列番号 32	983	配列番号 216	配列番号 144
118	配列番号 22	配列番号 33	984	配列番号 217	配列番号 144
119	配列番号 22	配列番号 34	985	配列番号 218	配列番号 144
120	配列番号 22	配列番号 35	986	配列番号 219	配列番号 144

【表２－３】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
121	配列番号22	配列番号59	987	配列番号220	配列番号144
122	配列番号22	配列番号60	988	配列番号221	配列番号144
123	配列番号22	配列番号61	989	配列番号222	配列番号144
124	配列番号22	配列番号67	990	配列番号223	配列番号144
125	配列番号22	配列番号69	991	配列番号224	配列番号144
126	配列番号22	配列番号112	992	配列番号225	配列番号144
127	配列番号22	配列番号113	993	配列番号226	配列番号144
128	配列番号22	配列番号114	994	配列番号227	配列番号144
129	配列番号22	配列番号123	995	配列番号228	配列番号144
130	配列番号22	配列番号124	996	配列番号229	配列番号144
131	配列番号22	配列番号125	997	配列番号230	配列番号144
132	配列番号22	配列番号126	998	配列番号231	配列番号144
133	配列番号22	配列番号127	999	配列番号232	配列番号144
134	配列番号22	配列番号128	1000	配列番号233	配列番号144
135	配列番号22	配列番号129	1001	配列番号234	配列番号144
136	配列番号22	配列番号130	1002	配列番号235	配列番号144
137	配列番号22	配列番号131	1003	配列番号236	配列番号144
138	配列番号22	配列番号132	1004	配列番号237	配列番号144
139	配列番号23	配列番号19	1005	配列番号238	配列番号144
140	配列番号23	配列番号24	1006	配列番号239	配列番号144
141	配列番号23	配列番号25	1007	配列番号240	配列番号144
142	配列番号23	配列番号26	1008	配列番号241	配列番号144
143	配列番号23	配列番号27	1009	配列番号242	配列番号144
144	配列番号23	配列番号32	1010	配列番号243	配列番号144
145	配列番号23	配列番号33	1011	配列番号244	配列番号144
146	配列番号23	配列番号34	1012	配列番号245	配列番号144
147	配列番号23	配列番号35	1013	配列番号246	配列番号144
148	配列番号23	配列番号59	1014	配列番号247	配列番号144
149	配列番号23	配列番号60	1015	配列番号248	配列番号144
150	配列番号23	配列番号61	1016	配列番号249	配列番号144
151	配列番号23	配列番号67	1017	配列番号250	配列番号144
152	配列番号23	配列番号69	1018	配列番号251	配列番号144
153	配列番号23	配列番号112	1019	配列番号252	配列番号144
154	配列番号23	配列番号113	1020	配列番号253	配列番号144
155	配列番号23	配列番号114	1021	配列番号254	配列番号144
156	配列番号23	配列番号123	1022	配列番号255	配列番号144
157	配列番号23	配列番号124	1023	配列番号256	配列番号144
158	配列番号23	配列番号125	1024	配列番号257	配列番号144
159	配列番号23	配列番号126	1025	配列番号258	配列番号144
160	配列番号23	配列番号127	1026	配列番号259	配列番号144
161	配列番号23	配列番号128	1027	配列番号260	配列番号144
162	配列番号23	配列番号129	1028	配列番号261	配列番号144
163	配列番号23	配列番号130	1029	配列番号262	配列番号144
164	配列番号23	配列番号131	1030	配列番号263	配列番号144
165	配列番号23	配列番号132	1031	配列番号264	配列番号144
166	配列番号28	配列番号19	1032	配列番号265	配列番号144
167	配列番号28	配列番号24	1033	配列番号266	配列番号144
168	配列番号28	配列番号25	1034	配列番号267	配列番号144
169	配列番号28	配列番号26	1035	配列番号268	配列番号144
170	配列番号28	配列番号27	1036	配列番号269	配列番号144
171	配列番号28	配列番号32	1037	配列番号270	配列番号144
172	配列番号28	配列番号33	1038	配列番号271	配列番号144
173	配列番号28	配列番号34	1039	配列番号272	配列番号144
174	配列番号28	配列番号35	1040	配列番号273	配列番号144
175	配列番号28	配列番号59	1041	配列番号274	配列番号144
176	配列番号28	配列番号60	1042	配列番号275	配列番号144
177	配列番号28	配列番号61	1043	配列番号276	配列番号144
178	配列番号28	配列番号67	1044	配列番号277	配列番号144
179	配列番号28	配列番号69	1045	配列番号278	配列番号144
180	配列番号28	配列番号112	1046	配列番号279	配列番号144
181	配列番号28	配列番号113	1047	配列番号280	配列番号144
182	配列番号28	配列番号114	1048	配列番号281	配列番号144

【表２－４】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
183	配列番号 28	配列番号 123	1049	配列番号 282	配列番号 144
184	配列番号 28	配列番号 124	1050	配列番号 283	配列番号 144
185	配列番号 28	配列番号 125	1051	配列番号 284	配列番号 144
186	配列番号 28	配列番号 126	1052	配列番号 285	配列番号 144
187	配列番号 28	配列番号 127	1053	配列番号 286	配列番号 144
188	配列番号 28	配列番号 128	1054	配列番号 287	配列番号 144
189	配列番号 28	配列番号 129	1055	配列番号 288	配列番号 144
190	配列番号 28	配列番号 130	1056	配列番号 289	配列番号 144
191	配列番号 28	配列番号 131	1057	配列番号 141	配列番号 146
192	配列番号 28	配列番号 132	1058	配列番号 143	配列番号 146
193	配列番号 29	配列番号 19	1059	配列番号 145	配列番号 146
194	配列番号 29	配列番号 24	1060	配列番号 147	配列番号 146
195	配列番号 29	配列番号 25	1061	配列番号 149	配列番号 146
196	配列番号 29	配列番号 26	1062	配列番号 151	配列番号 146
197	配列番号 29	配列番号 27	1063	配列番号 153	配列番号 146
198	配列番号 29	配列番号 32	1064	配列番号 155	配列番号 146
199	配列番号 29	配列番号 33	1065	配列番号 156	配列番号 146
200	配列番号 29	配列番号 34	1066	配列番号 164	配列番号 146
201	配列番号 29	配列番号 35	1067	配列番号 165	配列番号 146
202	配列番号 29	配列番号 59	1068	配列番号 166	配列番号 146
203	配列番号 29	配列番号 60	1069	配列番号 167	配列番号 146
204	配列番号 29	配列番号 61	1070	配列番号 168	配列番号 146
205	配列番号 29	配列番号 67	1071	配列番号 169	配列番号 146
206	配列番号 29	配列番号 69	1072	配列番号 170	配列番号 146
207	配列番号 29	配列番号 112	1073	配列番号 171	配列番号 146
208	配列番号 29	配列番号 113	1074	配列番号 172	配列番号 146
209	配列番号 29	配列番号 114	1075	配列番号 173	配列番号 146
210	配列番号 29	配列番号 123	1076	配列番号 174	配列番号 146
211	配列番号 29	配列番号 124	1077	配列番号 175	配列番号 146
212	配列番号 29	配列番号 125	1078	配列番号 176	配列番号 146
213	配列番号 29	配列番号 126	1079	配列番号 177	配列番号 146
214	配列番号 29	配列番号 127	1080	配列番号 178	配列番号 146
215	配列番号 29	配列番号 128	1081	配列番号 179	配列番号 146
216	配列番号 29	配列番号 129	1082	配列番号 180	配列番号 146
217	配列番号 29	配列番号 130	1083	配列番号 181	配列番号 146
218	配列番号 29	配列番号 131	1084	配列番号 182	配列番号 146
219	配列番号 29	配列番号 132	1085	配列番号 183	配列番号 146
220	配列番号 30	配列番号 19	1086	配列番号 184	配列番号 146
221	配列番号 30	配列番号 24	1087	配列番号 185	配列番号 146
222	配列番号 30	配列番号 25	1088	配列番号 186	配列番号 146
223	配列番号 30	配列番号 26	1089	配列番号 187	配列番号 146
224	配列番号 30	配列番号 27	1090	配列番号 188	配列番号 146
225	配列番号 30	配列番号 32	1091	配列番号 189	配列番号 146
226	配列番号 30	配列番号 33	1092	配列番号 190	配列番号 146
227	配列番号 30	配列番号 34	1093	配列番号 191	配列番号 146
228	配列番号 30	配列番号 35	1094	配列番号 192	配列番号 146
229	配列番号 30	配列番号 59	1095	配列番号 193	配列番号 146
230	配列番号 30	配列番号 60	1096	配列番号 194	配列番号 146
231	配列番号 30	配列番号 61	1097	配列番号 195	配列番号 146
232	配列番号 30	配列番号 67	1098	配列番号 196	配列番号 146
233	配列番号 30	配列番号 69	1099	配列番号 197	配列番号 146
234	配列番号 30	配列番号 112	1100	配列番号 198	配列番号 146
235	配列番号 30	配列番号 113	1101	配列番号 199	配列番号 146
236	配列番号 30	配列番号 114	1102	配列番号 200	配列番号 146
237	配列番号 30	配列番号 123	1103	配列番号 201	配列番号 146
238	配列番号 30	配列番号 124	1104	配列番号 202	配列番号 146
239	配列番号 30	配列番号 125	1105	配列番号 203	配列番号 146
240	配列番号 30	配列番号 126	1106	配列番号 204	配列番号 146
241	配列番号 30	配列番号 127	1107	配列番号 205	配列番号 146
242	配列番号 30	配列番号 128	1108	配列番号 206	配列番号 146
243	配列番号 30	配列番号 129	1109	配列番号 207	配列番号 146
244	配列番号 30	配列番号 130	1110	配列番号 208	配列番号 146

【表２－５】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
245	配列番号30	配列番号131	1111	配列番号209	配列番号146
246	配列番号30	配列番号132	1112	配列番号210	配列番号146
247	配列番号31	配列番号19	1113	配列番号211	配列番号146
248	配列番号31	配列番号24	1114	配列番号212	配列番号146
249	配列番号31	配列番号25	1115	配列番号213	配列番号146
250	配列番号31	配列番号26	1116	配列番号214	配列番号146
251	配列番号31	配列番号27	1117	配列番号215	配列番号146
252	配列番号31	配列番号32	1118	配列番号216	配列番号146
253	配列番号31	配列番号33	1119	配列番号217	配列番号146
254	配列番号31	配列番号34	1120	配列番号218	配列番号146
255	配列番号31	配列番号35	1121	配列番号219	配列番号146
256	配列番号31	配列番号59	1122	配列番号220	配列番号146
257	配列番号31	配列番号60	1123	配列番号221	配列番号146
258	配列番号31	配列番号61	1124	配列番号222	配列番号146
259	配列番号31	配列番号67	1125	配列番号223	配列番号146
260	配列番号31	配列番号69	1126	配列番号224	配列番号146
261	配列番号31	配列番号112	1127	配列番号225	配列番号146
262	配列番号31	配列番号113	1128	配列番号226	配列番号146
263	配列番号31	配列番号114	1129	配列番号227	配列番号146
264	配列番号31	配列番号123	1130	配列番号228	配列番号146
265	配列番号31	配列番号124	1131	配列番号229	配列番号146
266	配列番号31	配列番号125	1132	配列番号230	配列番号146
267	配列番号31	配列番号126	1133	配列番号231	配列番号146
268	配列番号31	配列番号127	1134	配列番号232	配列番号146
269	配列番号31	配列番号128	1135	配列番号233	配列番号146
270	配列番号31	配列番号129	1136	配列番号234	配列番号146
271	配列番号31	配列番号130	1137	配列番号235	配列番号146
272	配列番号31	配列番号131	1138	配列番号236	配列番号146
273	配列番号31	配列番号132	1139	配列番号237	配列番号146
274	配列番号56	配列番号19	1140	配列番号238	配列番号146
275	配列番号56	配列番号24	1141	配列番号239	配列番号146
276	配列番号56	配列番号25	1142	配列番号240	配列番号146
277	配列番号56	配列番号26	1143	配列番号241	配列番号146
278	配列番号56	配列番号27	1144	配列番号242	配列番号146
279	配列番号56	配列番号32	1145	配列番号243	配列番号146
280	配列番号56	配列番号33	1146	配列番号244	配列番号146
281	配列番号56	配列番号34	1147	配列番号245	配列番号146
282	配列番号56	配列番号35	1148	配列番号246	配列番号146
283	配列番号56	配列番号59	1149	配列番号247	配列番号146
284	配列番号56	配列番号60	1150	配列番号248	配列番号146
285	配列番号56	配列番号61	1151	配列番号249	配列番号146
286	配列番号56	配列番号67	1152	配列番号250	配列番号146
287	配列番号56	配列番号69	1153	配列番号251	配列番号146
288	配列番号56	配列番号112	1154	配列番号252	配列番号146
289	配列番号56	配列番号113	1155	配列番号253	配列番号146
290	配列番号56	配列番号114	1156	配列番号254	配列番号146
291	配列番号56	配列番号123	1157	配列番号255	配列番号146
292	配列番号56	配列番号124	1158	配列番号256	配列番号146
293	配列番号56	配列番号125	1159	配列番号257	配列番号146
294	配列番号56	配列番号126	1160	配列番号258	配列番号146
295	配列番号56	配列番号127	1161	配列番号259	配列番号146
296	配列番号56	配列番号128	1162	配列番号260	配列番号146
297	配列番号56	配列番号129	1163	配列番号261	配列番号146
298	配列番号56	配列番号130	1164	配列番号262	配列番号146
299	配列番号56	配列番号131	1165	配列番号263	配列番号146
300	配列番号56	配列番号132	1166	配列番号264	配列番号146
301	配列番号57	配列番号19	1167	配列番号265	配列番号146
302	配列番号57	配列番号24	1168	配列番号266	配列番号146
303	配列番号57	配列番号25	1169	配列番号267	配列番号146
304	配列番号57	配列番号26	1170	配列番号268	配列番号146
305	配列番号57	配列番号27	1171	配列番号269	配列番号146
306	配列番号57	配列番号32	1172	配列番号270	配列番号146

【表２－６】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
307	配列番号57	配列番号33	1173	配列番号271	配列番号146
308	配列番号57	配列番号34	1174	配列番号272	配列番号146
309	配列番号57	配列番号35	1175	配列番号273	配列番号146
310	配列番号57	配列番号59	1176	配列番号274	配列番号146
311	配列番号57	配列番号60	1177	配列番号275	配列番号146
312	配列番号57	配列番号61	1178	配列番号276	配列番号146
313	配列番号57	配列番号67	1179	配列番号277	配列番号146
314	配列番号57	配列番号69	1180	配列番号278	配列番号146
315	配列番号57	配列番号112	1181	配列番号279	配列番号146
316	配列番号57	配列番号113	1182	配列番号280	配列番号146
317	配列番号57	配列番号114	1183	配列番号281	配列番号146
318	配列番号57	配列番号123	1184	配列番号282	配列番号146
319	配列番号57	配列番号124	1185	配列番号283	配列番号146
320	配列番号57	配列番号125	1186	配列番号284	配列番号146
321	配列番号57	配列番号126	1187	配列番号285	配列番号146
322	配列番号57	配列番号127	1188	配列番号286	配列番号146
323	配列番号57	配列番号128	1189	配列番号287	配列番号146
324	配列番号57	配列番号129	1190	配列番号288	配列番号146
325	配列番号57	配列番号130	1191	配列番号289	配列番号146
326	配列番号57	配列番号131	1192	配列番号141	配列番号148
327	配列番号57	配列番号132	1193	配列番号143	配列番号148
328	配列番号58	配列番号19	1194	配列番号145	配列番号148
329	配列番号58	配列番号24	1195	配列番号147	配列番号148
330	配列番号58	配列番号25	1196	配列番号149	配列番号148
331	配列番号58	配列番号26	1197	配列番号151	配列番号148
332	配列番号58	配列番号27	1198	配列番号153	配列番号148
333	配列番号58	配列番号32	1199	配列番号155	配列番号148
334	配列番号58	配列番号33	1200	配列番号156	配列番号148
335	配列番号58	配列番号34	1201	配列番号164	配列番号148
336	配列番号58	配列番号35	1202	配列番号165	配列番号148
337	配列番号58	配列番号59	1203	配列番号166	配列番号148
338	配列番号58	配列番号60	1204	配列番号167	配列番号148
339	配列番号58	配列番号61	1205	配列番号168	配列番号148
340	配列番号58	配列番号67	1206	配列番号169	配列番号148
341	配列番号58	配列番号69	1207	配列番号170	配列番号148
342	配列番号58	配列番号112	1208	配列番号171	配列番号148
343	配列番号58	配列番号113	1209	配列番号172	配列番号148
344	配列番号58	配列番号114	1210	配列番号173	配列番号148
345	配列番号58	配列番号123	1211	配列番号174	配列番号148
346	配列番号58	配列番号124	1212	配列番号175	配列番号148
347	配列番号58	配列番号125	1213	配列番号176	配列番号148
348	配列番号58	配列番号126	1214	配列番号177	配列番号148
349	配列番号58	配列番号127	1215	配列番号178	配列番号148
350	配列番号58	配列番号128	1216	配列番号179	配列番号148
351	配列番号58	配列番号129	1217	配列番号180	配列番号148
352	配列番号58	配列番号130	1218	配列番号181	配列番号148
353	配列番号58	配列番号131	1219	配列番号182	配列番号148
354	配列番号58	配列番号132	1220	配列番号183	配列番号148
355	配列番号63	配列番号19	1221	配列番号184	配列番号148
356	配列番号63	配列番号24	1222	配列番号185	配列番号148
357	配列番号63	配列番号25	1223	配列番号186	配列番号148
358	配列番号63	配列番号26	1224	配列番号187	配列番号148
359	配列番号63	配列番号27	1225	配列番号188	配列番号148
360	配列番号63	配列番号32	1226	配列番号189	配列番号148
361	配列番号63	配列番号33	1227	配列番号190	配列番号148
362	配列番号63	配列番号34	1228	配列番号191	配列番号148
363	配列番号63	配列番号35	1229	配列番号192	配列番号148
364	配列番号63	配列番号59	1230	配列番号193	配列番号148
365	配列番号63	配列番号60	1231	配列番号194	配列番号148
366	配列番号63	配列番号61	1232	配列番号195	配列番号148
367	配列番号63	配列番号67	1233	配列番号196	配列番号148
368	配列番号63	配列番号69	1234	配列番号197	配列番号148

【表２－７】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
369	配列番号 63	配列番号 112	1235	配列番号 198	配列番号 148
370	配列番号 63	配列番号 113	1236	配列番号 199	配列番号 148
371	配列番号 63	配列番号 114	1237	配列番号 200	配列番号 148
372	配列番号 63	配列番号 123	1238	配列番号 201	配列番号 148
373	配列番号 63	配列番号 124	1239	配列番号 202	配列番号 148
374	配列番号 63	配列番号 125	1240	配列番号 203	配列番号 148
375	配列番号 63	配列番号 126	1241	配列番号 204	配列番号 148
376	配列番号 63	配列番号 127	1242	配列番号 205	配列番号 148
377	配列番号 63	配列番号 128	1243	配列番号 206	配列番号 148
378	配列番号 63	配列番号 129	1244	配列番号 207	配列番号 148
379	配列番号 63	配列番号 130	1245	配列番号 208	配列番号 148
380	配列番号 63	配列番号 131	1246	配列番号 209	配列番号 148
381	配列番号 63	配列番号 132	1247	配列番号 210	配列番号 148
382	配列番号 65	配列番号 19	1248	配列番号 211	配列番号 148
383	配列番号 65	配列番号 24	1249	配列番号 212	配列番号 148
384	配列番号 65	配列番号 25	1250	配列番号 213	配列番号 148
385	配列番号 65	配列番号 26	1251	配列番号 214	配列番号 148
386	配列番号 65	配列番号 27	1252	配列番号 215	配列番号 148
387	配列番号 65	配列番号 32	1253	配列番号 216	配列番号 148
388	配列番号 65	配列番号 33	1254	配列番号 217	配列番号 148
389	配列番号 65	配列番号 34	1255	配列番号 218	配列番号 148
390	配列番号 65	配列番号 35	1256	配列番号 219	配列番号 148
391	配列番号 65	配列番号 59	1257	配列番号 220	配列番号 148
392	配列番号 65	配列番号 60	1258	配列番号 221	配列番号 148
393	配列番号 65	配列番号 61	1259	配列番号 222	配列番号 148
394	配列番号 65	配列番号 67	1260	配列番号 223	配列番号 148
395	配列番号 65	配列番号 69	1261	配列番号 224	配列番号 148
396	配列番号 65	配列番号 112	1262	配列番号 225	配列番号 148
397	配列番号 65	配列番号 113	1263	配列番号 226	配列番号 148
398	配列番号 65	配列番号 114	1264	配列番号 227	配列番号 148
399	配列番号 65	配列番号 123	1265	配列番号 228	配列番号 148
400	配列番号 65	配列番号 124	1266	配列番号 229	配列番号 148
401	配列番号 65	配列番号 125	1267	配列番号 230	配列番号 148
402	配列番号 65	配列番号 126	1268	配列番号 231	配列番号 148
403	配列番号 65	配列番号 127	1269	配列番号 232	配列番号 148
404	配列番号 65	配列番号 128	1270	配列番号 233	配列番号 148
405	配列番号 65	配列番号 129	1271	配列番号 234	配列番号 148
406	配列番号 65	配列番号 130	1272	配列番号 235	配列番号 148
407	配列番号 65	配列番号 131	1273	配列番号 236	配列番号 148
408	配列番号 65	配列番号 132	1274	配列番号 237	配列番号 148
409	配列番号 106	配列番号 19	1275	配列番号 238	配列番号 148
410	配列番号 106	配列番号 24	1276	配列番号 239	配列番号 148
411	配列番号 106	配列番号 25	1277	配列番号 240	配列番号 148
412	配列番号 106	配列番号 26	1278	配列番号 241	配列番号 148
413	配列番号 106	配列番号 27	1279	配列番号 242	配列番号 148
414	配列番号 106	配列番号 32	1280	配列番号 243	配列番号 148
415	配列番号 106	配列番号 33	1281	配列番号 244	配列番号 148
416	配列番号 106	配列番号 34	1282	配列番号 245	配列番号 148
417	配列番号 106	配列番号 35	1283	配列番号 246	配列番号 148
418	配列番号 106	配列番号 59	1284	配列番号 247	配列番号 148
419	配列番号 106	配列番号 60	1285	配列番号 248	配列番号 148
420	配列番号 106	配列番号 61	1286	配列番号 249	配列番号 148
421	配列番号 106	配列番号 67	1287	配列番号 250	配列番号 148
422	配列番号 106	配列番号 69	1288	配列番号 251	配列番号 148
423	配列番号 106	配列番号 112	1289	配列番号 252	配列番号 148
424	配列番号 106	配列番号 113	1290	配列番号 253	配列番号 148
425	配列番号 106	配列番号 114	1291	配列番号 254	配列番号 148
426	配列番号 106	配列番号 123	1292	配列番号 255	配列番号 148
427	配列番号 106	配列番号 124	1293	配列番号 256	配列番号 148
428	配列番号 106	配列番号 125	1294	配列番号 257	配列番号 148
429	配列番号 106	配列番号 126	1295	配列番号 258	配列番号 148
430	配列番号 106	配列番号 127	1296	配列番号 259	配列番号 148

【表２－８】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
431	配列番号106	配列番号128	1297	配列番号260	配列番号148
432	配列番号106	配列番号129	1298	配列番号261	配列番号148
433	配列番号106	配列番号130	1299	配列番号262	配列番号148
434	配列番号106	配列番号131	1300	配列番号263	配列番号148
435	配列番号106	配列番号132	1301	配列番号264	配列番号148
436	配列番号107	配列番号19	1302	配列番号265	配列番号148
437	配列番号107	配列番号24	1303	配列番号266	配列番号148
438	配列番号107	配列番号25	1304	配列番号267	配列番号148
439	配列番号107	配列番号26	1305	配列番号268	配列番号148
440	配列番号107	配列番号27	1306	配列番号269	配列番号148
441	配列番号107	配列番号32	1307	配列番号270	配列番号148
442	配列番号107	配列番号33	1308	配列番号271	配列番号148
443	配列番号107	配列番号34	1309	配列番号272	配列番号148
444	配列番号107	配列番号35	1310	配列番号273	配列番号148
445	配列番号107	配列番号59	1311	配列番号274	配列番号148
446	配列番号107	配列番号60	1312	配列番号275	配列番号148
447	配列番号107	配列番号61	1313	配列番号276	配列番号148
448	配列番号107	配列番号67	1314	配列番号277	配列番号148
449	配列番号107	配列番号69	1315	配列番号278	配列番号148
450	配列番号107	配列番号112	1316	配列番号279	配列番号148
451	配列番号107	配列番号113	1317	配列番号280	配列番号148
452	配列番号107	配列番号114	1318	配列番号281	配列番号148
453	配列番号107	配列番号123	1319	配列番号282	配列番号148
454	配列番号107	配列番号124	1320	配列番号283	配列番号148
455	配列番号107	配列番号125	1321	配列番号284	配列番号148
456	配列番号107	配列番号126	1322	配列番号285	配列番号148
457	配列番号107	配列番号127	1323	配列番号286	配列番号148
458	配列番号107	配列番号128	1324	配列番号287	配列番号148
459	配列番号107	配列番号129	1325	配列番号288	配列番号148
460	配列番号107	配列番号130	1326	配列番号289	配列番号148
461	配列番号107	配列番号131	1327	配列番号141	配列番号150
462	配列番号107	配列番号132	1328	配列番号143	配列番号150
463	配列番号108	配列番号19	1329	配列番号145	配列番号150
464	配列番号108	配列番号24	1330	配列番号147	配列番号150
465	配列番号108	配列番号25	1331	配列番号149	配列番号150
466	配列番号108	配列番号26	1332	配列番号151	配列番号150
467	配列番号108	配列番号27	1333	配列番号153	配列番号150
468	配列番号108	配列番号32	1334	配列番号155	配列番号150
469	配列番号108	配列番号33	1335	配列番号156	配列番号150
470	配列番号108	配列番号34	1336	配列番号164	配列番号150
471	配列番号108	配列番号35	1337	配列番号165	配列番号150
472	配列番号108	配列番号59	1338	配列番号166	配列番号150
473	配列番号108	配列番号60	1339	配列番号167	配列番号150
474	配列番号108	配列番号61	1340	配列番号168	配列番号150
475	配列番号108	配列番号67	1341	配列番号169	配列番号150
476	配列番号108	配列番号69	1342	配列番号170	配列番号150
477	配列番号108	配列番号112	1343	配列番号171	配列番号150
478	配列番号108	配列番号113	1344	配列番号172	配列番号150
479	配列番号108	配列番号114	1345	配列番号173	配列番号150
480	配列番号108	配列番号123	1346	配列番号174	配列番号150
481	配列番号108	配列番号124	1347	配列番号175	配列番号150
482	配列番号108	配列番号125	1348	配列番号176	配列番号150
483	配列番号108	配列番号126	1349	配列番号177	配列番号150
484	配列番号108	配列番号127	1350	配列番号178	配列番号150
485	配列番号108	配列番号128	1351	配列番号179	配列番号150
486	配列番号108	配列番号129	1352	配列番号180	配列番号150
487	配列番号108	配列番号130	1353	配列番号181	配列番号150
488	配列番号108	配列番号131	1354	配列番号182	配列番号150
489	配列番号108	配列番号132	1355	配列番号183	配列番号150
490	配列番号109	配列番号19	1356	配列番号184	配列番号150
491	配列番号109	配列番号24	1357	配列番号185	配列番号150
492	配列番号109	配列番号25	1358	配列番号186	配列番号150

【表２－９】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
493	配列番号109	配列番号26	1359	配列番号187	配列番号150
494	配列番号109	配列番号27	1360	配列番号188	配列番号150
495	配列番号109	配列番号32	1361	配列番号189	配列番号150
496	配列番号109	配列番号33	1362	配列番号190	配列番号150
497	配列番号109	配列番号34	1363	配列番号191	配列番号150
498	配列番号109	配列番号35	1364	配列番号192	配列番号150
499	配列番号109	配列番号59	1365	配列番号193	配列番号150
500	配列番号109	配列番号60	1366	配列番号194	配列番号150
501	配列番号109	配列番号61	1367	配列番号195	配列番号150
502	配列番号109	配列番号67	1368	配列番号196	配列番号150
503	配列番号109	配列番号69	1369	配列番号197	配列番号150
504	配列番号109	配列番号112	1370	配列番号198	配列番号150
505	配列番号109	配列番号113	1371	配列番号199	配列番号150
506	配列番号109	配列番号114	1372	配列番号200	配列番号150
507	配列番号109	配列番号123	1373	配列番号201	配列番号150
508	配列番号109	配列番号124	1374	配列番号202	配列番号150
509	配列番号109	配列番号125	1375	配列番号203	配列番号150
510	配列番号109	配列番号126	1376	配列番号204	配列番号150
511	配列番号109	配列番号127	1377	配列番号205	配列番号150
512	配列番号109	配列番号128	1378	配列番号206	配列番号150
513	配列番号109	配列番号129	1379	配列番号207	配列番号150
514	配列番号109	配列番号130	1380	配列番号208	配列番号150
515	配列番号109	配列番号131	1381	配列番号209	配列番号150
516	配列番号109	配列番号132	1382	配列番号210	配列番号150
517	配列番号110	配列番号19	1383	配列番号211	配列番号150
518	配列番号110	配列番号24	1384	配列番号212	配列番号150
519	配列番号110	配列番号25	1385	配列番号213	配列番号150
520	配列番号110	配列番号26	1386	配列番号214	配列番号150
521	配列番号110	配列番号27	1387	配列番号215	配列番号150
522	配列番号110	配列番号32	1388	配列番号216	配列番号150
523	配列番号110	配列番号33	1389	配列番号217	配列番号150
524	配列番号110	配列番号34	1390	配列番号218	配列番号150
525	配列番号110	配列番号35	1391	配列番号219	配列番号150
526	配列番号110	配列番号59	1392	配列番号220	配列番号150
527	配列番号110	配列番号60	1393	配列番号221	配列番号150
528	配列番号110	配列番号61	1394	配列番号222	配列番号150
529	配列番号110	配列番号67	1395	配列番号223	配列番号150
530	配列番号110	配列番号69	1396	配列番号224	配列番号150
531	配列番号110	配列番号112	1397	配列番号225	配列番号150
532	配列番号110	配列番号113	1398	配列番号226	配列番号150
533	配列番号110	配列番号114	1399	配列番号227	配列番号150
534	配列番号110	配列番号123	1400	配列番号228	配列番号150
535	配列番号110	配列番号124	1401	配列番号229	配列番号150
536	配列番号110	配列番号125	1402	配列番号230	配列番号150
537	配列番号110	配列番号126	1403	配列番号231	配列番号150
538	配列番号110	配列番号127	1404	配列番号232	配列番号150
539	配列番号110	配列番号128	1405	配列番号233	配列番号150
540	配列番号110	配列番号129	1406	配列番号234	配列番号150
541	配列番号110	配列番号130	1407	配列番号235	配列番号150
542	配列番号110	配列番号131	1408	配列番号236	配列番号150
543	配列番号111	配列番号132	1409	配列番号237	配列番号150
544	配列番号111	配列番号19	1410	配列番号238	配列番号150
545	配列番号111	配列番号24	1411	配列番号239	配列番号150
546	配列番号111	配列番号25	1412	配列番号240	配列番号150
547	配列番号111	配列番号26	1413	配列番号241	配列番号150
548	配列番号111	配列番号27	1414	配列番号242	配列番号150
549	配列番号111	配列番号32	1415	配列番号243	配列番号150
550	配列番号111	配列番号33	1416	配列番号244	配列番号150
551	配列番号111	配列番号34	1417	配列番号245	配列番号150
552	配列番号111	配列番号35	1418	配列番号246	配列番号150
553	配列番号111	配列番号59	1419	配列番号247	配列番号150
554	配列番号111	配列番号60	1420	配列番号248	配列番号150

【表２－１０】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
555	配列番号111	配列番号61	1421	配列番号249	配列番号150
556	配列番号111	配列番号67	1422	配列番号250	配列番号150
557	配列番号111	配列番号69	1423	配列番号251	配列番号150
558	配列番号111	配列番号112	1424	配列番号252	配列番号150
559	配列番号111	配列番号113	1425	配列番号253	配列番号150
560	配列番号111	配列番号114	1426	配列番号254	配列番号150
561	配列番号111	配列番号123	1427	配列番号255	配列番号150
562	配列番号111	配列番号124	1428	配列番号256	配列番号150
563	配列番号111	配列番号125	1429	配列番号257	配列番号150
564	配列番号111	配列番号126	1430	配列番号258	配列番号150
565	配列番号111	配列番号127	1431	配列番号259	配列番号150
566	配列番号111	配列番号128	1432	配列番号260	配列番号150
567	配列番号111	配列番号129	1433	配列番号261	配列番号150
568	配列番号111	配列番号130	1434	配列番号262	配列番号150
569	配列番号111	配列番号131	1435	配列番号263	配列番号150
570	配列番号111	配列番号132	1436	配列番号264	配列番号150
571	配列番号115	配列番号19	1437	配列番号265	配列番号150
572	配列番号115	配列番号24	1438	配列番号266	配列番号150
573	配列番号115	配列番号25	1439	配列番号267	配列番号150
574	配列番号115	配列番号26	1440	配列番号268	配列番号150
575	配列番号115	配列番号27	1441	配列番号269	配列番号150
576	配列番号115	配列番号32	1442	配列番号270	配列番号150
577	配列番号115	配列番号33	1443	配列番号271	配列番号150
578	配列番号115	配列番号34	1444	配列番号272	配列番号150
579	配列番号115	配列番号35	1445	配列番号273	配列番号150
580	配列番号115	配列番号59	1446	配列番号274	配列番号150
581	配列番号115	配列番号60	1447	配列番号275	配列番号150
582	配列番号115	配列番号61	1448	配列番号276	配列番号150
583	配列番号115	配列番号67	1449	配列番号277	配列番号150
584	配列番号115	配列番号69	1450	配列番号278	配列番号150
585	配列番号115	配列番号112	1451	配列番号279	配列番号150
586	配列番号115	配列番号113	1452	配列番号280	配列番号150
587	配列番号115	配列番号114	1453	配列番号281	配列番号150
588	配列番号115	配列番号123	1454	配列番号282	配列番号150
589	配列番号115	配列番号124	1455	配列番号283	配列番号150
590	配列番号115	配列番号125	1456	配列番号284	配列番号150
591	配列番号115	配列番号126	1457	配列番号285	配列番号150
592	配列番号115	配列番号127	1458	配列番号286	配列番号150
593	配列番号115	配列番号128	1459	配列番号287	配列番号150
594	配列番号115	配列番号129	1460	配列番号288	配列番号150
595	配列番号115	配列番号130	1461	配列番号289	配列番号150
596	配列番号115	配列番号131	1462	配列番号141	配列番号152
597	配列番号115	配列番号132	1463	配列番号143	配列番号152
598	配列番号116	配列番号19	1464	配列番号145	配列番号152
599	配列番号116	配列番号24	1465	配列番号147	配列番号152
600	配列番号116	配列番号25	1466	配列番号149	配列番号152
601	配列番号116	配列番号26	1467	配列番号151	配列番号152
602	配列番号116	配列番号27	1468	配列番号153	配列番号152
603	配列番号116	配列番号32	1469	配列番号155	配列番号152
604	配列番号116	配列番号33	1470	配列番号156	配列番号152
605	配列番号116	配列番号34	1471	配列番号164	配列番号152
606	配列番号116	配列番号35	1472	配列番号165	配列番号152
607	配列番号116	配列番号59	1473	配列番号166	配列番号152
608	配列番号116	配列番号60	1474	配列番号167	配列番号152
609	配列番号116	配列番号61	1475	配列番号168	配列番号152
610	配列番号116	配列番号67	1476	配列番号169	配列番号152
611	配列番号116	配列番号69	1477	配列番号170	配列番号152
612	配列番号116	配列番号112	1478	配列番号171	配列番号152
613	配列番号116	配列番号113	1479	配列番号172	配列番号152
614	配列番号116	配列番号114	1480	配列番号173	配列番号152
615	配列番号116	配列番号123	1481	配列番号174	配列番号152
616	配列番号116	配列番号124	1482	配列番号175	配列番号152

【表２－１１】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
617	配列番号116	配列番号125	1483	配列番号176	配列番号152
618	配列番号116	配列番号126	1484	配列番号177	配列番号152
619	配列番号116	配列番号127	1485	配列番号178	配列番号152
620	配列番号116	配列番号128	1486	配列番号179	配列番号152
621	配列番号116	配列番号129	1487	配列番号180	配列番号152
622	配列番号116	配列番号130	1488	配列番号181	配列番号152
623	配列番号116	配列番号131	1489	配列番号182	配列番号152
624	配列番号116	配列番号132	1490	配列番号183	配列番号152
625	配列番号117	配列番号19	1491	配列番号184	配列番号152
626	配列番号117	配列番号24	1492	配列番号185	配列番号152
627	配列番号117	配列番号25	1493	配列番号186	配列番号152
628	配列番号117	配列番号26	1494	配列番号187	配列番号152
629	配列番号117	配列番号27	1495	配列番号188	配列番号152
630	配列番号117	配列番号32	1496	配列番号189	配列番号152
631	配列番号117	配列番号33	1497	配列番号190	配列番号152
632	配列番号117	配列番号34	1498	配列番号191	配列番号152
633	配列番号117	配列番号35	1499	配列番号192	配列番号152
634	配列番号117	配列番号59	1500	配列番号193	配列番号152
635	配列番号117	配列番号60	1501	配列番号194	配列番号152
636	配列番号117	配列番号61	1502	配列番号195	配列番号152
637	配列番号117	配列番号67	1503	配列番号196	配列番号152
638	配列番号117	配列番号69	1504	配列番号197	配列番号152
639	配列番号117	配列番号112	1505	配列番号198	配列番号152
640	配列番号117	配列番号113	1506	配列番号199	配列番号152
641	配列番号117	配列番号114	1507	配列番号200	配列番号152
642	配列番号117	配列番号123	1508	配列番号201	配列番号152
643	配列番号117	配列番号124	1509	配列番号202	配列番号152
644	配列番号117	配列番号125	1510	配列番号203	配列番号152
645	配列番号117	配列番号126	1511	配列番号204	配列番号152
646	配列番号117	配列番号127	1512	配列番号205	配列番号152
647	配列番号117	配列番号128	1513	配列番号206	配列番号152
648	配列番号117	配列番号129	1514	配列番号207	配列番号152
649	配列番号117	配列番号130	1515	配列番号208	配列番号152
650	配列番号117	配列番号131	1516	配列番号209	配列番号152
651	配列番号117	配列番号132	1517	配列番号210	配列番号152
652	配列番号118	配列番号19	1518	配列番号211	配列番号152
653	配列番号118	配列番号24	1519	配列番号212	配列番号152
654	配列番号118	配列番号25	1520	配列番号213	配列番号152
655	配列番号118	配列番号26	1521	配列番号214	配列番号152
656	配列番号118	配列番号27	1522	配列番号215	配列番号152
657	配列番号118	配列番号32	1523	配列番号216	配列番号152
658	配列番号118	配列番号33	1524	配列番号217	配列番号152
659	配列番号118	配列番号34	1525	配列番号218	配列番号152
660	配列番号118	配列番号35	1526	配列番号219	配列番号152
661	配列番号118	配列番号59	1527	配列番号220	配列番号152
662	配列番号118	配列番号60	1528	配列番号221	配列番号152
663	配列番号118	配列番号61	1529	配列番号222	配列番号152
664	配列番号118	配列番号67	1530	配列番号223	配列番号152
665	配列番号118	配列番号69	1531	配列番号224	配列番号152
666	配列番号118	配列番号112	1532	配列番号225	配列番号152
667	配列番号118	配列番号113	1533	配列番号226	配列番号152
668	配列番号118	配列番号114	1534	配列番号227	配列番号152
669	配列番号118	配列番号123	1535	配列番号228	配列番号152
670	配列番号118	配列番号124	1536	配列番号229	配列番号152
671	配列番号118	配列番号125	1537	配列番号230	配列番号152
672	配列番号118	配列番号126	1538	配列番号231	配列番号152
673	配列番号118	配列番号127	1539	配列番号232	配列番号152
674	配列番号118	配列番号128	1540	配列番号233	配列番号152
675	配列番号118	配列番号129	1541	配列番号234	配列番号152
676	配列番号118	配列番号130	1542	配列番号235	配列番号152
677	配列番号118	配列番号131	1543	配列番号236	配列番号152
678	配列番号118	配列番号132	1544	配列番号237	配列番号152

【表２－１２】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
679	配列番号 119	配列番号 19	1545	配列番号 238	配列番号 152
680	配列番号 119	配列番号 24	1546	配列番号 239	配列番号 152
681	配列番号 119	配列番号 25	1547	配列番号 240	配列番号 152
682	配列番号 119	配列番号 26	1548	配列番号 241	配列番号 152
683	配列番号 119	配列番号 27	1549	配列番号 242	配列番号 152
684	配列番号 119	配列番号 32	1550	配列番号 243	配列番号 152
685	配列番号 119	配列番号 33	1551	配列番号 244	配列番号 152
686	配列番号 119	配列番号 34	1552	配列番号 245	配列番号 152
687	配列番号 119	配列番号 35	1553	配列番号 246	配列番号 152
688	配列番号 119	配列番号 59	1554	配列番号 247	配列番号 152
689	配列番号 119	配列番号 60	1555	配列番号 248	配列番号 152
690	配列番号 119	配列番号 61	1556	配列番号 249	配列番号 152
691	配列番号 119	配列番号 67	1557	配列番号 250	配列番号 152
692	配列番号 119	配列番号 69	1558	配列番号 251	配列番号 152
693	配列番号 119	配列番号 112	1559	配列番号 252	配列番号 152
694	配列番号 119	配列番号 113	1560	配列番号 253	配列番号 152
695	配列番号 119	配列番号 114	1561	配列番号 254	配列番号 152
696	配列番号 119	配列番号 123	1562	配列番号 255	配列番号 152
697	配列番号 119	配列番号 124	1563	配列番号 256	配列番号 152
698	配列番号 119	配列番号 125	1564	配列番号 257	配列番号 152
699	配列番号 119	配列番号 126	1565	配列番号 258	配列番号 152
700	配列番号 119	配列番号 127	1566	配列番号 259	配列番号 152
701	配列番号 119	配列番号 128	1567	配列番号 260	配列番号 152
702	配列番号 119	配列番号 129	1568	配列番号 261	配列番号 152
703	配列番号 119	配列番号 130	1569	配列番号 262	配列番号 152
704	配列番号 119	配列番号 131	1570	配列番号 263	配列番号 152
705	配列番号 119	配列番号 132	1571	配列番号 264	配列番号 152
706	配列番号 120	配列番号 19	1572	配列番号 265	配列番号 152
707	配列番号 120	配列番号 24	1573	配列番号 266	配列番号 152
708	配列番号 120	配列番号 25	1574	配列番号 267	配列番号 152
709	配列番号 120	配列番号 26	1575	配列番号 268	配列番号 152
710	配列番号 120	配列番号 27	1576	配列番号 269	配列番号 152
711	配列番号 120	配列番号 32	1577	配列番号 270	配列番号 152
712	配列番号 120	配列番号 33	1578	配列番号 271	配列番号 152
713	配列番号 120	配列番号 34	1579	配列番号 272	配列番号 152
714	配列番号 120	配列番号 35	1580	配列番号 273	配列番号 152
715	配列番号 120	配列番号 59	1581	配列番号 274	配列番号 152
716	配列番号 120	配列番号 60	1582	配列番号 275	配列番号 152
717	配列番号 120	配列番号 61	1583	配列番号 276	配列番号 152
718	配列番号 120	配列番号 67	1584	配列番号 277	配列番号 152
719	配列番号 120	配列番号 69	1585	配列番号 278	配列番号 152
720	配列番号 120	配列番号 112	1586	配列番号 279	配列番号 152
721	配列番号 120	配列番号 113	1587	配列番号 280	配列番号 152
722	配列番号 120	配列番号 114	1588	配列番号 281	配列番号 152
723	配列番号 120	配列番号 123	1589	配列番号 282	配列番号 152
724	配列番号 120	配列番号 124	1590	配列番号 283	配列番号 152
725	配列番号 120	配列番号 125	1591	配列番号 284	配列番号 152
726	配列番号 120	配列番号 126	1592	配列番号 285	配列番号 152
727	配列番号 120	配列番号 127	1593	配列番号 286	配列番号 152
728	配列番号 120	配列番号 128	1594	配列番号 287	配列番号 152
729	配列番号 120	配列番号 129	1595	配列番号 288	配列番号 152
730	配列番号 120	配列番号 130	1596	配列番号 289	配列番号 152
731	配列番号 120	配列番号 131	1597	配列番号 141	配列番号 154
732	配列番号 120	配列番号 132	1598	配列番号 143	配列番号 154
733	配列番号 121	配列番号 19	1599	配列番号 145	配列番号 154
734	配列番号 121	配列番号 24	1600	配列番号 147	配列番号 154
735	配列番号 121	配列番号 25	1601	配列番号 149	配列番号 154
736	配列番号 121	配列番号 26	1602	配列番号 151	配列番号 154
737	配列番号 121	配列番号 27	1603	配列番号 153	配列番号 154
738	配列番号 121	配列番号 32	1604	配列番号 155	配列番号 154
739	配列番号 121	配列番号 33	1605	配列番号 156	配列番号 154
740	配列番号 121	配列番号 34	1606	配列番号 164	配列番号 154

【表２－１３】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
741	配列番号121	配列番号35	1607	配列番号165	配列番号154
742	配列番号121	配列番号59	1608	配列番号166	配列番号154
743	配列番号121	配列番号60	1609	配列番号167	配列番号154
744	配列番号121	配列番号61	1610	配列番号168	配列番号154
745	配列番号121	配列番号67	1611	配列番号169	配列番号154
746	配列番号121	配列番号69	1612	配列番号170	配列番号154
747	配列番号121	配列番号112	1613	配列番号171	配列番号154
748	配列番号121	配列番号113	1614	配列番号172	配列番号154
749	配列番号121	配列番号114	1615	配列番号173	配列番号154
750	配列番号121	配列番号123	1616	配列番号174	配列番号154
751	配列番号121	配列番号124	1617	配列番号175	配列番号154
752	配列番号121	配列番号125	1618	配列番号176	配列番号154
753	配列番号121	配列番号126	1619	配列番号177	配列番号154
754	配列番号121	配列番号127	1620	配列番号178	配列番号154
755	配列番号121	配列番号128	1621	配列番号179	配列番号154
756	配列番号121	配列番号129	1622	配列番号180	配列番号154
757	配列番号121	配列番号130	1623	配列番号181	配列番号154
758	配列番号121	配列番号131	1624	配列番号182	配列番号154
759	配列番号121	配列番号132	1625	配列番号183	配列番号154
760	配列番号122	配列番号19	1626	配列番号184	配列番号154
761	配列番号122	配列番号24	1627	配列番号185	配列番号154
762	配列番号122	配列番号25	1628	配列番号186	配列番号154
763	配列番号122	配列番号26	1629	配列番号187	配列番号154
764	配列番号122	配列番号27	1630	配列番号188	配列番号154
765	配列番号122	配列番号32	1631	配列番号189	配列番号154
766	配列番号122	配列番号33	1632	配列番号190	配列番号154
767	配列番号122	配列番号34	1633	配列番号191	配列番号154
768	配列番号122	配列番号35	1634	配列番号192	配列番号154
769	配列番号122	配列番号59	1635	配列番号193	配列番号154
770	配列番号122	配列番号60	1636	配列番号194	配列番号154
771	配列番号122	配列番号61	1637	配列番号195	配列番号154
772	配列番号122	配列番号67	1638	配列番号196	配列番号154
773	配列番号122	配列番号69	1639	配列番号197	配列番号154
774	配列番号122	配列番号112	1640	配列番号198	配列番号154
775	配列番号122	配列番号113	1641	配列番号199	配列番号154
776	配列番号122	配列番号114	1642	配列番号200	配列番号154
777	配列番号122	配列番号123	1643	配列番号201	配列番号154
778	配列番号122	配列番号124	1644	配列番号202	配列番号154
779	配列番号122	配列番号125	1645	配列番号203	配列番号154
780	配列番号122	配列番号126	1646	配列番号204	配列番号154
781	配列番号122	配列番号127	1647	配列番号205	配列番号154
782	配列番号122	配列番号128	1648	配列番号206	配列番号154
783	配列番号122	配列番号129	1649	配列番号207	配列番号154
784	配列番号122	配列番号130	1650	配列番号208	配列番号154
785	配列番号122	配列番号131	1651	配列番号209	配列番号154
786	配列番号122	配列番号132	1652	配列番号210	配列番号154
787	配列番号141	配列番号142	1653	配列番号211	配列番号154
788	配列番号143	配列番号142	1654	配列番号212	配列番号154
789	配列番号145	配列番号142	1655	配列番号213	配列番号154
790	配列番号147	配列番号142	1656	配列番号214	配列番号154
791	配列番号149	配列番号142	1657	配列番号215	配列番号154
792	配列番号151	配列番号142	1658	配列番号216	配列番号154
793	配列番号153	配列番号142	1659	配列番号217	配列番号154
794	配列番号155	配列番号142	1660	配列番号218	配列番号154
795	配列番号156	配列番号142	1661	配列番号219	配列番号154
796	配列番号164	配列番号142	1662	配列番号220	配列番号154
797	配列番号165	配列番号142	1663	配列番号221	配列番号154
798	配列番号166	配列番号142	1664	配列番号222	配列番号154
799	配列番号167	配列番号142	1665	配列番号223	配列番号154
800	配列番号168	配列番号142	1666	配列番号224	配列番号154
801	配列番号169	配列番号142	1667	配列番号225	配列番号154
802	配列番号170	配列番号142	1668	配列番号226	配列番号154

【表２－１４】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
803	配列番号171	配列番号142	1669	配列番号227	配列番号154
804	配列番号172	配列番号142	1670	配列番号228	配列番号154
805	配列番号173	配列番号142	1671	配列番号229	配列番号154
806	配列番号174	配列番号142	1672	配列番号230	配列番号154
807	配列番号175	配列番号142	1673	配列番号231	配列番号154
808	配列番号176	配列番号142	1674	配列番号232	配列番号154
809	配列番号177	配列番号142	1675	配列番号233	配列番号154
810	配列番号178	配列番号142	1676	配列番号234	配列番号154
811	配列番号179	配列番号142	1677	配列番号235	配列番号154
812	配列番号180	配列番号142	1678	配列番号236	配列番号154
813	配列番号181	配列番号142	1679	配列番号237	配列番号154
814	配列番号182	配列番号142	1680	配列番号238	配列番号154
815	配列番号183	配列番号142	1681	配列番号239	配列番号154
816	配列番号184	配列番号142	1682	配列番号240	配列番号154
817	配列番号185	配列番号142	1683	配列番号241	配列番号154
818	配列番号186	配列番号142	1684	配列番号242	配列番号154
819	配列番号187	配列番号142	1685	配列番号243	配列番号154
820	配列番号188	配列番号142	1686	配列番号244	配列番号154
821	配列番号189	配列番号142	1687	配列番号245	配列番号154
822	配列番号190	配列番号142	1688	配列番号246	配列番号154
823	配列番号191	配列番号142	1689	配列番号247	配列番号154
824	配列番号192	配列番号142	1690	配列番号248	配列番号154
825	配列番号193	配列番号142	1691	配列番号249	配列番号154
826	配列番号194	配列番号142	1692	配列番号250	配列番号154
827	配列番号195	配列番号142	1693	配列番号251	配列番号154
828	配列番号196	配列番号142	1694	配列番号252	配列番号154
829	配列番号197	配列番号142	1695	配列番号253	配列番号154
830	配列番号198	配列番号142	1696	配列番号254	配列番号154
831	配列番号199	配列番号142	1697	配列番号255	配列番号154
832	配列番号200	配列番号142	1698	配列番号256	配列番号154
833	配列番号201	配列番号142	1699	配列番号257	配列番号154
834	配列番号202	配列番号142	1700	配列番号258	配列番号154
835	配列番号203	配列番号142	1701	配列番号259	配列番号154
836	配列番号204	配列番号142	1702	配列番号260	配列番号154
837	配列番号205	配列番号142	1703	配列番号261	配列番号154
838	配列番号206	配列番号142	1704	配列番号262	配列番号154
839	配列番号207	配列番号142	1705	配列番号263	配列番号154
840	配列番号208	配列番号142	1706	配列番号264	配列番号154
841	配列番号209	配列番号142	1707	配列番号265	配列番号154
842	配列番号210	配列番号142	1708	配列番号266	配列番号154
843	配列番号211	配列番号142	1709	配列番号267	配列番号154
844	配列番号212	配列番号142	1710	配列番号268	配列番号154
845	配列番号213	配列番号142	1711	配列番号269	配列番号154
846	配列番号214	配列番号142	1712	配列番号270	配列番号154
847	配列番号215	配列番号142	1713	配列番号271	配列番号154
848	配列番号216	配列番号142	1714	配列番号272	配列番号154
849	配列番号217	配列番号142	1715	配列番号273	配列番号154
850	配列番号218	配列番号142	1716	配列番号274	配列番号154
851	配列番号219	配列番号142	1717	配列番号275	配列番号154
852	配列番号220	配列番号142	1718	配列番号276	配列番号154
853	配列番号221	配列番号142	1719	配列番号277	配列番号154
854	配列番号222	配列番号142	1720	配列番号278	配列番号154
855	配列番号223	配列番号142	1721	配列番号279	配列番号154
856	配列番号224	配列番号142	1722	配列番号280	配列番号154
857	配列番号225	配列番号142	1723	配列番号281	配列番号154
858	配列番号226	配列番号142	1724	配列番号282	配列番号154
859	配列番号227	配列番号142	1725	配列番号283	配列番号154
860	配列番号228	配列番号142	1726	配列番号284	配列番号154
861	配列番号229	配列番号142	1727	配列番号285	配列番号154
862	配列番号230	配列番号142	1728	配列番号286	配列番号154
863	配列番号231	配列番号142	1729	配列番号287	配列番号154
864	配列番号232	配列番号142	1730	配列番号288	配列番号154

【表２－１５】

No.	重鎖	軽鎖	No.	重鎖	軽鎖
865	配列番号233	配列番号142	1731	配列番号289	配列番号154
866	配列番号234	配列番号142			

【０１７２】

ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、上の表１．１の１対の重鎖と軽鎖を含む。

【０１７３】
ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＶＨドメインおよびＶＬドメインを含み、ここで：
【０１７４】
（ａ）ＶＨドメインは：配列番号６、配列番号１８、配列番号５７、配列番号５８、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、および配列番号１２２
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；ならびに
ＶＬドメインは：配列番号７、配列番号１９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、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、および配列番号１３２
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
【０１７５】
（ｂ）ＶＨドメインは配列番号８のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号９のアミノ酸配列を含み；
【０１７６】
（ｃ）ＶＨドメインは配列番号１０のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１１のアミノ酸配列を含み；
【０１７７】
（ｄ）ＶＨドメインは配列番号１２のアミノ酸配列を含み；ならびに、ＶＬドメインは配列番号１３のアミノ酸配列を含み；
【０１７８】
（ｅ）ＶＨドメインは：
配列番号１４、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、および配列番号２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ならびに
ＶＬドメインは：
配列番号１５、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、および配列番号２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
【０１７９】
（ｆ）ＶＨドメインは：
配列番号１６、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、および配列番号３１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
ＶＬドメインは：
配列番号１７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、および配列番号３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。
【０１８０】
ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６３または６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７または６９のアミノ酸配列を含む。
【０１８１】
本明細書に記載の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片のバリアントも提供される。ある特定の実施形態では、バリアントのＶＨドメインは、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２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号５７、配列番号５８、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、または配列番号１２２のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８１

％、少なくとも約８２％、少なくとも約８３％、少なくとも約８４％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％同一であるか、少なくとも約９１％同一であるか、少なくとも約９２％同一であるか、少なくとも約９３％同一であるか、少なくとも約９４％同一であるか、少なくとも約９５％同一であるか、少なくとも約９６％同一であるか、少なくとも約９７％同一であるか、少なくとも約９８％同一であるかまたは少なくとも約９９％同一であり、

バリアントのＶＬドメインは、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２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号６０、配列番号６１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、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、または配列番号１３２のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８１％、少なくとも約８２％、少なくとも約８３％、少なくとも約８４％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％同一であるか、少なくとも約９１％同一であるか、少なくとも約９２％同一であるか、少なくとも約９３％同一であるか、少なくとも約９４％同一であるか、少なくとも約９５％同一であるか、少なくとも約９６％同一であるか、少なくとも約９７％同一であるか、少なくとも約９８％同一であるか、または少なくとも約９９％同一、である。同一性を得るためのアミノ酸配列アラインメントは、従来の任意のアミノ酸配列アラインメントツールとすることができ、配列アラインメントアルゴリズムとして、Ｎｅｅｄｌｅ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズム、Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズム、またはＫａｒｌｉｎｇ　＆　Ａｌｔｓｃｈｕｌアルゴリズムが挙げられるが、これらに限定されない；アミノ酸配列アラインメントツールとして、ＢＬＡＳＴ（Ｂａｓｉｃ　Ｌｏｃａｌ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｓｅａｒｃｈ　Ｔｏｏｌ）、ＢＬＡＴ（ＢＬＡＳＴ－ｌｉｋｅ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｔｏｏｌ）、Ｇｒａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴまたはＦＡＳＴＡが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、バリアントは、重鎖および／または軽鎖の定常領域に改変を有する、本明細書に記載の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片の同一の重鎖ＣＤＲおよび軽鎖ＣＤＲのすべてを有する。

【０１８２】

ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、配列番号６３または６５のアミノ酸配列と

少なくとも約８０％、少なくとも約８１％、少なくとも約８２％、少なくとも約８３％、少なくとも約８４％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％同一であるか、少なくとも約９１％同一であるか、少なくとも約９２％同一であるか、少なくとも約９３％同一であるか、少なくとも約９４％同一であるか、少なくとも約９５％同一であるか、少なくとも約９６％同一であるか、少なくとも約９７％同一であるか、少なくとも約９８％同一であるか、または少なくとも約９９％同一である抗体重鎖、

および

配列番号６７または６９のアミノ酸配列と

少なくとも約８０％、少なくとも約８１％、少なくとも約８２％、少なくとも約８３％、少なくとも約８４％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％同一であるか、少なくとも約９１％同一であるか、少なくとも約９２％同一であるか、少なくとも約９３％同一であるか、少なくとも約９４％同一であるか、少なくとも約９５％同一であるか、少なくとも約９６％同一であるか、少なくとも約９７％同一であるか、少なくとも約９８％同一であるか、または少なくとも約９９％

同一である抗体軽鎖、

を含む。
【０１８３】
ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＶＨドメインおよびＶＬドメインを含み、ここで：
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０２）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＷＡＳ（配列番号７４、９２、９８、および１０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。
【０１８４】
ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号１９または５９のアミノ酸配列を含む。
【０１８５】
ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６３のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【０１８６】
ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＶＨドメインおよびＶＬドメインを含み、ここで：
（ａ）ＶＨドメインは、ＧＤＴＦＴＤＦＥ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１配列、ＶＤＰＥＴＧＧＴ（配列番号２９７）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２配列、およびＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＦＤＹ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；
（ｂ）ＶＬドメインは、ＱＳＶＬＹＳＮＮＮＫＮＹ（配列番号３０６）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１配列、ＦＡＳ（配列番号３０４）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２配列、およびＱＱＹＹＳＹＲＴ（配列番号７５）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。
【０１８７】
ある特定の実施形態では、ＶＨドメインは配列番号５７のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは配列番号６１のアミノ酸配列を含む。
【０１８８】
ある特定の実施形態では、抗体重鎖は配列番号６５のアミノ酸配列を含み、抗体軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【０１８９】
ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、表１、表３、表４、表８、表１３、もしくは表１４の配列、または表９の核酸配列によってコードされるタンパク質配列のいずれかと少なくとも約８０％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、もしくは１００％の配列同一性を備える１つまたはそれ以上の配列を含む。
【０１９０】
抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片のヒトフレームワーク領域も本明細書に提供される。ヒトフレームワーク領域の非限定的な例を下に提供する。
【０１９１】

【表３－１】

表 1.2　抗 FGFR3 抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片のヒトフレームワーク領域

フレームワークタイプ	配列	注記
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGA(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 318	X は天然に存在する任意のアミノ酸であり、n1、n2 および n3 は、少なくとも 3 かつ 50 未満の数であり、X それぞれは、これに隣接するアミノ酸と同一のアミノ酸であっても異なるアミノ酸であってもよい
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGA(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 319	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGA(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 320	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGA(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 321	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGG(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 322	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGG(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 323	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGG(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 324	
重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(X)$_{n1}$IHWVRQAPGQ GLEWIGG(X)$_{n2}$AYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 325	
重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKAS(X)$_{n1}$IHWVQQAPGK GLEWIGD(X)$_{n2}$AYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLR SEDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 326	
重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKAS(X)$_{n1}$IHWVQQAPGK GLEWIGD(X)$_{n2}$AYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 327	
重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKAS(X)$_{n1}$IHWVQQAPGK GLEWIGD(X)$_{n2}$AYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRS EDTAVYYC(X)$_{n3}$WGQGTLVTVSS 配列番号 328	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 329	

【表３－２】

軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC$_{(X)n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 330	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 331	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 332	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 333	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 334	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 335	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGQGTKLEIK 配列番号 336	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGGGTKVEIK 配列番号 337	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYC(X)n3FGGGTKVEIK 配列番号 338	
軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSS(X)$_{n1}$LAWYQQKPGQS PKLLIY(X)$_{n2}$TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYC(X)$_{n3}$FGGGTKLEIK 配列番号 339	

【０１９２】

一部の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質および抗原結合断片は、マウス抗体であるＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、またはＫＥ９４の３つの重鎖ＣＤＲのような、ＦＧＦＲ３に結合する３つの重鎖ＣＤＲ、およびヒト重鎖可変領域フレームワークを含む。ある特定の実施形態では、抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質および抗原結合断片は、マウス抗体であるＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、またはＫＥ９４の３つの軽鎖ＣＤＲのような、ＦＧＦＲ３に結合する３つの軽鎖ＣＤＲ、およびヒト軽鎖可変領域フレームワークをさらに含む。ある特定の実施形態では、ヒト重鎖可変領域フレームワークは、配列番号３１８～３２８のいずれか１つを含む。ある特定の実施形態では、ヒト軽鎖可変領域フレームワークは、配列番号３２９～３３９のいずれか１つを含む。ある特定の実施形態では、ヒト重鎖可変領域フレームワークは、配列番号３１８～３２８のいずれか１つと、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９１％、少な

くとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはそれ超の同一性を有する配列を含む。ある特定の実施形態では、ヒト軽鎖可変領域フレームワークは、配列番号３２９～３３９のいずれか１つと、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはそれ超の同一性を有する配列を含む。ある特定の実施形態では、そのような抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質および抗原結合断片は、約１００ｎＭ以下（ａｂｏｕｔ　１００　ｎＭ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）、約９０ｎＭ以下、約８０ｎＭ以下、約７０ｎＭ以下、約６０ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約３０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約９ｎＭ以下、約８ｎＭ以下、約７ｎＭ以下、約６ｎＭ以下、約５ｎＭ以下、約４ｎＭ以下、約３ｎＭ以下、約２．８９ｎＭ以下、約２ｎＭ以下、約１．５以下、約１．４以下、約１．２３以下、約１．２以下、または約１ｎＭ以下、約０．８以下、または約０．６以下、の平衡解離定数（ＫＤ）でヒトＦＧＦＲ３を結合する。その中での「ＸｎＭ以下（Ｘ　ｎＭ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）」とは、「ＸｎＭ未満（ｌｅｓｓ　ｔｈａｎ　Ｘ　ｎＭ）」の実施形態を含む。その中での「未満（ｌｅｓｓ）」とは、例えば、約２．８ｎＭまで、約１．３ｎＭまで、約１．１ｎＭまで、約０．７ｎＭまで、または約０．５ｎＭまでを意味することができる。こういった下限は、前述の上限のいずれかと共に範囲を、例えば、約３ｎＭもしくは＜３ｎＭ～約２．８ｎＭ、約１．５ｎＭもしくは＜１．５ｎＭ～約１．３ｎＭ、約１．３ｎＭもしくは＜１．３ｎＭ～約１．１ｎＭ、約０．９ｎＭもしくは＜０．９ｎＭ～約０．７ｎＭ、または約０．７ｎＭもしくは＜０．７ｎＭ～約０．５ｎＭを、形成するのに使用することができる。その中での「約Ｘ」とは、例えば、「Ｘ±５％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±３％」、「Ｘ±２％」、「Ｘ±１％」または「Ｘ±０．５％」を意味することができる。ある特定の実施形態では、ｎＭ値は、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイのような表面プラズモン共鳴アッセイによって得られるものである。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、キメラ抗体またはヒト化抗体である。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質はヒト化抗体である。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質はモノクローナル抗体である。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、Ｆｃ領域を含む１つまたはそれ以上の完全長抗体重鎖を含む。ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域はヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域である。ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域はヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域である。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆｃ領域は、ＦｃエフェクターＦｃ機能を低減させる１つまたはそれ以上の突然変異を含む。ある特定の実施形態では、１つまたはそれ以上の突然変異は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）、または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の１つまたはそれ以上を低減させる。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、Ｌ２３４Ａ突然変異およびＬ２３５Ａ突然変異を含む。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域は、Ｆ２３４Ａ突然変異およびＬ２３５Ａ突然変異を含む。これらのＩｇＧ１突然変異およびＩｇＧ４突然変異は、それぞれ「ＬＡＬＡ」突然変異および「ＦＡＬＡ」突然変異としても知られており、Ｘｕら（Ｃｅｌｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００；２００：１６～２６頁）にさらに詳細に記載されている。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域は、それらに限定されるが、ジスルフィド結合の形成およびｉｎ　ｖｉｖｏ　ｆａｂアーム交換（ＦＡＥ）を低減させるかまたは防止するＩｇＧ４ヒンジ中の突然変異を含めて、１つまたはそれ以上の安定化突然変

異を含む。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ突然変異を含む。ＩｇＧ４ヒンジ突然変異については、Ａｎｇａｌら（Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９３；３０：１０５～１０８頁）にさらに詳細に記載されている。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ突然変異およびＬ２３５Ａ突然変異を含む。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、抗体のグリコシル化を変更する１つまたはそれ以上の突然変異を含む。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、Ｓ２９８Ｎ突然変異、Ｔ２９９Ａ突然変異、およびＹ３００Ｓ突然変異の１つまたはそれ以上を含む。ある特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、Ｓ２９８Ｎ突然変異、Ｔ２９９Ａ突然変異、およびＹ３００Ｓ突然変異を含む。本明細書で言及のＦｃ領域のアミノ酸位置は、ＥＵ抗体ナンバリングに基づく。

【０１９７】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質断片は、抗体Ｆ（ａｂ）、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、またはｓｃＦｖの断片を含むかまたはそれからなる。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質断片は抗体Ｆ（ａｂ）断片を含む。

【０１９８】

抗体Ｆ（ａｂ）断片は、１つまたはそれ以上の血清半減期延長部分で改変することができる。ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、血清アルブミンに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質にコンジュゲートされている。ある特定の実施形態では、血清アルブミンに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質はナノボディである。ある特定の実施形態では、血清アルブミンは、ヒト血清アルブミンまたはマウス血清アルブミンである。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片は、重鎖および軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、Ｆ（ａｂ）断片の重鎖は、本明細書で開示の重鎖可変領域および本明細書で開示の軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２１、２２、２３、２８、２９、３０、３１、５６、５７、５８、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、もしくは１１２のいずれか１つ、または、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２１、２２、２３、２８、２９、３０、３１、５６、５７、５８、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、もしくは１１２のいずれかと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは少なくとも９９％の同一性を有する配列、を含むかまたはそれからなる。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２４、２５、２６、２７、３２、３３、３４、３５、５９、６０、６１、１１２、１１３、１１４、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、もしくは１３２のいずれか１つ、または、配列番号７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２４、２５、２６、２７、３２、３３、３４、３５、５９、６０、６１、１１２、１１３、１１４、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、もしくは１３２のいずれかと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは少なくとも９９％の同一性を有する配列、を含むかまたはそれからなる。

【０２００】

ある特定の実施形態では、Ｆ（ａｂ）断片の重鎖は、本明細書で開示の重鎖可変領域および重鎖定常領域を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域、またはそれらの組合せに由来する。ある特定の実施形態では、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域、またはそれらの組合せの断片である。ある特定の実施

形態では、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域（配列番号５４）のような、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域の第１の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４４、４５、４６、７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、または３００個のアミノ酸を含むか、またはそれからなる。

【０２０１】

ある特定の実施形態では、Ｆ（ａｂ）断片の軽鎖は、本明細書で開示の軽鎖可変領域および軽鎖定常領域を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、ヒトカッパ（κ）鎖、ヒトラムダ（λ）鎖、またはそれらの組合せに由来する。ある特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、ＩｇＧ１軽定常領域の一部を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、ＩｇＧ１軽定常領域の一部は、配列番号５５の、第１の、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４４、４５、４６、７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、または１０７個のアミノ酸を含むか、またはそれからなる。

【０２０２】

ある特定の実施形態では、Ｆ（ａｂ）断片は、抗Ｆａｂ抗体結合を低減させる１つまたはそれ以上の点突然変異をＣ末端に含む。

【０２０３】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、マウスＦＧＦＲ３およびカニクイザルＦＧＦＲ３の一方または両方に対する交差反応性を含む。ある特定の実施形態では、カ

ニクイザルＦＧＦＲ３は、配列番号１３６によってコードされる：

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCAG
TGGCCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGAC
GGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGTGGCAGAAGTGTCCGGC
CCGGGAGCCCAGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCG
GGGACGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTGG
TCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCGCAGGG
CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGC
TGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCTGGGGCCTA
CAGCTGCCGGCAGCGGCTCACACAGCTCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGATGCTCCATCCTCGGGAGATG
ACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGA
CACAGGGGCCCCTTACTGGACTCGGCCCGAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCTGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCT
TCCGCTGCCCGGCTGCCGGCAACCCCACTCCCTCCATCTC
CTGGCTGAAGAATGGCAAGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
ATTGGCGGCATCAAGCTTCGGCACCAGCAGTGGAGCCTGG
TCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACAC
CTGCGTGGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACA
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGGCCCA
TCCTGCAGGCGGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCT
GGGCAGCGATGTGGAGTTTCACTGCAAGGTGTACAGTGAT
GCGCAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAA
ATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTCAC
CGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAATACCACCGACAAGGAG
CTAGAGGTTCTGTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACG
CCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTT
TTCCCATCACTCTGCGTGGCTCGTGGTGCTGCCAGCTGAG
GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTACG
CAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCAT
CCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGC
ACCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAGA
TCTCCCGCTTCCCACTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTC
CAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCGCTGGTGCGCATC
GCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGTCCCACACTGGCCAATG
TCTCCGAGCTTGAGCTGCCTGCTGACCCCAAATGGGAGCT
GTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAG
GGCTGCTTTGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCTATCGGCA
TTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGT
GAAGATGCTGAAAGATGATGCCACTGACAAGGACCTGTCA
GACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGA
AACACAAGAACATTATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCA
GGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG
GGCAACCTGAGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCGGGCCCCG
GCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCTGAGGA
GCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGTGCCTACCAG
GTGGCCCGAGGCATGGAGTACCTCGCCTCCCAGAAGTGCA
TCCACAGGGACCTGGCTGCTCGAAATGTGCTGGTGACCGA
GGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGC
GACGTGCACAACCTTGACTACTACAAGAAGACAACCAACG

GCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCCTGTT
TGACCGAGTCTACACCCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT
GGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCTC
CGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCT
GAAGGAGGGTCACCGGATGGACAAGCCGGCCAACTGCACA
CACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCTG
CGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGA
CCTGGACCGTGTCCTCACTGTGACGTCCACCGACGAGTAC
CTGGACCTGTCAGCGCCCTTCGAGCAGTACTCCCCCGGCG
GCCAGGACACCCCGAGCTCCAGCTCCTCAGGGGATGACTC
CGTGTTTGCCCACGACCTGCTGCCCCCGGCCCCACCCAGC
AGTGGGGGCTCGCGGACGTGA（配列番号１３６）

【０２０４】

ある特定の実施形態では、カニクイザルＦＧＦＲ３はＩＩＩｃアイソフォームであり、配列番号１３８、またはＧ３８０Ｒ突然変異を含むその突然変異バージョン（配列番号１３９）を含む：

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRVAEVSG
PEPSQQEQLVFGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGAG
LVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQLVLCH
FSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMD
KKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGKEFRGEHR
IGGIKLRHQQWSLVMESVVPSDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSD
AQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLKTAGANTTDKE
LEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHHSAWLVVLPAE
EELVEADEAGSVYAGILSYGVGFFLFILVVAAVTLCRLRS
TPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNASMSSNTPLVRI
ARLSSGEGPTLANVSELELPADPKWELSRARLTLGKPLGE
GCFGQVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLS
DLVSEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQGGPLYVLVEYAAK
GNLREFLRARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQ
VARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLAR
DVHNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSF
GVLLWEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCT
HDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDEY
LDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPS
SGGSRT（配列番号１３８）

【０２０５】

【化２】

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRVAEVSGPEPSQQEQLVFGS
GDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGAGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGA
YSCRQRLTQLVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERM
DKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGKEFRGEHRIGGIKLRHQQWSL
VMESVVPSDRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVL
GSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLKTAGANTTDK
ELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSVY
AGILSY**R**VGFFLFILVVAAVTLCRLRSTPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNA
SMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELPADPKWELSRARLTLGKPLGEGCFG
QVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKH
KNIINLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLT
FKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDV
HNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSP
YPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVED
LDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSG
GSRT (配列番号139)

【０２０６】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｂおよび／またはアイソフォームＩＩＩｃに対する結合特異性を含む。

【０２０７】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ３に特異的に結合し、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しないか、またはＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に検出可能な結合を有さない。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに結合しないか、またはＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに検出可能な結合を有さない。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４のそれぞれに、約１００μＭ、５００μＭ、１０００μＭ、またはそれ超の親和性で結合する。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に、Ｂｉａｃｏｒｅ親和性解析によって決定して、バックグラウンド測定を超えて結合しない。

【０２０８】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、約１００ｎＭ以下（ａｂｏｕｔ　１００　ｎＭ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）、約９０ｎＭ以下、約８０ｎＭ以下、約７０ｎＭ以下、約６０ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約３０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約９ｎＭ以下、約８ｎＭ以下、約７ｎＭ以下、約６ｎＭ以下、約５ｎＭ以下、約４ｎＭ以下、約３ｎＭ以下、約２．８９ｎＭ以下、約２ｎＭ以下、約１．５以下、約１．４以下、約１．２３以下、約１．２以下、または約１ｎＭ以下、約０．８以下、または約０．６以下、の平衡解離定数（ＫＤ）でヒトＦＧＦＲ３を結合する。その中での「ＸｎＭ以下（Ｘ　ｎＭ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）」とは、「ＸｎＭ未満（ｌｅｓｓ　ｔｈａｎ　Ｘ　ｎＭ）」の実施形態を含む。その中での「未満（ｌｅｓｓ）」とは、例えば、約２．

８ｎＭまで、約１．３ｎＭまで、約１．１ｎＭまで、約０．７ｎＭまで、または約０．５ｎＭまでを意味することができる。こういった下限は、前述の上限のいずれかと共に範囲を、例えば、約３ｎＭもしくは＜３ｎＭ～約２．８ｎＭ、約１．５ｎＭもしくは＜１．５ｎＭ～約１．３ｎＭ、約１．３ｎＭもしくは＜１．３ｎＭ～約１．１ｎＭ、約０．９ｎＭもしくは＜０．９ｎＭ～約０．７ｎＭ、または約０．７ｎＭもしくは＜０．７ｎＭ～約０．５ｎＭ、を形成するのに使用することができる。その中での「約Ｘ」とは、例えば、「Ｘ±５％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±３％」、「Ｘ±２％」、「Ｘ±１％」または「Ｘ±０．５％」を意味することができる。ある特定の実施形態では、ｎＭ値は、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイのような表面プラズモン共鳴アッセイによって得られるものである。ある特定の実施形態では、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイは、約４℃、１０℃、１５℃、２０℃、２５℃、３０℃、または３７℃で実行される。

【０２０９】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ヒトＦＧＦＲ３を、約$10^{-2}s^{-1}$以下、約$5\times10^{-3}s^{-1}$以下、約$2\times10^{-3}s^{-1}$以下、約$10^{-3}s^{-1}$以下、約$9\times10^{-4}s^{-1}$以下、約$8\times10^{-4}s^{-1}$以下、約$7\times10^{-4}s^{-1}$以下、約$6\times10^{-4}s^{-1}$以下、約$5\times10^{-4}s^{-1}$以下、約$4\times10^{-4}s^{-1}$以下、または約$3.5\times10^{-4}s^{-1}$以下（ａｂｏｕｔ　３．５ｘ１０$^{-4}$　ｓ$^{-1}$　ｏｒ　ｌｅｓｓ）、のオフ速度（Ｋｄ）で結合する。その中での「未満（ｌｅｓｓ）」とは、例えば、$3\times10^{-4}s^{-1}$までを意味することができる。その中での「約Ｘ」とは、例えば、「Ｘ±１０％」、「Ｘ±５％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±３％」、「Ｘ±２％」、「Ｘ±１％」または「Ｘ±０．５％」を意味することができる。

【０２１０】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、リガンド誘導性ＦＧＦＲ３二量体化を、約５μｇ／ｍｌ以下、約４μｇ／ｍｌ以下、約３μｇ／ｍｌ以下、約２μｇ／ｍｌ以下、約１μｇ／ｍｌ以下、約０．９μｇ／ｍｌ以下、約０．８μｇ／ｍｌ以下、約０．７μｇ／ｍｌ以下、約０．６μｇ／ｍｌ以下、約０．５μｇ／ｍｌ以下、約０．４μｇ／ｍｌ以下、または約０．３μｇ／ｍｌ以下（ａｂｏｕｔ　０．３μｇ／ｍｌ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）のIC_{50}で阻害する。その中での「未満（ｌｅｓｓ）」とは、約０．２５μｇ／ｍｌまで（またはそれ未満、例えば、約０．２μｇ／ｍｌまたは約０．１μｇ／ｍｌまで）を意味することができる。その中での「約Ｘ」とは、例えば、「Ｘ±１０％」、「Ｘ±５％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±３％」、「Ｘ±２％」、「Ｘ±１％」または「Ｘ±０．５％」を意味することができる。ある特定の実施形態では、ｎＭ値は、約４℃、１０℃、１５℃、２０℃、２５℃、３０℃、または３７℃で均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイによって得られるものである。

【０２１１】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達を約５μｇ／ｍｌ以下、約４μｇ／ｍｌ以下、約３μｇ／ｍｌ以下、約２μｇ／ｍｌ以下、約１μｇ／ｍｌ以下、約０．９μｇ／ｍｌ以下、約０．８μｇ／ｍｌ以下、約０．７μｇ／ｍｌ以下、約０．６μｇ／ｍｌ以下、約０．５μｇ／ｍｌ以下、約０．４μｇ／ｍｌ以下、または約０．３μｇ／ｍｌ以下（ａｂｏｕｔ　０．３μｇ／ｍｌ　ｏｒ　ｌｅｓｓ）のIC_{50}で阻害する。その中での「未満（ｌｅｓｓ）」とは、約０．２５μｇ／ｍｌまで（またはそれ未満、例えば、約０．２μｇ／ｍｌまたは約０．１μｇ／ｍｌまで）を意味することができる。その中での「約Ｘ」とは、例えば、「Ｘ±１０％」、「Ｘ±５％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±４％」、「Ｘ±３％」、「Ｘ±２％」、「Ｘ±１％」または「Ｘ±０．５％」を意味することができる。ある特定の実施形態では、ｎＭ値は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイによって得られるものである。

【０２１２】

ＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達の阻害は、当技術分野で知られている任意の手段によって決定することができる。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３受容体活性化および下流シグナル伝達の阻害は、Ｅｒｋリン酸化を決定することによって測定さ

れる。Ｅｒｋリン酸化の減少は、ＦＧＦＲ３活性化の阻害を指示する。Ｅｒｋリン酸化は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを使用して決定することができる。ある特定の実施形態では、アッセイは軟骨細胞で実行される。ある特定の実施形態では、アッセイは、マウス初代肋軟骨細胞で実行される。

【０２１３】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}突然変異体の活性を阻害する。ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、ヒトＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}の突然変異体、マウスＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}突然変異体、および／またはカニクイザルＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}突然変異体の活性を阻害する。ある特定の実施形態では、ヒトＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}突然変異体は、配列番号１３３に記載のアミノ酸配列によって表される。

【０２１４】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの断片は、骨成長板に浸透することができる。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、抗原結合タンパク質またはそれの断片は、骨成長板においてＦＧＦＲ３とこれのリガンドとの結合を低下させることができる。

【０２１６】

抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質エピトープ

一態様では、本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）エピトープに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで、抗原結合タンパク質は、下に記述の、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を提供する。

ＤＴＧＶＤＴＧＡＰＹＷＴＲＰＥＲＭＤＫＫＬＬＡＶＰＡＡＮＴＶＲＦＲＣＰＡＡＧＮＰ
ＴＰＳＩＳＷＬＫＮＧＲＥＦＲＧＥＨＲＩＧＧＩＫＬＲＨＱＱＷＳＬＶＭＥＳＶＶＰＳＤ
ＲＧＮＹＴＣＶＶＥＮＫＦＧＳＩＲＱＴＹＴＬＤＶＬＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮ
ＱＴＡＶＬＧＳＤＶＥＦＨＣＫＶＹＳＤＡＱＰＨＩＱＷＬＫＨＶＥＶＮＧＳＫＶＧＰＤＧ
ＴＰＹＶＴＶＬＫＴＡＧＡＮＴＴＤＫＥＬＥＶＬＳＬＨＮＶＴＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧ
ＮＳＩＧＦＳＨＨＳＡＷＬＶＶＬＰＡＥＥＥＬＶＥ（配列番号１３４）

【０２１７】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、上述の配列番号１３４のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドを結合する。上述のアミノ酸配列は、ＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃのＤ２Ｄ３領域に、具体的にはＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃのアミノ酸Ｄ１４３～Ｅ３６５に相当する。

【０２１８】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、上に示す、配列番号１３３のＤ２領域のＮ末端（アミノ酸Ｄ１４３～Ｌ１６３）を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドのエピトープを結合する。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、上に示す、配列番号１３３のＤ２領域のＮ末端（アミノ酸Ｄ１４３～Ｎ１７０）を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドのエピトープを結合する。

【０２２０】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、上に示す、配列番号１３３のＤ２領域のＮ末端および中央（アミノ酸Ｄ１４３～Ｄ１６０およびアミノ酸Ｇ１９７～Ｌ２１３）を含むヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドのエピトープを結合する。

【０２２１】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片の１つまたはそれ以上のエピトープは、水素重水素交換（ＨＤＸ）質量分析法によって決定される。ＨＤＸは、ＦＧＦＲ３のアミド水素重水素交換を経時的に測定することによって実行される。ＨＤＸ質量分析法については、Ｐｒａｄｚｉｎｓｋａら（Ａｍｉｎｏ　Ａｃｉｄｓ．４８：２８０９～２８２０頁．２０１６）にさらに詳細に記載されている。

【０２２２】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片は、ヒトＦＧＦＲ３ポリペプチドＤ２領域への結合について参照結合タンパク質と競合する。

【０２２３】

一態様では、本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）エピトープに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片であって、抗体重鎖可変（ＶＨ）ドメインおよび抗体軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、ここで、抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ３への結合について、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、および配列番号１６／配列番号１７からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬドメインアミノ酸配列の対を含む抗体と競合する、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を提供する。

【０２２４】

抗原結合タンパク質の発現

一態様では、本明細書に開示の結合タンパク質（例えば、抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片）をコードするポリヌクレオチドが提供される。これらのポリヌクレオチドを発現させることを含む、結合タンパク質を作製する方法も提供される。

【０２２５】

本明細書に開示の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、典型的には、所望の分量の結合タンパク質を産生するのに使用することができる宿主細胞への導入向けの発現ベクターに、挿入される。したがって、ある特定の態様では、本開示は、本明細書に開示のポリヌクレオチドを含む発現ベクター、ならびにこれらのベクターおよびポリヌクレオチドを含む宿主細胞を提供する。

【０２２６】

「ベクター」または「発現ベクター」という用語は、細胞へと所望の遺伝子を導入するためのかつこれを発現させるためのビヒクルとして本開示に従って使用されるベクターを意味して、本明細書では使用される。当業者であれば知られているように、そのようなベクターは、プラスミド、ファージ、ウイルスおよびレトロウイルスからなる群から容易に選択することができる。概して、本開示に適合するベクターは、選択マーカー、所望の遺伝子のクローニングを容易にする適当な制限部位、ならびに真核細胞または原核細胞において侵入および／または複製する能力を含むことになる。

【０２２７】

多数の発現ベクター系を本開示の目的のために用いることができる。例えば、ベクターの１つのクラスは、動物ウイルス、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ＲＳＶ、ＭＭＴＶまたはＭＯＭＬＶ）、またはＳＶ４０ウイルス、に由来するＤＮＡエレメントを利用する。他のものとしては、内部リボソーム結合部位を有するポリシストロン性システムの使用が含まれる。加えて、それらの染色体へとＤＮＡを統合した細胞は、トランスフェクトした宿主細胞の選択を可能にする１つまたはそれ以上のマーカーを導入することにより選択することができる。マーカーによって、栄養要求性の宿主に原栄養性、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）または銅のような重金属への耐性を供給することができる。選択可能なマーカー遺伝子は、発現されるべきＤＮＡ配列に直接連結させてもよく、同じ細胞に同時形質転換によって導入してもよい。ｍＲＮＡの最適な合成のためにはさらなる

エレメントが必要な場合もある。こういったエレメントとしては、シグナル配列、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルを挙げることができる。一部の実施形態では、クローニングされた可変領域遺伝子は、上で論議のように合成された重鎖および軽鎖の定常領域遺伝子（例えば、ヒト定常領域遺伝子）と一緒に発現ベクターに挿入される。

【０２２８】

他の実施形態では、結合タンパク質は、多シストロン性構築物を使用して発現させることができる。このような発現系では、抗体の重鎖および軽鎖のような目的の多重の遺伝子産物は、単一の多シストロン性構築物から生成することができる。これらの系では、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）を有利には使用して、真核宿主細胞において比較的高レベルのポリペプチドがもたらされる。適合性のＩＲＥＳ配列については、米国特許第６，１９３，９８０号に開示されており、あらゆる目的のためにその全体を参照により本明細書に組み入れる。当業者であれば理解されるように、そのような発現系を使用して、本願に開示の全範囲のポリペプチドを効果的に生成することできる。

【０２２９】

より一般的には、結合タンパク質、例えば抗体またはそれの断片をコードするベクターまたはＤＮＡ配列が製造されたら、発現ベクターを適当な宿主細胞に導入してもよい。すなわち、宿主細胞を形質転換してもよい。宿主細胞へのプラスミドの導入は当業者にはよく知られたさまざまな技法によって行うことができる。これには、それらに限定されないが、トランスフェクション（電気泳動およびエレクトロポレーションを含めて）、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、エンベロープＤＮＡによる細胞融合、マイクロインジェクション、およびインタクトウイルスによる感染が含まれる。Ｒｉｄｇｗａｙ、Ａ．Ａ．Ｇ．「Ｍａｍｍａｌｉａｎ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｖｅｃｔｏｒｓ」２４．２章、４７０～４７２頁　Ｖｅｃｔｏｒｓ、ＲｏｄｒｉｇｕｅｚおよびＤｅｎｈａｒｄｔ、編．（Ｂｕｔｔｅｒｗｏｒｔｈｓ、Ｂｏｓｔｏｎ、Ｍａｓｓ．１９８８）を、参照されたい。宿主へのプラスミド導入はエレクトロポレーションによるものであってもよい。形質転換細胞を、軽鎖および重鎖の産生に適当な条件下で増殖させ、重鎖および／または軽鎖のタンパク質合成についてアッセイする。例示的なアッセイ技法として、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、または蛍光活性化セルソーター解析（ＦＡＣＳ）、免疫組織化学等が挙げられる。

【０２３０】

本明細書で使用される場合、「形質転換」という用語は、広義には、遺伝子型を変化させるレシピエント宿主細胞へのＤＮＡの導入を指す。

【０２３１】

同様に、「宿主細胞」とは、組換えＤＮＡ技法を使用して構築され少なくとも１つの異種遺伝子をコードするベクターで、形質転換された細胞を指す。組換え宿主からポリペプチドを分離するための方法の記載において、「細胞」および「細胞培養物」という用語は、他に明確に特記されない限り、抗体のソースを意味して互換的に使用される。言い換えると、「細胞」からのポリペプチドの回収とは、遠沈された全細胞からである、溶解細胞培養物の上清からである、または培地も懸濁細胞も両方を含有する細胞培養物からであることのいずれも意味することができる。

【０２３２】

一実施形態では、抗体の発現向けに使用される宿主細胞株は、哺乳動物起源のものである。当業者であれば、そこで発現されるべき所望の遺伝子産物に最も適している特定の宿主細胞株を決定することができる。例示的な宿主細胞株としては、それらに限定されないが、ＤＧ４４およびＤＵＸＢ１１（チャイニーズハムスター卵巣株、ＤＨＦＲマイナス）、ＨＥＬＡ（ヒト子宮頸癌）、ＣＶ－Ｉ（サル腎臓株）、ＣＯＳ（ＳＶ４０Ｔ抗原を有するＣＶ－Ｉの派生株）、Ｒ１６１０（チャイニーズハムスター線維芽細胞）、ＢＡＬＢＣ／３Ｔ３（マウス線維芽細胞）、ＨＥＫ（ヒト腎臓株）、ＳＰ２／Ｏ（マウス骨髄腫）、ＢＦＡ－１ｃ１ＢＰＴ（ウシ内皮細胞）、ＲＡＪＩ（ヒトリンパ球）、２９３（ヒト腎臓

）が挙げられる。一実施形態では、細胞株は、これから発現される抗体の改変されたグリコシル化、例えば、アフコシル化を提供する（例えば、ＰＥＲ．Ｃ６（登録商標）（Ｃｒｕｃｅｌｌ）またはＦＵＴ８ノックアウトＣＨＯ細胞株（ＰＯＴＥＬＬＩＧＥＮＴ（登録商標）細胞）（Ｂｉｏｗａ、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ、ＮＪ））。一実施形態では、ＮＳ０細胞を使用することができる。ＣＨＯ細胞は特に有用である。宿主細胞株は、商業サービス、例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから、または公開された文献の著者らから、通常には入手可能である。

【０２３３】

ｉｎ ｖｉｔｒｏ産生によれば、大量の所望のポリペプチドを得るためのスケールアップが可能となる。組織培養条件下での哺乳動物細胞培養のための技法は、当技術分野において知られており、技法としては、例えばエアリフトリアクター中もしくは連続撹拌反応器中での均一懸濁培養、または例えば中空糸中、マイクロカプセル中、アガロースマイクロビーズ上もしくはセラミックカートリッジ上での固定化細胞培養もしくは捕捉細胞培養が挙げられる。適宜および／または所望により、ポリペプチドの溶液は、慣用のクロマトグラフィー法、例えばゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、ＤＥＡＥ－セルロースに通すクロマトグラフィーおよび／または（免疫）アフィニティークロマトグラフィーにより精製することができる。

【０２３４】

本開示で扱われる結合タンパク質をコードする遺伝子はまた、非哺乳動物細胞、例えば細菌または酵母または植物の各細胞においても発現させることができる。これに関して、細菌のような種々の単細胞非哺乳動物微生物も、すなわち、培養または発酵で増殖させることができるものも、形質転換させることができること、を理解されたい。形質転換されやすい細菌には、腸内細菌科（ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）のメンバー、例えば、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）またはサルモネラ属（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）の菌株；バチルス科（Ｂａｃｉｌｌａｃｅａｅ）、例えば、枯草菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ）；肺炎球菌属（Ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓ）；連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）およびインフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）が含まれる。細菌中で発現される場合、結合タンパク質は封入体の一部になり得ることをさらに理解されたい。一部の実施形態では、結合タンパク質は、次いで分離され、精製され、機能性分子へと組み立てられる。一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、細菌宿主細胞において発現される。一部の実施形態では、細菌宿主細胞は、本開示の結合タンパク質をコードする核酸分子を含む発現ベクターで形質転換される。

【０２３５】

原核生物に加えて、真核微生物も使用することができる。サッカロミセス・セレビシアエ（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）、すなわち、普通のパン酵母が、真核生物の微生物の中で最もよく使用されるが、いくつかの他の菌株が通常には利用可能である。サッカロミセス属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）での発現の場合、プラスミドＹＲｐ７、例えば、（Ｓｔｉｎｃｈｃｏｍｂら、Ｎａｔｕｒｅ、２８２：３９頁（１９７９）；Ｋｉｎｇｓｍａｎら、Ｇｅｎｅ、７：１４１頁（１９７９）；Ｔｓｃｈｅｍｐｅｒら、Ｇｅｎｅ、１０：１５７頁（１９８０））がよく使用される。このプラスミドは、トリプトファン中で増殖する能力を欠く酵母の突然変異菌株、例えば、ＡＴＣＣ第４４０７６号またはＰＥＰ４－１（Ｊｏｎｅｓ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、８５：１２（１９７７））に関する選択マーカーを提供するＴＲＰ１遺伝子を既に含有する。酵母宿主細胞ゲノムの特徴としてのｔｒｐｌ損傷が存在することで、トリプトファンの非存在下での増殖により形質転換を検出するための有効な環境が、次いでもたらされる。

【０２３６】

結合タンパク質の製造方法／投与方法

結合タンパク質（例えば、本明細書に開示の抗原結合タンパク質およびそれの抗原結合断片）を製造する方法および対象に投与する方法も提供される。本開示の抗原結合タンパ

ク質およびそれの抗原結合断片の投与経路は、経口であっても、非経口であっても、吸入によるものであっても、局所であってもよい。本明細書で使用される非経口という用語には、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、直腸または膣内の各投与が含まれる。投与に関するこういった形態のすべてが本開示の範囲内であると明確に企図されるが、投与のための形態は、注射用の、例えば、静脈内もしくは動脈内注射または点滴用の、溶液ということになる。通常、注射に適する医薬組成物は、緩衝剤、界面活性剤、場合により安定化剤等を含んでいてもよい。しかし、本明細書の教示に適合する他の方法では、改変抗体を、有害細胞集団の部位に直接送達し、それにより治療薬への罹患組織の曝露を高めることができる。

【０２３７】

非経口投与用調製物は、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液、およびエマルションを含む。水性担体には、生理食塩水および緩衝媒体を含めて、水、アルコール性溶液／水溶液、エマルションまたは懸濁液が含まれる。他の一般的な非経口ビヒクルには、リン酸ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液、または不揮発性油が含まれる。静脈内ビヒクルには、体液および栄養素補充液、電解質補給剤、例えばリンゲルデキストロースに基づくもの等が含まれる。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、および不活性ガス等のような、防腐剤およびその他の添加物も存在してもよい。注射用用途に適した医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液および滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。そのような場合、組成物は無菌であることが必要であると共に、注射に当たりシリンジ通過性が存在する程度に流動性であることが求められる。組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定であることが求められ、細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されている必要もある。担体は、溶媒であっても分散媒であってもよい。適当な流動性は、例えば、コーティングの使用によって、分散の場合では必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【０２３８】

微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤によって行うことができる。等張剤が、例えば糖類、ポリアルコールが、組成物に含まれる場合もある。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収を遅らせる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン、を含めることによってもたらすことができる。

【０２３９】

いずれの場合でも、滅菌注射溶液は、列挙された成分のうちの１つまたはそれらの組合せと共に、適当な溶媒中に必要量で活性化合物（例えば、単独でまたは他の活性薬剤と組み合わせた、改変結合タンパク質）を組み込み、これに続いて、濾過滅菌することにより製造することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒および必要な任意の他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に活性化合物を組み込むことによって製造される。滅菌注射溶液の製造向けの滅菌粉末の場合、製造法には、真空乾燥および凍結乾燥が通常には含まれ、この乾燥によって、さらなる任意の所望の成分をプラスした活性成分の予め滅菌濾過した溶液から、さらなる任意の所望の成分をプラスした活性成分の粉末が得られる。注射用調製物は処理され、アンプル、バッグ、ボトル、シリンジまたはバイアルのような容器に充填され、当技術分野で知られる方法に従って無菌条件下で密封される。さらに、調製物は、キットの形態で包装および販売してもよい。

【０２４０】

疾患または障害の処置のための本開示の組成物の有効用量は、さまざまな多くの要因に応じて変化するが、これには、投与手段、標的部位、対象の生理学的状態、対象がヒトかそれとも動物であるか、投与される他の薬、ならびに処置が予防かそれとも治療であるか、が含まれる。通常、患者はヒトであるが、トランスジェニック哺乳動物を始めとする非ヒト哺乳動物を処置する場合もある。処置投薬量を用量調整して、安全性および効能を最適化してもよい。

【０２４１】

本明細書に記載の結合タンパク質は、複数回投与することができる。単回投薬量どうしの間隔は、毎週であっても、毎月であっても毎年であってもよい。間隔はまた、対象において結合タンパク質または抗原のレベルを測定することから指示される通りに、不規則であってもよい。あるいは、より少ない頻度の投与が必要とされる場合では、結合タンパク質は持続放出製剤として投与してもよい。抗体の場合、投薬量および頻度は、患者における抗体の半減期に応じて異なる。一般に、ヒト化抗体が最長の半減期を示し、これに、キメラ抗体および非ヒト抗体が続く。

【０２４２】

投与の投薬量および頻度は、処置が予防的であるか治療的であるかに応じて異なる。予防的用途では、本発明の結合タンパク質を含有する組成物を、まだ疾患状態ではない対象に投与して、当該患者の抵抗力を増強する。軟骨無形成症に関して、予防的処置とは、障害の１つまたはそれ以上の症状を予防または緩和する方法として理解される。がんに関しては、予防的処置とは、がんの発生を予防する方法、またはがんの１つまたはそれ以上の症状を緩和する方法として理解される。このような量は、「予防的有効用量」であると定義される。こういった使用では、正確な量は、健康および全身免疫に関する患者の状態に左右される。治療用途では、疾患の進行が軽減または終了するまで、または患者が疾患症状の部分的または完全な寛解を示すまで、比較的短い間隔で比較的高用量を必要とする場合がある。その後、患者に予防レジームを施してもよい。

【０２４３】

本明細書に記載の結合タンパク質は、場合により、処置（例えば、予防的または治療的）を必要とする障害または状態を処置するのに有効である他の作用剤と組み合わせて投与することができる。

【０２４４】

結合タンパク質は、すぐ上に記載のように投与することができるが、一方、他の実施形態では、結合タンパク質は第一選択治療として他の面では健康な対象に投与する場合があることを強調しておきたい。そのような実施形態では、結合タンパク質は、１つまたはそれ以上の他の療法を受けなかったかつ受けていない対象に投与してもよく、１つまたはそれ以上の他の療法を受けたかもしくは受けている対象に投与してもよい。本明細書で使用される場合、補助療法と併せてまたは組み合わせて、結合タンパク質、例えば抗体またはそれの断片の投与は、治療および開示された結合タンパク質の、順次の、同時になされる、同一の広がりを持った、併用の、随伴的な、または同時である投与または適用を意味する。組合せ療法レジメンのさまざまな構成要素の投与または適用によって、処置の全体的な有効性を増強するように時機を選ぶことができる。

【０２４５】

前述のように、本開示の結合タンパク質は、哺乳動物障害のｉｎ　ｖｉｖｏ処置のために医薬的有効量で投与することができる。

【０２４６】

本開示による医薬組成物は、典型的には、生理食塩水、緩衝剤、保存料等のような、薬学的に許容される非毒性の無菌担体を含む。本願の目的のために、結合タンパク質の医薬的有効量とは、抗原への効果的な結合を達成し、効果を達成するのに、例えば、疾患または障害の症状を改善するのに、十分な量を意味するものとする。もちろん、本開示の医薬組成物は、医薬的有効量の抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を提供するために、単回用量で投与しても複数回用量で投与してもよい。

【０２４７】

本開示の範囲を踏まえて、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、治療的または予防的効果を生じるのに十分な量で、本明細書の処置の方法に従ってヒトに投与してもよく他の動物に投与してもよい。本開示の結合タンパク質は、既知の技法に従って結合タンパク質を従来の医薬的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることによって製造される従来の剤形で、そのようなヒトに投与してもよく他の動物に投与してもよい。医薬的に許容される担体または希釈剤の形態および特性は、担体または希釈剤が組み合わさ

れる活性成分の量、投与経路およびその他のよく知られる変数によって規定される。一部の実施形態では、本開示に記載の１つまたはそれ以上の種の結合タンパク質を含むカクテルが特に有効であることが、証明される。

【０２４８】

ＦＧＦＲ３活性の処置および阻害の方法

抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害の処置に有用である。本明細書で使用される場合、「ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害」という用語は、異常なＦＧＦＲ３活性の結果である任意の疾患または障害を指す。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、ＦＧＦＲ３の過剰活性または過剰発現によって引き起こされる。ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害の非限定的な例として、軟骨無形成症、軟骨低形成症、およびがんが挙げられる。

【０２４９】

抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、ＦＧＦＲ３活性の低減に有用である。本明細書で使用される場合、「ＦＧＦＲ３活性」とは、細胞の表面上のＦＧＦＲ３の二量体化に関連する任意のシグナル伝達事象を指す。ＦＧＦＲ３活性は、細胞外活性と細胞内活性の一方であっても両方であってもよい。ＦＧＦＲ３活性には、それらに限定されないが、ＦＧＦＲ３二量体化、細胞外シグナル調節キナーゼ（Ｅｒｋ）リン酸化、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（ＭＫＫ、ＭＥＫ、またはＭＡＰ２Ｋ）リン酸化、ＦＧＦＲ３細胞質チロシンキナーゼドメイン活性、およびＦＧＦリガンド結合活性（例えば、ＦＧＦＲ３へのＦＧＦ１８の結合）が含まれる。

【０２５０】

本明細書で使用される場合、「軟骨無形成症」という用語は、生成するタンパク質を過活性にする、ＦＧＦＲ３遺伝子の突然変異によって引き起こされる遺伝的障害を指す。抗ＦＧＦＲ３抗原結合タンパク質またはそれの断片は、軟骨無形成症の１つまたはそれ以上の症状の軽減に有用である。軟骨無形成症の症状には、それらに限定されないが、四肢近位の短縮、短指症（すなわち、三叉手と共に短い指とつま先）、目立つ前額部を伴う大きな頭部、扁平な鼻梁を伴う小さな中顔面、脊柱後弯症（凸状の湾曲）または前弯症（凹状の湾曲）、内反足（すなわち、Ｏ脚）または外反足（すなわち、Ｘ脚、耳の感染症（耳管閉塞による））、睡眠時無呼吸（中枢性または閉塞性）、および水頭症、が含まれる。軟骨無形成症は、四肢近位の長さ（例えば、大腿骨および脛骨の長さ）、指およびつま先の長さ、頭囲（例えば、頭蓋骨の長さ）、および腰椎の長さのうちの１つまたはそれ以上の測定によって診断することができるが、他の解剖学的測定を用いてもよい。軟骨無形成症は、ＦＧＦＲ３遺伝子の１つまたはそれ以上の突然変異を検出する遺伝子検査によって診断することができる。

【０２５１】

一態様では、本開示は、対象においてＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、本明細書に記載の抗原結合タンパク質またはそれの断片を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２５２】

本明細書で使用される場合、「対象」、「患者」、または「個体」という用語は、ヒトまたは非ヒト動物を指す。「非ヒト動物」という用語には、それらに限定されないが、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウサギ、フェレット、マウス、ラットおよびモルモットのような齧歯類、鳥類種（例えば、ニワトリ）、両生類および爬虫類が含まれる。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウサギ、フェレットまたはげっ歯類である。ある特定の実施形態では、対象はカニクイザルである。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は小児である。ある特定の実施形態では、対象は青少年である。

【０２５３】

ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害は軟骨無形成症である。ある特定の実施形態では、軟骨無形成症は、ＦＧＦＲ３$^{Ｇ３８０Ｒ＋}$軟骨無形成症であり、

処置される対象が、そのＦＧＦＲ３遺伝子にＧ３８０Ｒ突然変異を、ホモ接合性またはヘテロ接合性のいずれかで、含有することを意味する。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、軟骨無形成症または軟骨無形成症のリスクを有すると診断された対象は、本明細書で開示の結合タンパク質で処置される。ある特定の実施形態では、上記処置によって、以下からなる群から選択される１つまたはそれ以上の効果がもたらされる：同じ発達段階のものである上記処置を受けていない対照の対象と比較して、骨長の伸長（例えば、大腿骨の長さおよび／または脛骨の長さ）、骨の直径の増大（例えば、大腿骨の直径）、成長板の体積の増大（例えば、大腿骨成長板の体積）、脊椎骨の長さの伸長、頭蓋骨の長さの伸長、骨の体積の増大、頭蓋骨の体積の増大、脊椎の異常の矯正（例：円背指数の上昇）、および改善された骨年齢（例：二次骨化中心のいっそうの発達）。

【０２５５】

したがって、対象において１つまたはそれ以上の骨の特徴を改善する方法も提供される。ある特定の実施形態では、方法は、本明細書で開示の結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、改善された骨の特徴は、以下からなる群から選択される：骨長（例えば、大腿骨の長さまたは脛骨の長さ）、骨の直径（例えば、大腿骨の直径）、成長板の体積、脊椎骨の長さ、頭蓋骨の長さ、骨の体積、頭蓋骨体積、円背指数、および改善された骨年齢。

【０２５６】

ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３媒介性疾患または障害はがんである。ある特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、黒色腫、尿路上皮がん、および子宮内膜がんからなる群から選択される。

【０２５７】

別の態様では、本開示は、対象において軟骨無形成症を処置するための方法であって、ＦＧＦＲ３エピトープに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、方法を提供する。

【０２５８】

別の態様では、本開示は、対象の骨成長板においてＦＧＦＲ３の活性および発現の一方または両方を阻害するための方法であって、ＦＧＦＲ３エピトープに対する結合特異性を備える抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合断片を、対象に投与することを含み、抗原結合タンパク質断片は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、方法を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＦＧＦＲ３抗体が使用される。

【０２５９】

治療的および予防的使用

本開示は、ＦＧＦＲ３エピトープに対する結合特異性を備えるその抗原結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片の治療的使用であって、抗原結合タンパク質断片は、上に開示の処置の方法に対応してＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ４の１つまたはそれ以上に結合しない、治療的使用を提供する。例を挙げると、本開示は、医薬で使用するための本明細書に記載の結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲ３活性阻害医薬として使用するための本明細書に記載の結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲ３媒介性障害を処置するのに使用するための、本明細書に記載の結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を提供する。そのような障害の例は、本明細書に与えられている。一部の実施形態では、本開示は、上で例示された、軟骨無形成症の１つまたはそれ以上の症状を予防するのに使用するための、本明細書に記載の結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を提供する。一部の実施形態では、本開示は、上で例示された、がんを予防するのに使用するための本明細書に記

載の結合タンパク質またはそれの抗原結合タンパク質断片を提供する。治療および予防に関連した処置、投与、対象ならびにその他のあらゆる態様の方法に関して、本明細書に記載の実施形態はまた、結合タンパク質のそういった使用に適用される。

【０２６０】

本明細書に記載される方法の他の適切な変更形態および適応形態は、本明細書に開示される実施形態の範囲から逸脱することなく、適切な均等物を使用して為しうることは、当業者であれば容易に明らかとなるであろう。ここに、ある特定の実施形態について詳細に説明してきたが、それらは以下の例を参照することによってより明確に理解されるであろう。これらの例は、例示のみを目的として含まれ、限定であることを意図するものではない。

【実施例１】

【０２６１】

抗ＦＧＦＲ３抗体の生成

免疫原の生成

抗ＦＧＦＲ３モノクローナル抗体を、完全長ヒトＦＧＦＲ３（図１を参照されたい、ＧｅｎＢａｎｋ　ＩＤ　ＮＰ＿０００１３３．１、ＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ）をコードするＤＮＡで形質転換された３００．１９　ｐｒｅ－Ｂリンパ芽球細胞（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）を使用して開発したが、このＤＮＡは、細胞表面（ＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}－３００．１９細胞）上で発現する突然変異Ｇ３８０Ｒ（配列番号１３３）を有した。ＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}オープンリーディングフレームを、ｐＸＬ－ＭＣＳベクターにサブクローニングし、３００．１９細胞（免疫原１）にトランスフェクトした。別々に、ヒトＦＧＦＲ３細胞外ドメイン（ＥＣＤ）タンパク質（免疫源２）をコードするＤＮＡをｐＴＴ５ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）にサブクローニングし、Ｅｘｐｉ２９３細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して調製した。

ＦＧＦＲ３細胞外ドメイン（ＥＣＤ）タンパク質（免疫原２）：

ＧＧＬＮＤＩＦＥＡＱＫＩＥＷＨＥＨＨＨＨＨＨＥＤＱＶＤＰＲＬＩＤＧＫＩＱＰＥＰＥ
ＳＬＧＴＥＱＲＶＶＧＲＡＡＥＶＰＧＰＥＰＧＱＱＥＱＬＶＦＧＳＧＤＡＶＥＬＳＣＰＰ
ＰＧＧＧＰＭＧＰＴＶＷＶＫＤＧＴＧＬＶＰＳＥＲＶＬＶＧＰＱＲＬＱＶＬＮＡＳＨＥＤ
ＳＧＡＹＳＣＲＱＲＬＴＱＲＶＬＣＨＦＳＶＲＶＴＤＡＰＳＳＧＤＤＥＤＧＥＤＥＡＥＤ
ＴＧＶＤＴＧＡＰＹＷＴＲＰＥＲＭＤＫＫＬＬＡＶＰＡＡＮＴＶＲＦＲＣＰＡＡＧＮＰＴ
ＰＳＩＳＷＬＫＮＧＲＥＦＲＧＥＨＲＩＧＧＩＫＬＲＨＱＱＷＳＬＶＭＥＳＶＶＰＳＤＲ
ＧＮＹＴＣＶＶＥＮＫＦＧＳＩＲＱＴＹＴＬＤＶＬＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮＱ
ＴＡＶＬＧＳＤＶＥＦＨＣＫＶＹＳＤＡＱＰＨＩＱＷＬＫＨＶＥＶＮＧＳＫＶＧＰＤＧＴ
ＰＹＶＴＶＬＫＴＡＧＡＮＴＴＤＫＥＬＥＶＬＳＬＨＮＶＴＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧＮ
ＳＩＧＦＳＨＨＳＡＷＬＶＶＬＰＡＥＥＥＬＶＥＡＤＥＡＧＳＡＳ（配列番号１４０）

【０２６２】

ＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}－３００．１９細胞でのＦＧＦＲ３発現をモニタリングし、比較抗体ＧＴ１８４．６．１を使用したＦＡＣＳ解析によって定量化したが、Ｙｉｎら（Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．１４（１０）：２２７０～８頁．２０１５）にさらに記載されている。抗ＦＧＦＲ１（ＭＡＢ７６５）、抗ＦＧＦＲ２（ＭＡＢ６８４３）、抗ＦＧＦＲ３（ＭＡＢ７６６）、および抗ＦＧＦＲ４（ＭＡＢ６８５２）の各抗体を陰性対照として使用した（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）。ＦＧＦＲ３ＥＣＤタンパク質を、下にさらに記載の抗体を用いた酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を使用して定量化した。

【０２６３】

ＦＧＦＲ３を発現する細胞を、熱不活化ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｈｙｃｌｏｎｅ）を補充したＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ）中、５％$ＣＯ_2$下、３７℃で維持した。上の培養培地を、５ｍＭ　ＥＤＴＡ補充のリン酸緩衝（Ｃａ－Ｍｇフリー）生理食塩水（ＣＭＦ－ＰＢＳ）で置換し、この緩衝剤中の細胞を回収することにより、注射用に細胞を調製した。回収した細胞を５００×ｇで５分間の遠心分離によりペレット化し、ペレットをＣＭＦ－ＰＢ

Ｓに再懸濁し前の場合と同様に遠心分離することにより１回洗浄し、計数し、ＣＭＦ－ＰＢＳ中に細胞ペレットを再懸濁することにより注射用に適当な体積（例えば０．２ｍｌ中５×１０^{6}個の細胞）に調整した。マウスを殺処分にする前に、ＦＧＦＲ３　ＥＣＤタンパク質を使用して、動物の抗体力価をブーストした。

【０２６４】

細胞については、Ｔ７５フラスコに１ｍｌ当たり約３～５×１０^{5}個の細胞を播種することにより、ＲＰＭＩ培地で維持し、選択抗生物質と共に概２４～４８時間増殖させて、ＦＧＦＲ３プラスミドを担持しない細胞を排除した。細胞上のＦＧＦＲ３の細胞表面発現を、免疫原として使用する前にＦＡＣＳ解析によって確認した。

【０２６５】

抗ＦＧＦＲ３抗体の生成　－　ハイブリドーマ戦略

Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）からの８週齢雌性ＦＧＦＲ３　ＫＯ（Ｃ５７ＢＬ／６$^{mFGFR3-}$）マウス６匹を、ＦＧＦＲ３トランスフェクト細胞（免疫原１）で免疫した。別途、野生型Ｂａｌｂ／ｃマウスを、上記のＦＧＦＲ３　ＥＣＤタンパク質（免疫原２）で免疫した。マウスの一群に、アジュバントなしＰＢＳに含まれるＦＧＦＲ３－発現細胞、ＦＧＦＲ３^{G380R}－３００．１９細胞を０日目に腹腔内プライミングし、１４、２８、４２、および５６日目に投与し、これに続いて、アジュバントなしＰＢＳに含まれるＦＧＦＲ３　ＥＣＤタンパク質を７７日目に腹腔内ブーストした。各注射を、ＰＢＳ２００μｌの体積中概５×１０^{6}個の細胞およびＰＢＳ１００μｌの体積中タンパク質５０μｇで投与した。免疫は２週間隔で実行し、ＩｇＧ力価を、ＦＧＦＲ３　ＥＣＤタンパク質を用いたＥＬＩＳＡによって評価して、免疫応答について評価した。

【０２６６】

脾臓を採取するためにマウスを殺処分し、ペトリ皿中、３７℃で予熱した無血清ＤＭＥＭ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）概１０ｍｌに入れた。鉗子を使用して脾細胞を嚢から掻き裂き、１５ｍｌコニカルチューブに移した。次いで、細胞を予熱した無血清ＩＭＤＭ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）で３回洗浄し、複数マウス由来の細胞をプールした。

【０２６７】

免疫された脾細胞向けの融合パートナー細胞、Ｆ０　Ｂリンパ芽球（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）を、ヒポキサンチン／アミノプテリン／チミジン（ＨＡＴ）感受性およびＩｇＧ非分泌性骨髄腫細胞系で樹立した。融合の前に、Ｆ０　Ｂリンパ芽球を１０％ＦＢＳ補充のＩＭＤＭ培地（３７℃、７％CO_2）で維持し、融合の当日に細胞が対数増殖期にあることを確保した。

【０２６８】

融合プロトコルについては、Ｌｅｒｎｅｒ（Ｙａｌｅ　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｍｅｄ、１９８１、５４（５）３８７～４０２頁）およびＧｅｆｔｅｒら（Ｓｏｍａｔｉｃ　Ｃｅｌｌ　Ｇｅｎｅｔ、１９７７、３（２）２３１～２３６頁）に由来する。融合前に、脾細胞および対数期骨髄腫細胞を無血清ＩＭＤＭで３回洗浄し、計数した。各融合について、１～１．５×１０^{8}個の脾細胞を２～３×１０^{7}個の骨髄腫細胞と５０ｍｌコニカルポリプロピレンチューブで混合し、細胞を無血清ＩＭＤＭで１回洗浄した。脾細胞と骨髄腫細胞との比は５：１であった。チューブを５００×ｇで１０分間遠心分離して細胞をペレット化した。上清を吸引した後、チューブの底を軽くたたいてペレットを穏やかに再懸濁させた。次いで、チューブを３７℃の水のビーカーに入れた。その後のすべての融合ステップを、３７℃の水のビーカーで実行した。

【０２６９】

次に、３７℃に予熱したポリエチレングリコール１５００（ＰＥＧ）（Ｒｏｃｈｅ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ、ＩＮ）１ｍｌを、チューブを穏やかに揺すりながら、約１分間にわたって細胞ペレットにゆっくりと添加した。細胞を、ＰＥＧ中で１分間インキュベートし、これに続いて、追加の無血清ＩＭＤＭ　１ｍｌを３０秒にわたってペレットに滴下添加し、次いで無血清ＩＭＤＭ９ｍｌをペレットに１

分間添加した。次いで、チューブを室温で５００×ｇで１０分遠心分離し、上清を吸引した。１０％ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、１×非必須アミノ酸（Ｇｉｂｃｏ）、１ｍＭピルビン酸ナトリウム（Ｇｉｂｃｏ）、１×ｐｅｎ－ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）および１×ＨＡＴ（Ｓｉｇｍａ）を補充した、濾過済み完全ハイブリドーマ産生培地ＩＭＤＭ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）２００ｍｌに、ペレットを再懸濁した。次いで、再懸濁細胞を、９６ウェル平底マイクロタイタープレート１０枚に、約２００μｌ／ウェルの体積で播種した。プレートを３７℃、７％CO_2にてのインキュベーターに維持した。

【０２７０】

天然ＦＧＦＲ３エピトープを認識する抗体を産生するハイブリドーマクローンを選択するように、一次ハイブリドーマスクリーニングを設計した。典型的には融合後１０～１４日目にクローンを増殖させているウェルからの上清を、ＦＧＦＲ３を安定して発現するチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（ＦＧＦＲ３－ＣＨＯ）と共にインキュベートした。抗体結合を、蛍光標識ヤギ抗マウス二次抗体を使用したＦＡＣＳによって検出した。標識上清サンプルがＦＡＣＳ解析でバックグラウンドと比べて１０倍を超える場合、クローンは陽性とした。選択陽性クローンを、２４ウェル平底プレートに移し、第２のスクリーニング向けに増やして選択を確認した。２４ウェルプレートの上清をｈＦＧＦＲ３^{G380R}－３００．１９細胞と共にインキュベートし、蛍光標識ヤギ抗マウス二次抗体によって検出した。４，０００超のハイブリドーマが生成され、これを上記のＦＡＣＳアッセイによってスクリーニングした。２５のクローンのみが、ＦＧＦＲ３に特異的と確認された。陽性クローンを、精製抗体産生、ＶＨおよびＶＬの遺伝子配列決定および凍結保存向けに増やした。

【０２７１】

抗ＦＧＦＲ３抗体の生成　－　ファージディスプレイ戦略

３つのｓｃＦｖファージライブラリおよび２つのｆａｂ断片ファージライブラリをスクリーニングし、別々の５つのスクリーニングキャンペーンを実行した。第１のキャンペーンでは、ｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ二量体に対してｓｃＦｖファージライブラリをスクリーニングした。２，７００のｓｃＦｖ抗体をスクリーニングしたが、１３の抗体のみが潜在的な候補として特定された。第２のキャンペーンでは、ｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ二量体に対してｆａｂライブラリおよびｓｃＦｖライブラリをスクリーニングした。１，９４０の抗体をスクリーニングしたが、１３の抗体のみが潜在的な候補として特定された。第３のおよび第４のキャンペーンでは、ｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ二量体、ｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ　ｈｉｓタグ付き単量体、およびｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ発現細胞に対してｆａｂライブラリおよびｓｃＦｖライブラリをスクリーニングした。９，７７０の抗体をスクリーニングしたが、３６の抗体のみが潜在的な候補として特定された。第５のキャンペーンでは、ｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ単量体およびマウスＦＧＦＲ３（ｍＦＧＦＲ３）アイソフォームＩＩＩｃ単量体、ならびにｈＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ発現細胞およびｍＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩｃ発現細胞に対してｆａｂライブラリをスクリーニングした。２，９９０の抗体をスクリーニングしたが、５７の抗体のみが潜在的な候補として特定された。５回のスクリーニングキャンペーンの間に、１７，４００の抗体をスクリーニングした。これらスクリーニングされた抗体のうち、４８のみがヒト、マウス、およびｃｙｎｏの間で交差反応性であることが見いだされ、１５のみがＦＧＦＲ３リガンド結合を遮断することが見いだされた。

【０２７２】

ＦＧＦＲファミリーメンバータンパク質（ヒトＦＧＦＲ１α　ＩＩＩｂ、ＦＧＦＲ１α　ＩＩＩｃ、ＦＧＦＲ１β　ＩＩＩｂ、ＦＧＦＲ１β　ＩＩＩｃ、ＦＧＦＲ２α　ＩＩＩｃ、ＦＧＦＲ２β　ＩＩＩｂ、ＦＧＦＲ３　ＩＩＩｂ、ＦＧＦＲ３　ＩＩＩｃ、ＦＧＦＲ４；マウスＦＧＦＲ３；およびカニクイザルＦＧＦＲ３組換えタンパク質）を、ＥＬＩＳＡによるＦＧＦＲ３特異的クローンの特定用に、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）から購入した。以下のタンパク質をコードするｃＤＮＡはすべてｐＴＴ

５ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）にすべてサブクローニングした：ＦＧＦＲ３の部分ＥＣＤタンパク質およびキメラＥＣＤタンパク質；ヒトＦＧＦＲ３のヒトＤ２Ｄ３（ｈＤ２Ｄ３）およびＤ３（ｈＤ３）；マウスＦＧＦＲ３のマウスＤ２Ｄ３（ｍＤ２Ｄ３）およびＤ３（ｍＤ３）；カニクイザルＦＧＦＲ３のカニクイザルＤ２Ｄ３（ｃｙＤ２Ｄ３）およびＤ３（ｃｙＤ３）；ならびにｈＤ１－ｃｙＤ２Ｄ３およびｈＤ１－ｍＤ２Ｄ３の組換えタンパク質。タンパク質を、Ｅｘｐｉ２９３細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）でＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用した一過性トランスフェクションにより調製した。選択されたクローンからの上清を、組換えＦＧＦＲタンパク質でコーティングした９６ウェルプレートでインキュベートし、ヤギ抗マウスＩｇＧホースラディッシュペルオキシダーゼ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ、ＰＡ）で、これに続いて化学発光検出で、検出した。

【０２７３】

抗ＦＧＦＲ３抗体の細胞ベース結合アッセイ

細胞ベース結合アッセイを使用して、上で生成した抗ＦＧＦＲ３抗体を特徴付けた。完全長のヒト、マウス、およびカニクイザルのＦＧＦＲ３ｃＤＮＡをさまざまなｐｃＤＮＡ３．１（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）ベクターにサブクローニングし、３００．１９細胞（ＡＴＣＣ）にトランスフェクトした。ＦＧＦＲ３　ＩｇドメインＤ２Ｄ３のｃＤＮＡをｐｃＤＮＡ　３．１にサブクローニングし、ＣＨＯ（Ｄ２Ｄ３－ＣＨＯ）（ＡＴＣＣ）細胞にトランスフェクトした。完全長のヒトＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}、マウスＦＧＦＲ３、およびカニクイザルＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}ｃＤＮＡも、さまざまなｐｃＤＮＡ　３．１ベクターにサブクローニングした。リポフェクタミン２０００キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用した、ヒトＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}、マウスＦＧＦＲ３、およびカニクイザルＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}ｃＤＮＡプラスミドの各構築物の、ＣＨＯ細胞（ｈＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}－ＣＨＯおよびｃｙＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}－ＣＨＯ）およびヒト胎児腎臓（ＨＥＫ、ｍＦＧＦＲ３－ＨＥＫ）（ＡＴＣＣ）細胞へのトランスフェクションによって、ＦＧＦＲ３を発現する安定細胞株を作出した。細胞株を、ＣＨＯ細胞の場合は１０％ＦＢＳを補充したＦ－１２Ｋ培地で、ＨＥＫ細胞の場合は１０％ＦＢＳを補充したＤＭＥＭで、一晩維持し、次いで、ジェネティシン（０．５ｍｌ／ｍｌ）の存在下で１０～１４日間培養した。分離単一コロニーを選び取り、十分なクローン細胞が増えるまで別々のウェルで増殖させた。ＧＴ１８４．６．１を使用したＦＡＣＳアッセイによって、ジェネティシンに耐性であると共にＦＧＦＲ３タンパク質のコピーを高度に発現する、安定なクローンを特定した。

【０２７４】

ＣＨＯ細胞およびＨＥＫ細胞上で発現された野生型ＦＧＦＲ３、突然変異型ＦＧＦＲ３、およびＤ２Ｄ３　ＦＧＦＲ３に結合する細胞ベースの抗体を、ＦＡＣＳ解析によってアクセスした。１％ウシ血清アルブミンのＰＢＳ（ＢＰＢＳ）中で抗ＦＧＦＲ３抗体と共に、細胞をインキュベートした。３回洗浄した後、細胞を蛍光コンジュゲート二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と共にインキュベートした。

【０２７５】

結果は、いくつかの抗体が細胞上に発現されたＦＧＦＲ３に特異的に結合することを指示した。例えば、クローンであるＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４を、マウスおよびヒトのアイソタイプ対照を陰性対照としておよびＧＴ１８４．６．１を陽性対照として、野生型ＦＧＦＲ３、突然変異型ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ３のＥＣＤドメインを発現するようにトランスフェクトされた、ＣＨＯ、ＨＥＫ、および３００．１９の各細胞への結合について試験した。すべての抗体が、同様の結合プロファイルと力価キネティクスを持って、上記のように細胞に結合した。陰性対照抗体は、バックグラウンド反応性のみを呈した。抗ＦＧＦＲ３抗体のマウス初代肋軟骨細胞への結合も、ＦＡＣＳ解析によって観察された。

【０２７６】

陽性対照としてＧＴ１８４．６．１を使用して、抗体であるＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４の結合特異性についても試験した。ｈＦＧＦ

Ｒ２とｈＦＧＦＲ３の両方に結合したＧＴ１８４．６．１とは異なり、ＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４は、ｈＦＧＦＲ３にのみ結合し、高度のＦＧＦＲ３特異性を指示した。

【０２７７】

Ｂｉａｃｏｒｅ親和性解析

ヒトおよびマウス由来のＦＧＦＲ３のＮ末端ＥＣＤタンパク質を、末端アビジンタグと共に作製し、フォワード形式のＢｉａｃｏｒｅアッセイで使用したが、この場合、タンパク質をＢｉａｃｏｒｅチップ上に固定化し、次いで、チップ上のタンパク質との抗体相互作用のキネティクスを決定した。タンパク質を、概１０，０００応答単位（ＲＵ）向けにＢｉａｃｏｒｅチップに固定した。次いで、製造業者の推奨（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に従って、動態測定に向けて抗体をチップに曝露した。センサーグラムを１：１結合モデルに適合させ、Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）による二重参照減算を使用して解析した。試験抗体の親和性を表２に示す。

【０２７８】

【表４】

表 2.抗 FGFR3 抗体の結合特異性および親和性

FGFR3 抗体	選択性				反応性			
	FGFR1	FGRF2	FGFR3	FGFR4	hFGFR3IIIc	hFGFR3IIIb	mFGFR3	cynoFGFR3
KC18	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
KE35	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
KE42	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
KE58	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
KE63	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
KE94	-	-	+	-	+++	+++	+++	+++
対照mAb: GT184	-	+	+	-	++	++	+++	+++

FGFR3 抗体	親和性(hFGFR3)			親和性(mFGFR3)		
	Ka ($M^{-1}s^{-1}$)	Kd (s^{-1})	KD (nM)	Ka	Kd	KD (nM)
KC18	7.92E+05	3.47E-04	1.4	1.74E+05	1.10E-03	6.30
KE35	4.14E+05	1.20E-03	2.89	5.71E+5	1.08E-03	1.89
KE42	4.60E+05	5.67E-04	1.23	7.39E+5	6.00E-04	0.81
KE58	1.15E+06	1.43E-03	1.2	1.67E+05	9.18E-04	5.50
KE63	8.87E+05	7.45E-04	0.8	4.36E+05	2.91E-03	6.70
KE94	9.40E+05	5.95E-04	0.6	7.05E+05	1.48E-03	2.10
対照mAb: GT184	4.23E+05	1.20E-03	2.8	4.15E+05	1.52E-03	3.7

【０２７９】

抗ＦＧＦＲ３モノクローナル抗体の配列解析

配列解析の前に、ＩｓｏＳｔｒｉｐ　Ｍｏｕｓｅ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂ

ｏｄｙ　Ｉｓｏｔｙｐｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｒｏｃｈｅ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ、ＩＮ）を使用して、各クローンのアイソタイプを決定した。クローンの重鎖（ＶＨ）および軽鎖（ＶＬ）の可変領域について、製造業者の取扱説明書に従って５’ＲＡＣＥ（ｃＤＮＡ端の迅速増幅）キット（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ、Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ）を使用して、配列決定した。製造業者の取扱説明書（Ｑｉａｇｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ、ＭＤ）に従ってＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉｐｒｅｐキットを使用して、各ハイブリドーマクローンから総ＲＮＡを抽出した。５’ＲＡＣＥキット（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を使用したポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により、５’末端含有の完全長の第一鎖ｃＤＮＡを生成した。ＶＨ遺伝子およびＶＬ遺伝子を、プライマー、５’プライマー（５’ＲＡＣＥキット、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）、ならびにＩｇＧアイソタイプ特異的重鎖の３’プライマーおよびカッパ軽鎖の３’プライマーを用いて、ＴＡクローニングキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）によって増幅した。

【０２８０】

ＩｇＧ１　３’プライマー：５’－　ＴＡＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＡＣＡＡＣＣＡＣＡ－３’（配列番号１）

ＩｇＧ２ｂ　３’プライマー：５’－　ＧＴＴＡＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＡＴＴＴＧＴＧＡＣＡＣＴＣＣ　－　３’（配列番号２）

ＩｇＧ２ｃ　３’プライマー：５’－　ＧＴＴＡＧＧＴＧＣＴＧＧＧＣＡＴＴＴＧＣＡＴＧＧＡＧＧＡＣＡＧＧＧ　－　３’（配列番号３）

ＩｇＧ３　３’プライマー：５’－　ＧＴＴＴＧＧＴＧＧＧＣＡＴＧＡＡＧＡＡＣＣＣＧＧＧ　－　３’（配列番号４）

カッパ軽鎖３’プライマー：５’　－　ＣＴＣＡＴＴＣＣＴＧＴＴＧＡＡＧＣＴＣＴＴＧＡＣ　－　３’（配列番号５）

【０２８１】

増幅ｃＤＮＡをｐＣＲ２．１ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）にクローニングし、製造業者の取扱説明書に従ってＴＯＰＯ－ＴＡクローニングキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して形質転換した。プラスミドをＬＢ培養物２ｍｌから分離し、単一コロニーから接種し、ＱＩＡｐｒｅｐスピンミニプレップキット（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して一晩増殖させ、ＴＯＰＯ－ＴＡクローニングキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に備えられたＭ１３　ＦｏｒｗａｒｄプライマーおよびＭ１３　Ｒｅｖｅｒｓｅプライマーを使用して、配列決定した。ＶＨおよびＶＬの遺伝子配列を、ＩＭＧＴ　Ｖ－Ｑｕｅｓｔ　Ｗｅｂサーバーを使用して解析して、可変領域配列を特定および確認した。各抗体のＶＨ配列およびＶＬ配列を下に表３に提供する：

【０２８２】

【表５】

表 3.抗体の VH アミノ酸配列および VL アミノ酸配列

抗体 ID	配列
KC18 VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDP ETGGTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPY AMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 6)
KC18 VL	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYRTFGG GTKLEIK (配列番号 7)
KE35 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYI NPNNGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYD GAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 8)
KE35 VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKFIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTL QPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLWTFGGGTKLEIK (配列番号 9)
KE42 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYI NPNNGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDY DGSMDFWGQGTSVTVSS (配列番号 10)
KE42 VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKFIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTL QPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYFCLQYDNLLWTFGGGTKLEIK (配列番号 11)
KE58 VH	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDIN PNNGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDG FDYWGQGTTLTVSS (配列番号 12)
KE58 VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTGVAWYQQKPGQSPQLLIYWAS TRHTGVPDRFTGSGSGTDYILTIRSVQAEDLALYYCQQHYSTPLTFGAGTKLEL K (配列番号 13)
KE63 VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDP ETGGTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQ TMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 14)
KE63 VL	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGG TKLEMK (配列番号 15)
KE94 VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDP ETGGTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSR TMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 16)
KE94 VL	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFSLSISSVQTEDLAVYYCHQYLSSYTFGGG TRLEMK (配列番号 17)

【０２８３】

上述のＶＨ配列およびＶＬ配列のＣＤＲ領域を下に表４に提供する：

【０２８４】

【表６】

表4.抗体の重鎖CDR領域および軽鎖のCDR領域

重鎖			
VH鎖ID	**HCDR1-IMGT**	**HCDR2-IMGT**	**HCDR3-IMGT**
KC18_VH	GDTFTDFE (配列番号70)	IDPETGGT (配列番号71)	TRTYDGYPYAMDY (配列番号72)
KE35_VH	GYTFTDYN (配列番号76)	INPNNGGT (配列番号77)	ARERDYDGAMDY (配列番号78)
KE42_VH	GYTFTDYN (配列番号82)	INPNNGGT (配列番号83)	ARERDYDGSMDF (配列番号84)
KE58_VH	GYTVTDYY (配列番号88)	INPNNGVT (配列番号89)	AREEDFDGFDY (配列番号90)
KE63_VH	GSTFSDFE (配列番号94)	IDPETGGT (配列番号95)	TRNYDGYSQTMDY (配列番号96)
KE94_VH	GSTFTDFE (配列番号100)	IDPETGGT (配列番号101)	TRNYDGYSRTMDY (配列番号102)

軽鎖			
VL鎖ID	**LCDR1-IMGT**	**LCDR2-IMGT**	**LCDR3-IMGT**
KC18_VL	QSLLYSNNQKNY (配列番号73)	WAS (配列番号74)	QQYYSYRT (配列番号75)
KE35_VL	QDINKF (配列番号79)	YTS (配列番号80)	LQYDNLLWT (配列番号81)
KE42_VL	QDINKF (配列番号85)	YTS (配列番号86)	LQYDNLLWT (配列番号87)
KE58_VL	QDVSTG (配列番号91)	WAS (配列番号92)	QQHYSTPLT (配列番号93)
KE63_VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号97)	WAS (配列番号98)	HQYLSSYT (配列番号99)
KE94_VL	QSVLYSSNQKNY (配列番号103)	WAS (配列番号104)	HQYLSSYT (配列番号105)

【０２８５】

抗ＦＧＦＲ３抗体によるＦＧＦ１リガンド結合の阻害

分離された抗体がＦＧＦ１リガンドとＦＧＦＲ３との間の結合を阻害することができるか試験するために、ＦＧＦ１リガンド遮断アッセイを実行した。ＦＧＦＲ１リガンド遮断アッセイの場合、ヒトＦＧＦ１リガンド（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を添加する前に、ヒトＦＧＦＲ３細胞、ＦＧＦＲ３－３００．１９およびＦＧＦＲ３^{Ｇ３８０Ｒ}－３００．１９を、抗ＦＧＦＲ３抗体およびアイソタイプ対照の種々の濃度と共にプレインキュベートした。細胞上で発現したＦＧＦＲ３へのｈＦＧＦ１の結合を、ビオチン化抗ＦＧＦ１抗体を使用したＦＡＣＳアッセイ、これに続くストレプトアビジン蛍光二次抗体とのインキュベーションによって決定した。ＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４を含めて、ＥＣドメインに結合する抗ＦＧＦＲ３抗体はすべて、これらの細胞上でのＦＧＦ１のＦＧＦＲ３への結合を遮断した。

【０２８６】

ヒトおよびマウスのＦＧＦ１リガンドを使用したＥＬＩＳＡベースの遮断アッセイを実行した。９６ウェルプレートの各ウェルをヒトまたはマウスのＦＧＦＲ３タンパク質のいずれかでコーティングして、抗ｈＦＧＦＲ３抗体および／またはＦＧＦ１リガンドの両方／いずれかを捕捉し、次いで、種々の濃度の抗ＦＧＦＲ３抗体およびアイソタイプ対照と共にインキュベートし、その後、ヒトＦＧＦ１リガンドを添加した。ＦＧＦ１リガンドの

結合を、定量化可能な化学発光反応を誘導する基質の添加によって決定した。抗ＦＧＦＲ３抗体によるヒトＦＧＦＲ３タンパク質およびマウスＦＧＦＲ３タンパク質へのＦＧＦ１結合の阻害を、それぞれ、ＥＬＩＳＡによって検出した。

【０２８７】

抗ＦＧＦＲ３抗体のエピトープビニング

Ｂｉａｃｏｒｅ Ｔ１００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、ＮＪ）を使用して、抗ＦＧＦＲ３抗体をＢｉａｃｏｒｅ ＣＭ５チップ上に固定化し、ＦＧＦＲ３のＥＣＤタンパク質を注入した。固定化抗ＦＧＦＲ３抗体（Ａｂ１）によって捕捉されたＦＧＦＲ３タンパク質に結合した第２の抗ＦＧＦＲ３抗体（Ａｂ２）の競合を決定した。抗ＦＧＦＲ３抗体を、概１００応答単位（ＲＵ）向けでＢｉａｃｏｒｅチップ上に固定した。フローセル１は、各チップの参照減算用にブランクのままとした。ＨＢＳ－ＥＰ＋ランニングバッファで調製したＥＣＤ ＦＧＦＲ３タンパク質およびマウス抗ＦＧＦＲ３抗体（Ａｂ２）を、それぞれ、流速５０μｌ／分で３分間および５分間注入した。Ａｂ１表面を、１０ｍＭグリシン－ＨＣｌ（ｐＨ２．０）を５０μｌ／分で１分間使用して、サイクルとサイクルの間で再生した。センサーグラムを１：１結合モデルに適合させ、ＢｉａＥｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）による二重参照減算を使用して解析した。抗ＦＧＦＲ３抗体であるＫＣ１８、ＫＥ３５、ＫＥ４２、ＫＥ５８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４は、Ｄ２ドメイン周辺のＦＧＦＲ３上の同じ領域に対して競合することが決定された。

【０２８８】

水素重水素交換（ＨＤＸ）質量分析法も使用して、ＦＧＦＲ３上のアミド水素重水素交換を測定することにより、これらの抗体についてＦＧＦＲ３上のエピトープを決定した。ＨＤＸ質量分析法では、アミド水素重水素交換を経時的に測定し、プロテアーゼ消化を用いて０℃およびｐＨ２．５でクエンチした。手短に、抗体の約９０％が室温で抗原に結合するように、試験する抗体と抗原を混合した。重水素交換を、中性ｐＨにてのD_2Oへの１０倍希釈で実行した。次いで、反応混合物を約０～１℃で１分間保持してジスルフィド結合を還元することによりクエンチングを実行した。プロテアーゼ消化を、プロテアーゼＸＩＩＩおよびペプシンで実行した。ＨＤＸ質量分析法については、Ｐｒａｄｚｉｎｓｋａら（Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ．４８：２８０９～２８２０頁．２０１６）にさらに詳細に記載されてある。ＨＤＸアッセイで使用されるＦＧＦＲ３配列を下に記述しており、これは、Ｄ２Ｄ３領域に相当し、そしてＦＧＦＲ３アイソフォームＩＩＩＣのＤ１４３～Ｅ３６５に相当する：

ＤＴＧＶＤＴＧＡＰＹＷＴＲＰＥＲＭＤＫＫＬＬＡＶＰＡＡＮＴＶＲＦＲＣＰＡＡＧＮＰＴＰＳＩＳＷＬＫＮＧＲＥＦＲＧＥＨＲＩＧＧＩＫＬＲＨＱＱＷＳＬＶＭＥＳＶＶＰＳＤＲＧＮＹＴＣＶＶＥＮＫＦＧＳＩＲＱＴＹＴＬＤＶＬＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮＱＴＡＶＬＧＳＤＶＥＦＨＣＫＶＹＳＤＡＱＰＨＩＱＷＬＫＨＶＥＶＮＧＳＫＶＧＰＤＧＴＰＹＶＴＶＬＫＴＡＧＡＮＴＴＤＫＥＬＥＶＬＳＬＨＮＶＴＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧＮＳＩＧＦＳＨＨＳＡＷＬＶＶＬＰＡＥＥＥＬＶＥ（配列番号１３４）

【０２８９】

結果（図２）が指示したところは、ＫＥ３５およびＫＥ５８がＤ２領域（Ｄ１４３～Ｌ１６３）のＮ末端に結合すること；ＫＥ４２がＤ２領域（Ｄ１４３～Ｎ１７０）のＮ末端に結合すること；一方、ＫＣ１８、ＫＥ９４、およびＫＥ６３は、Ｄ２領域のＮ末端および中央（Ｄ１４３～Ｄ１６０およびＧ１９７～Ｌ２１３）に結合すること、である。

【０２９０】

内部移行アッセイ

抗ＦＧＦＲ３抗体の内部移行についてＫＭＳ－１１細胞（ＪＣＲＢ細胞バンク、日本）で評価した。ＫＭＳ－１１細胞を各抗体と共に最終濃度２μｇ／ｍｌで３０分、１、２、５、および２４時間インキュベートし、次いで４℃に置き、その後に、細胞をＰＢＳ（Ca^{2+}およびMg^{2+}）で洗浄した。サンプルのサブセットをグリシン－ＨＣｌ緩衝剤（ｐＨ４）で洗浄し、４％パラホルムアルデヒド（Ｓｉｇｍａ）で固定した。サンプルの別

のサブセットを、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（Ｓｉｇｍａ）で透過処理した。色素および蛍光コンジュゲート二次抗体含有の、免疫蛍光染色緩衝剤による細胞を、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｏｐｅｒａハイスループット自動顕微鏡により画像化し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像管理システム（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、Ｈｏｐｋｉｎｔｏｎ、ＭＡ）を使用して解析した。グリシン－ＨＣｌおよびＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００で処理したＫＭＳ－１１細胞において、抗ＦＧＦＲ３抗体の内部移行が観察された。各抗体の細胞表面染色が、グリシン－ＨＣｌおよびＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００の処理なしのサブセットで検出された（図３）。次いで、内部移行抗体（＋ｐＨ３／＋ＴＸ１００）と総抗体（－ｐＨ３／＋ＴＸ１００）との蛍光シグナルの比により、さまざまな抗体の内部移行の程度の比較が可能である（図４）。結果が指示するところは、抗ＦＧＦＲ３抗体はＫＭＳ－１１細胞に効果的に内部移行したことである。

【０２９１】

ＦＧＦＲ３の二量体化のアッセイ

抗ＦＧＦＲ３抗体によるＦＧＦＲ３二量体化の阻害について、化学発光アッセイによって評価した。β－ガラクトシダーゼ－プロリンク（ＰＫ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＰＫ）およびβ－ガラクトシダーゼ－酵素アクセプター（ＥＡ）とＦＧＦＲ３（ＦＧＦＲ３－ＥＡ）の融合タンパク質を共発現するＵ２ＯＳ細胞を、ＤｉｓｃｏｖｅＲｘ（Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ）によって開発した。β－ガラクトシダーゼは不活性型で存在するが、二量体化が起こると、プロリンクと酵素アクセプターは一緒になり、ここで活性化されたβ－ガラクトシダーゼによって切断される。細胞を種々の濃度で抗ＦＧＦＲ３抗体と共にプレインキュベートし、これの後に、ＦＧＦ１８リガンドを添加してＦＧＦＲ３タンパク質の二量体化を誘導し、次いで３７℃で一晩インキュベートした。基質を細胞に添加し、化学発光シグナルをＥｎＶｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）によって測定した。抗ＦＧＦＲ３抗体によるＦＧＦＲ３二量体化の遮断が観察された（図５Ａ～図５Ｃ）。

【０２９２】

ヒト化

ＫＣ１８、ＫＥ６３およびＫＥ９４の各クローンのヒト化バリアントを、以下のように生成した：１）ＦＧＦＲ３と複合したこれらの抗体のＦｖ領域の構造モデルを、ＫＣ１８とのそれらの高度の配列類似性を考慮したテンプレートとしてＫＣ１８－ＦＧＦＲ３複合体構造を使用して、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　ＧｒｏｕｐからのＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ　（ＭＯＥ）によって生成した。（図６）；２）ＶＨおよびＶＬ配列をヒト生殖系列配列に対して検索し、最も類似したヒト生殖系列Ｆｖ配列およびＪ領域を特定した。次いで、ＫＣ１８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４からのＣＤＲを、最も密接したヒト生殖系列遺伝子のフレームワークに移植した；３）抗体のＦＧＦＲ３結合特性にとって重要である可能性が高いアミノ酸を特定するために解析を実行した。選択されたベルニエ領域残基および主要な接触残基を、構造モデル内での検査後にマウス残基に復帰突然変異した；４）潜在的な障害部位を取り除いた。

【０２９３】

ＫＣ１８＿Ｈｒｗ１－３および＿ＨＶ１．６９ｒｗ２－４の重鎖、ならびにＫＣ１８＿Ｌｒｗ１－３の軽鎖を、上記の方法により設計した。復帰突然変異を導入し、突然変異を安定化すると共に他の望ましくないモチーフを排除するためのさらなる解析、ＫＣ１８バリアントの追加の重鎖および軽鎖が特定された、それぞれ、ＫＣ１８＿ＶＨ１、ＶＨ１ｂ－ｃ、ＶＨ２－３、ＶＨ３ｂ－ｃおよびＶＨ４、ならびにＫＣ１８＿ＶＬ１、ＶＬ１ｂ－ｄ、ＶＬ２、ＶＬ３、ＶＬ３ｂ、ＶＬ４、ＶＬ５およびＶＬ６である。重鎖ＫＥ６３　ＶＨ１～６および軽鎖ＫＥ６３＿ＶＬ１～４を設計した。復帰変異を導入し、突然変異を安定化すると共に他の望ましくないモチーフを排除するように、最初のＫＥ６３（ＫＥ６３＿ＶＨ１およびＫＥ６３＿ＶＬ１）ヒト化構築物を設計し、次いで、重鎖および軽鎖へのさらなる改変を設計した（ＫＥ６３＿ＶＨ２－６およびＫＥ６３＿ＶＬ２－４）。類似の方法を使用して、ＫＥ９４ヒト化構築物ＫＥ９４＿ＶＨ１－６も設計した。とりわけ、ＫＥ６３およびＫＥ９４は同一セットのＶＬ設計、すなわちここではＫＥ６３＿ＶＬｌ～４

を共有する。表５、６、および７に、ヒトおよびマウスの生殖系列同一性パーセンテージを含めて、それぞれ、ＫＣ１８、ＫＥ６３およびＫＥ９４の重鎖バリアントと軽鎖バリアントを対形成するのに使用される戦略を指示する。

【０２９４】

【表７】

表 5.設計された KC18 バリアントのヒトおよびマウスの生殖系列同一性パーセンテージ

KC18			Lrw1	Lrw2	Lrw3	VL1	VL1d	VL1c
	ヒト		93.07%	96.04%	95.05%	95.05%	93.07%	94.06%
	マウス		88.12%	87.13%	86.14%	88.12%	88.12%	89.11%
Hrw1	83.67%	74.49%	KC18_Hu1	KC18_Hu7	KC18_Hu13			
Hrw2	84.73%	75.51%	KC18_Hu2	KC18_Hu8	KC18_Hu14			
Hrw3	84.69%	75.51%	KC18_Hu3	KC18_Hu9	KC18_Hu15			
HV1.69rw2	83.67%	72.45%	KC18_Hu4	KC18_Hu10	KC18_Hu16			
HV1.69rw3	83.67%	72.45%	KC18_Hu5	KC18_Hu11	KC18_Hu17			
HV1.69rw4	83.67%	72.45%	KC18_Hu6	KC18_Hu12	KC18_Hu18			
VH1	80.61%	75.51%				KC18_Hu19		KC18_Hu23
VH1b	84.69%	73.47%						
VH1c	82.65%	73.47%					KC18_Hu38	
VH2	77.55%	78.57%						
VH3	84.69%	73.47%				KC18_Hu20		KC18_Hu24
VH3b	85.71%	74.49%						
VH3c	84.69%	74.49%					KC18_Hu39	
VH4	78.57%	79.59%						

KC18			VL1b	VL2	VL3	VL3b	VL4	VL5	VL6
	ヒト		94.06%	90.10%	86.14%	85.15%	81.19%	81.19%	81.19%
	マウス		87.13%	91.09%	79.21%	80.20%	86.14%	81.19%	85.15%
Hrw1	83.67%	74.49%							
Hrw2	84.73%	75.51%							
Hrw3	84.69%	75.51%							
HV1.69rw2	83.67%	72.45%							
HV1.69rw3	83.67%	72.45%							
HV1.69rw4	83.67%	72.45%							
VH1	80.61%	75.51%			KC18_Hu29				
VH1b	84.69%	73.47%	KC18_Hu40			KC18_Hu31		KC18_Hu35	
VH1c	82.65%	73.47%							
VH2	77.55%	78.57%		KC18_Hu27			KC18_Hu33		KC18_Hu37
VH3	84.69%	73.47%			KC18_Hu30				
VH3b	85.71%	74.49%	KC18_Hu41			KC18_Hu32			
VH3c	84.69%	74.49%							
VH4	78.57%	79.59%		KC18_Hu28			KC18_Hu34		

【０２９５】

【表８】

表6.設計されたKE63バリアントのヒトおよびマウスの生殖系列同一性パーセンテージ

KE63			KE63_VL1	KE63_VL2	KE63_VL3	KE63_VL4
	ヒト		93.07%	93.07%	91.09%	91.09%
	マウス		90.00%	89.00%	87.00%	87.00%
KE63_VH1	83.67%	74.49%	KE63_Hu1	KE63_Hu2	KE63_Hu3	KE63_Hu4
KE63_VH2	86.73%	73.47%	KE63_Hu5	KE63_Hu6	KE63_Hu7	KE63_Hu8
KE63_VH3	85.71%	74.49%	KE63_Hu9	KE63_Hu10	KE63_Hu11	KE63_Hu12
KE63_VH4	86.73%	73.47%	KE63_Hu13	KE63_Hu14	KE63_Hu15	KE63_Hu16
KE63_VH5	82.65%	73.47%	KE63_Hu17	KE63_Hu18	KE63_Hu19	KE63_Hu20
KE63_VH6	81.63%	72.45%	KE63_Hu21	KE63_Hu22	KE63_Hu23	KE63_Hu24

【０２９６】

【表９】

表7.設計されたKE94バリアントのヒトおよびマウスの生殖系列同一性パーセンテージ

KE94			KE94_VL1	KE94_VL2	KE94_VL3	KE94_VL4
	ヒト		93.07%	93.07%	91.09%	91.09%
	マウス		90.00%	89.00%	87.00%	87.00%
KE94_VH1	82.65%	77.55%	KE94_Hu1	KE94_Hu2	KE94_Hu3	KE94_Hu4
KE94_VH2	85.71%	76.53%	KE94_Hu5	KE94_Hu6	KE94_Hu7	KE94_Hu8
KE94_VH3	84.69%	77.55%	KE94_Hu9	KE94_Hu10	KE94_Hu11	KE94_Hu12
KE94_VH4	83.67%	78.57%	KE94_Hu13	KE94_Hu14	KE94_Hu15	KE94_Hu16
KE94_VH5	82.65%	77.55%	KE94_Hu17	KE94_Hu18	KE94_Hu19	KE94_Hu20
KE94_VH6	81.63%	76.53%	KE94_Hu21	KE94_Hu22	KE94_Hu23	KE94_Hu24

【０２９７】

ＫＣ１８、ＫＥ６４およびＫＥ９４のヒト化バリアントのアミノ酸配列、定常領域なし、を下の表８に図示する。ＫＣ１８、ＫＥ６４およびＫＥ９４のヒト化バリアントの核酸配列、定常領域なし、を下の表９に図示する。重定常領域および軽定常領域を、それぞれ、配列番号５４および配列番号５５に指示する。

【０２９８】

【表１０－１】

表 8. KC18、KE64 および KE94 のヒト化バリアントのアミノ酸配列

抗体 ID	配列
KC18 Hu18 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VDPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTY DGYPYAFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 18)
KC18 Hu18 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKVEIK (配列番号 19)
KE63 Hu01 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSDFEIHWVRQAPGQGLEWIGGI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSQTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 20)
KE63 Hu02 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSDFEIHWVRQAPGQGLEWIGGI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSQTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 21)
KE63 Hu03 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSDFEIHWVRQAPGQGLEWIGGI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSQTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 22)
KE63 Hu04 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSDFEIHWVRQAPGQGLEWIGGI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSQTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 23)
KE63 Hu01 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSSYTF GQGTKLEIK (配列番号 24)
KE63 Hu02 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTF GQGTKLEIK (配列番号 25)
KE63 Hu03 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYYASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTFG QGTKLEIK (配列番号 26)
KE63 Hu04 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYFASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTFG QGTKLEIK (配列番号 27)
KE94 Hu01 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTDFEIHWVRQAPGQGLEWIGAI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSRTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 28)
KE94 Hu02 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTDFEIHWVRQAPGQGLEWIGAI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSRTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 29)
KE94 Hu03 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTDFEIHWVRQAPGQGLEWIGAI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSRTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 30)
KE94 Hu04 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTDFEIHWVRQAPGQGLEWIGAI DPETGGTAYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRNYDG YSRTFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 31)
KE94 Hu01 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSSYTF GQGTKLEIK (配列番号 32)
KE94 Hu02 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTF GQGTKLEIK (配列番号 33)
KE94 Hu03 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYYASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTFG QGTKLEIK (配列番号 34)

【表１０－２】

KE94 Hu04 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYFASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSPYTFG QGTKLEIK (配列番号 35)
IgG1 定常重	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 54)
IgG1 定常軽	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (配列番号 55)
KC18Hrw1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTDFEIHWVRQAPGQGLEWIGD IDPETGSTSYAQKFQGRATLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYD GYPYAMDYWGQGTLVTVSS (配列番号 106)
KC18Hrw2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWIGD IDPETGSTSYAQKFQGRATLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYD GYPYAMDYWGQGTLVTVSS (配列番号 107)
KC18Hrw3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWIGD IDPETGSTSYAQKFQGRATLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYD GYPYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 108)
KC18HV1-69rw2	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VDPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTY DGYPYAMDYWGQGTLVTVSS (配列番号 109)
KC18HV1-69rw3	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VDPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTY EGYPYAMDYWGQGTLVTVSS (配列番号 110)
KC18HV1-69rw4	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VDPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTY DGYPYAFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 111)
KC18Lrw1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKVEIK (配列番号 112)
KC18Lrw2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKVEIK (配列番号 113)
KC18Lrw3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKVEIK (配列番号 114)
KC18_CL_VH1	QVQLVQSGAEVVKPGATVKISCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDI DPETGGTAYNEKFQGRATLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 115)
KC18_CL_VH1b	QVQLVQSGAEVVKPGATVKISCKASGYTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VDPETGGTAYAEKFQGRATITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 116)
KC18_CL_VH1c	QVQLVQSGAEVVKPGATVKISCKASGYTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGD VEPETGGTAYAEKFQGRATITADRSTSTAYMELSSLRSEDAAVYYCARTYD GYPYAMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 117)
KC18_CL_VH2	QVQLVQSGAEVVKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVKQAPGKGLEWIGD IDPETGGTAYNEKFQGRATLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 118)
KC18_CL_VH3	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGDTFTDFEIHWVKQAPGQGLEWIGD IDPESGGTAYNQKFQGRVTMTADRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 119)

【表１０－３】

KC18_CL_VH3b	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDFEIHWVKQAPGQGLEWIGD IDPESGGTAYNQKFQGRVTMTADRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 120)
KC18_CL_VH3c	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDFEIHWVKQAPGQGLEWIGD IEPESGGTAYNQKFQGRVTMTADRSISTAYMELSRLRSDDAAVYYCARTYD GYPYAMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 121)
KC18_CL_VH4	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGDTFTDFEIHWVKQAPGQGLEWIGD IDPETGGTAYNQKFQGRATLTADRSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRTYD GYPYAMDYWGQGTTVTVSS (配列番号 122)
KC18_CL_VL1	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 123)
KC18_CL_VL1b	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 124)
KC18_CL_VL1c	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 125)
KC18_CL_VL1d	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYYASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 126)
KC18_CL_VL2	DIVMTQSPSSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYR TFGGGTKLEIK (配列番号 127)
KC18_CL_VL3	DIVMTQSPLSLPVTVGEPVSISCRSSQSLLHSNNQKNYLAWYLQKPGQSPQL LIYWGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 128)
KC18_CL_VL3b	DIVMTQSPLSLPVTVGEPVSISCRSSQSLLYSNNQKNYLAWYLQKPGQSPQL LIYWGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 129)
KC18_CL_VL4	DIVMTQSPLSLAVTVGEKVSISCRSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIK (配列番号 130)
KC18_CL_VL5	DIQMTQSPSSLSVSVGDRVTMTCRASQGISYSNNQKNYLAWYQQKPGKSP KLLIYWASTRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRT FGGGTKLEIK (配列番号 131)
KC18_CL_VL6	DIQMTQSPSSLSVSVGDRVTMTCRSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGKSP KLLIYWASTRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRT FGGGTKLEIK (配列番号 132)

【０２９９】

【表１１－１】

表 9. KC18、KE64 および KE94 のヒト化バリアントの核酸配列(HC:重鎖; LC:軽鎖)

抗体 ID	配列
KC18 Hu18 HC	GAGGTACAACTTGTCCAGTCAGGTGCGGAGGTTAAAAAACCGGGGGCCAC AGTTAAACTGAGCTGCAAGGCTAGCGGTGATACTTTTACCGATTTTGAGAT ACACTGGGTTCAGCAGGCTCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGATTGGTGATG TTGACCCCGAAACGGGCGGAACCGCGTATGCAGAGAAGTTTCAAGGTAGG GCAACGCTCACTGCGGACAGAAGCACAGACACGGCATACATGGAGCTTAG TTCTCTCCGCTCTGAGGATACCGCTGTTTATTATTGTACTAGAACCTATGAT GGATATCCATACGCATTCGATTATTGGGGGCAAGGGACTCTTGTCACAGTC AGCTCCGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGC AAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTA CTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAG CAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTG CAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAA CTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACT CTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCC CATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGT CCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATC GGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCC TTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGT CTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAAT GGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGA CGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCA GCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCA TTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 36)
KC18 Hu18 LC	GACATAGTGATGACTCAATCCCCAGATTCACTCGCCGTATCACTCGGAGAA AGAGCCACAATTAATTGTAAGAGTAGTCAGTCAGTCCTTTACTCTAATAAC AACAAAAATTACCTGGCCTGGTACCAACAGAAACCAGGTCAATCTCCTAA ACTGCTTATCTACTGGGCTAGTACCCGAGAATCAGGAGTTCCCGATAGGTT TTCTGGGTCTGGGAGCGGCACCGACTTCACACTCACAATCTCTAGCGTACA GGCTGAAGATGTAGCGGTGTATTACTGCCAACAGTATTATTCATACAGGAC CTTCGGTGGTGGCACCAAAGTAGAAATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTT CTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCT CTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACC GAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTC TCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCA TCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 37)
KE63 Hu01 HC	CAGGTACAGTTGGTACAGTCAGGAGCGGAGGTTAAAAAACCAGGGGCGTC TGTGAAAGTCTCATGTAAAGCGAGCGGAAGCACGTTTAGCGATTTCGAGA TTCACTGGGTGAGACAAGCACCCGGTCAGGGCCTGGAATGGATTGGAGGG ATCGACCCGGAAACAGGGGGTACAGCATATAACCAAAAGTTTCAGGGACG GGTCACTATAACGGCTGACAGGAGCACGTCAACTGCGTATATGGAATTGT CCAGTTTGAGGTCAGAAGATACGGCAGTCTACTACTGCACAAGAAATTAT GATGGATACTCTCAAACGTTTGATTATTGGGGTCAGGGGACCCTGGTAACA GTCAGCTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCA AGCAAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGA TTACTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAG CGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATAT CTGCAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG

【表１１－２】

	AACCCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCC GAACTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGAC ACTCTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTG TCCCATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGA AGTCCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCT ATCGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGA AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGA AAAGACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATA CCCTTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACT TGTCTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCC AATGGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAG CGACGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTG GCAGCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAA TCATTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 38)
KE63 Hu02 HC	CAGGTACAGTTGGTACAGTCAGGAGCGGAGGTTAAAAAACCAGGGGCGTC TGTGAAAGTCTCATGTAAAGCGAGCGGAAGCACGTTTAGCGATTTCGAGA TTCACTGGGTGAGACAAGCACCCGGTCAGGGCCTGGAATGGATTGGAGGG ATCGACCCGGAAACAGGGGGTACAGCATATAACCAAAAGTTTCAGGGACG GGTCACTATAACGGCTGACAGGAGCACGTCAACTGCGTATATGGAATTGT CCAGTTTGAGGTCAGAAGATACGGCAGTCTACTACTGCACAAGAAATTAT GATGGATACTCTCAAACGTTTGATTATTGGGGTCAGGGGACCCTGGTAACA GTCAGCTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCA AGCAAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGA TTACTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAG CGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATAT CTGCAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AACCCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCC GAACTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGAC ACTCTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTG TCCCATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGA AGTCCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCT ATCGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGA AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGA AAAGACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATA CCCTTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACT TGTCTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCC AATGGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAG CGACGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTG GCAGCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAA TCATTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 39)
KE63 Hu03 HC	CAGGTACAGTTGGTACAGTCAGGAGCGGAGGTTAAAAAACCAGGGGCGTC TGTGAAAGTCTCATGTAAAGCGAGCGGAAGCACGTTTAGCGATTTCGAGA TTCACTGGGTGAGACAAGCACCCGGTCAGGGCCTGGAATGGATTGGAGGG ATCGACCCGGAAACAGGGGGTACAGCATATAACCAAAAGTTTCAGGGACG GGTCACTATAACGGCTGACAGGAGCACGTCAACTGCGTATATGGAATTGT CCAGTTTGAGGTCAGAAGATACGGCAGTCTACTACTGCACAAGAAATTAT GATGGATACTCTCAAACGTTTGATTATTGGGGTCAGGGGACCCTGGTAACA GTCAGCTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCA AGCAAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGA TTACTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAG CGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATAT CTGCAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AACCCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCC GAACTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGAC ACTCTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTG TCCCATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGA AGTCCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCT

【表１１－３】

	ATCGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGA AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGA AAAGACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATA CCCTTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACT TGTCTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCC AATGGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAG CGACGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTG GCAGCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAA TCATTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 40)
KE63 Hu04 HC	CAGGTACAGTTGGTACAGTCAGGAGCGGAGGTTAAAAAACCAGGGGCGTC TGTGAAAGTCTCATGTAAAGCGAGCGGAAGCACGTTTAGCGATTTCGAGA TTCACTGGGTGAGACAAGCACCCGGTCAGGGCCTGGAATGGATTGGAGGG ATCGACCCGGAAACAGGGGGTACAGCATATAACCAAAAGTTTCAGGGACG GGTCACTATAACGGCTGACAGGAGCACGTCAACTGCGTATATGGAATTGT CCAGTTTGAGGTCAGAAGATACGGCAGTCTACTACTGCACAAGAAATTAT GATGGATACTCTCAAACGTTTGATTATTGGGGTCAGGGGACCCTGGTAACA GTCAGCTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCA AGCAAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGA TTACTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAG CGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATAT CTGCAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AACCCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCC GAACTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGAC ACTCTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTG TCCCATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGA AGTCCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCT ATCGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGA AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGA AAAGACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATA CCCTTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACT TGTCTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCC AATGGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAG CGACGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTG GCAGCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAA TCATTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 41)
KE63 Hu01 LC	GATATAGTTATGACACAGAGCCCTGACTCTCTGGCTGTGAGTTTGGGCGAG CGAGTAACCATTAATTGTAAGAGTTCTCAATCCGTCCTCTACTCAAGCAAC CAGAAAAATTACCTCGCGTGGTACCAGCAAAAACCAGGACAGAGCCCCAA ACTCTTGATCTATTGGGCGTCCACCCGAGAGAGTGGCGTGCCAGATCGGTT TTCAGGTTCTGGATCTGGTACCGACTTCACCCTTACAATCTCAAGCCTGCA AGCAGAGGATGTCGCAGTTTATTATTGCCATCAGTACCTGAGCAGCTACAC ATTCGGACAAGGAACGAAACTGGAAATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTT CTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCT CTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACC GAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTC TCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCA TCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 42)
KE63 Hu02 LC	GACATAGTAATGACCCAAAGTCCAGATTCTTTGGCCGTATCTTTGGGTGAG CGCGTTACCATCAACTGTAAGTCTTCCCAGTCTGTGTTGTACTCATCTAATC AAAAAAACTACCTCGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGTCAAAGCCCGAAA CTGCTTATTTATTGGGCGTCTACGCGAGAGTCTGGGGTCCCCGATCGGTTT TCAGGGTCAGGCTCTGGCACTGATTTTACTCTGACTATTTCATCCCTCCAA GCCGAAGACGTGGCAGTGTATTACTGCCACCAGTATTTGAGCCCTTACACG TTTGGGCAGGGGACTAAACTTGAAATCAAGCGCACTGTGGCAGCCCCTTCT GTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCTCT

【表１１－４】

	GTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACCG AACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTCT CAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCAT CAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 43)
KE63 Hu03 LC	GATATTGTGATGACTCAGTCACCTGACAGTCTGGCGGTTTCTTTGGGCGAA AGAGTGACTATAAATTGCAAAAGCAGCCAGTCAGTTCTCTATTCCGACAAT CAAAAGAACTATCTCGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAATCCCCAAA ATTGCTTATATACTATGCATCAACGCGCGAAAGCGGTGTACCCGATCGGTT TTCAGGAAGTGGCAGTGGGACCGACTTTACGCTGACAATCTCTTCCCTTCA AGCGGAGGATGTCGCGGTTTATTATTGTCATCAGTATCTGAGTCCTTACAC CTTTGGTCAAGGGACGAAGTTGGAGATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTT CTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCT CTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACC GAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTC TCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCA TCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 44)
KE63 Hu04 LC	GACATCGTAATGACCCAGTCCCCCGATAGTCTGGCTGTGTCTTTGGGCGAG AGGGTAACGATAAACTGTAAATCAAGTCAGTCAGTGCTTTACTCAGATAA CCAGAAGAACTATCTTGCGTGGTATCAGCAAAAGCCCGGACAGTCTCCAA AACTTCTTATATATTTCGCTTCTACCAGAGAATCAGGTGTACCAGACCGCT TTTCTGGAAGCGGCTCTGGTACTGACTTTACCCTGACAATTAGTAGCTTGC AAGCTGAAGATGTTGCGGTATATTATTGTCACCAATACTTGAGTCCCTATA CTTTTGGCCAAGGGACAAAACTGGAAATAAAGCGCACTGTGGCAGCCCCT TCTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCC TCTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCAC CGAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCT CTCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTC ATCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 45)
KE94 Hu01 HC	CAGGTTCAGCTGGTACAATCTGGCGCGGAAGTCAAAAAGCCAGGCGCAAG TGTTAAAGTGTCTTGCAAGGCTTCAGGATCTACCTTTACAGATTTTGAAAT CCACTGGGTAAGACAAGCACCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATTGGTGCCA TAGACCCTGAGACGGGAGGAACCGCATATAACCAGAAATTCCAAGGTCGA GTGACTATTACTGCGGACAAGTCAACATCAACTGCCTATATGGAGCTGTCT TCTTTGAGGTCAGAGGATACAGCAGTTTACTACTGCACTAGAAATTACGAT GGTTATTCACGGACCTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACTCTGGTGACCGTG AGTTCCGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGC AAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTA CTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAG CAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTG CAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAA CTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACT CTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCC CATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGT CCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATC GGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCC TTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGT CTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAAT GGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGA CGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCA

【表１１－５】

	GCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCA TTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 46)
KE94 Hu02 HC	CAGGTTCAGCTGGTACAATCTGGCGCGGAAGTCAAAAAGCCAGGCGCAAG TGTTAAAGTGTCTTGCAAGGCTTCAGGATCTACCTTTACAGATTTTGAAAT CCACTGGGTAAGACAAGCACCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATTGGTGCCA TAGACCCTGAGACGGGAGGAACCGCATATAACCAGAAATTCCAAGGTCGA GTGACTATTACTGCGGACAAGTCAACATCAACTGCCTATATGGAGCTGTCT TCTTTGAGGTCAGAGGATACAGCAGTTTACTACTGCACTAGAAATTACGAT GGTTATTCACGGACCTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACTCTGGTGACCGTG AGTTCCGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGC AAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTA CTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAG CAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTG CAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAA CTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACT CTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCC CATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGT CCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATC GGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCC TTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGT CTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAAT GGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGA CGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCA GCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCA TTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 47)
KE94 Hu03 HC	CAGGTTCAGCTGGTACAATCTGGCGCGGAAGTCAAAAAGCCAGGCGCAAG TGTTAAAGTGTCTTGCAAGGCTTCAGGATCTACCTTTACAGATTTTGAAAT CCACTGGGTAAGACAAGCACCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATTGGTGCCA TAGACCCTGAGACGGGAGGAACCGCATATAACCAGAAATTCCAAGGTCGA GTGACTATTACTGCGGACAAGTCAACATCAACTGCCTATATGGAGCTGTCT TCTTTGAGGTCAGAGGATACAGCAGTTTACTACTGCACTAGAAATTACGAT GGTTATTCACGGACCTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACTCTGGTGACCGTG AGTTCCGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGC AAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTA CTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAG CAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTG CAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAA CTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACT CTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCC CATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGT CCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATC GGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCC TTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGT CTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAAT GGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGA CGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCA GCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCA TTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 48)
KE94 Hu04 HC	CAGGTTCAGCTGGTACAATCTGGCGCGGAAGTCAAAAAGCCAGGCGCAAG TGTTAAAGTGTCTTGCAAGGCTTCAGGATCTACCTTTACAGATTTTGAAAT CCACTGGGTAAGACAAGCACCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATTGGTGCCA

【表１１－６】

	TAGACCCTGAGACGGGAGGAACCGCATATAACCAGAAATTCCAAGGTCGA GTGACTATTACTGCGGACAAGTCAACATCAACTGCCTATATGGAGCTGTCT TCTTTGAGGTCAGAGGATACAGCAGTTTACTACTGCACTAGAAATTACGAT GGTTATTCACGGACCTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACTCTGGTGACCGTG AGTTCCGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGC AAGAGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTA CTTCCCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAG CAGCGTGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTG CAACGTCAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAATCATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAA CTGCTGGGTGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACT CTTATGATTTCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCC CATGAGGATCCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGT CCACAACGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATC GGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCC TTCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGT CTCGTGAAGGGTTTCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAAT GGTCAGCCAGAGAACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGA CGGGTCTTTCTTTCTCTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCA GCAAGGGAATGTGTTTTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCA TTACACCCAAAAGTCACTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 49)
KE94 Hu01 LC	GATATAGTTATGACACAGAGCCCTGACTCTCTGGCTGTGAGTTTGGGCGAG CGAGTAACCATTAATTGTAAGAGTTCTCAATCCGTCCTCTACTCAAGCAAC CAGAAAAATTACCTCGCGTGGTACCAGCAAAAACCAGGACAGAGCCCCAA ACTCTTGATCTATTGGGCGTCCACCCGAGAGAGTGGCGTGCCAGATCGGTT TTCAGGTTCTGGATCTGGTACCGACTTCACCCTTACAATCTCAAGCCTGCA AGCAGAGGATGTCGCAGTTTATTATTGCCATCAGTACCTGAGCAGCTACAC ATTCGGACAAGGAACGAAACTGGAAATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTT CTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCT CTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACC GAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTC TCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCA TCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 50)
KE94 Hu02 LC	GACATAGTAATGACCCAAAGTCCAGATTCTTTGGCCGTATCTTTGGGTGAG CGCGTTACCATCAACTGTAAGTCTTCCCAGTCTGTGTTGTACTCATCTAATC AAAAAAACTACCTCGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGTCAAAGCCCGAAA CTGCTTATTTATTGGGCGTCTACGCGAGAGTCTGGGGTCCCCGATCGGTTT TCAGGGTCAGGCTCTGGCACTGATTTTACTCTGACTATTTCATCCCTCCAA GCCGAAGACGTGGCAGTGTATTACTGCCACCAGTATTTGAGCCCTTACACG TTTGGGCAGGGGACTAAACTTGAAATCAAGCGCACTGTGGCAGCCCCTTCT GTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCTCT GTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACCG AACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTCT CAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCAT CAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配 列番号 51)
KE94 Hu03 LC	GATATTGTGATGACTCAGTCACCTGACAGTCTGGCGGTTTCTTTGGGCGAA AGAGTGACTATAAATTGCAAAAGCAGCCAGTCAGTTCTCTATTCCGACAAT CAAAAGAACTATCTCGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAATCCCCAAA ATTGCTTATATACTATGCATCAACGCGCGAAAGCGGTGTACCCGATCGGTT TTCAGGAAGTGGCAGTGGGACCGACTTTACGCTGACAATCTCTTCCCTTCA AGCGGAGGATGTCGCGGTTTATTATTGTCATCAGTATCTGAGTCCTTACAC CTTTGGTCAAGGGACGAAGTTGGAGATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTT

【表１１－７】

	CTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCT CTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACC GAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTC TCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCA TCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 52)
KE94 Hu04 LC	GACATCGTAATGACCCAGTCCCCCGATAGTCTGGCTGTGTCTTTGGGCGAG AGGGTAACGATAAACTGTAAATCAAGTCAGTCAGTGCTTTACTCAGATAA CCAGAAGAACTATCTTGCGTGGTATCAGCAAAAGCCCGGACAGTCTCCAA AACTTCTTATATATTTCGCTTCTACCAGAGAATCAGGTGTACCAGACCGCT TTTCTGGAAGCGGCTCTGGTACTGACTTTACCCTGACAATTAGTAGCTTGC AAGCTGAAGATGTTGCGGTATATTATTGTCACCAATACTTGAGTCCCTATA CTTTTGGCCAAGGGACAAAACTGGAAATAAAGCGCACTGTGGCAGCCCCT TCTGTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCC TCTGTCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCAC CGAACAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCT CTCAAAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTC ATCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 53)

【０３００】

ヒトおよびマウスのＦＧＦＲ３に対するヒト化ＫＣ１８抗体の親和性を決定し、下に表１０に示す。これらのヒト化抗体の親和性は、親のＫＣ１８抗体に匹敵する。

【０３０１】

【表１２】

表 10.ヒト化 KC18 抗体のヒトおよびマウスの FGFR3 に対する親和性

	hFGFR3			**mFGFR3**		
KC18 バリアント	**ka**	**kd**	**KD**	**ka**	**kd**	**KD**
Hu7	1.96E+05	1.06E-3	5.41E-09	1.98E+05	1.26E-3	6.36E-09
Hu10	2.78E+05	1.32E-3	4.73E-09	2.86E+05	1.47E-3	5.15E-09
Hu12	3.27E+05	5.27E-04	1.61E-09	3.37E+05	5.83E-04	1.73E-09
Hu13	1.89E+05	8.57E-04	4.52E-09	1.93E+05	1.02E-3	5.28E-09
Hu16	2.76E+05	1.04E-3	3.76E-09	2.78E+05	1.18E-3	4.23E-09
Hu18	3.34E+05	4.17E-04	1.25E-09	3.37E+05	4.79E-04	1.42E-09
Hu19	2.25E+05	6.75E-04	2.99E-09	2.35E+05	8.85E-04	3.78E-09
Hu23	2.41E+05	6.48E-04	2.68E-09	2.54E+05	8.50E-04	3.35E-09
Hu27	2.14E+05	8.34E-04	3.90E-09	2.20E+05	1.01E-3	4.60E-09
Hu28	2.13E+05	9.49E-04	4.46E-09	2.10E+05	1.14E-3	5.41E-09
Hu33	1.66E+05	1.14E-3	6.89E-09	1.68E+05	1.54E-3	9.15E-09
Hu34	1.55E+05	1.06E-3	6.85E-09	1.64E+05	1.34E-3	8.14E-09
KC18	2.13E+05	5.80E-04	2.73E-09	2.20E+05	8.32E-04	3.78E-09

【０３０２】

障害部位、例えば、ＦＲＷＨ３およびＣＤＲＨ３の酸化部位、ＣＤＲＬ１の脱アミド化部位、ならびにＣＤＲＬ２の酸化部位をさらに除去するように、ヒト化抗体ＫＣ１８＿Ｈｕ４２～ＫＣ１８＿４９を、ＫＣ＿Ｈｕ１８の配列に基づいて設計した（表１１）。最終的には、ＶＨおよびＶＬのそれぞれについてさらなる２つのバリアントを設計したが、これによって、ＫＣ１８＿Ｈｕ１８に加えてさらに８つのバリアント（ＫＣ１８＿Ｈｕ４２

～４９）がもたらされた（表１２）。

【０３０３】

【表１３】

表 11. KC18_Hu18 における障害モチーフ。IMGT 定義を使用した。配列中の障害残基には下線が引かれている。

障害モチーフ	改変	領域	配列	結合における関与	提案突然変異
W	酸化	HFW2	IHWVQQAPGKGLEWIGD (配列番号 340)	No	Y
M	酸化	HFW3	AYAEKFQGRATLTADRSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYC (配列番号 341)	No	L
W	酸化	HFW4	WGQGTLVTVSS (配列番号 342)	No	Y
NNN	脱アミド化	LCDR1	QSVLYSNNNKNY (配列番号 302)	Yes	DNQ
W	酸化	LCDR2	WAS (配列番号 74)	Yes	Y および F

【０３０４】

Ｈｕ１８と新たに設計されたバリアント（Ｈｕ４２～４９）との配列アラインメントを図７に示す。Ｈｕ１８残基の突然変異には下線が引かれている。

【０３０５】

【表１４】

表 12.設計された KC18 バリアントのヒトおよびマウスの生殖系列同一性パーセンテージ。

KC18			**KC18_VL_3** (配列番号 59)	**KC18_VL_14** (配列番号 60)	**KC18_VL_15** (配列番号 61)
	ヒト		95.05%	92.08%	92.08%
	マウス		86.14%	87.13%	87.13%
KC18_VH_6 (配列番号 56)	83.67%	72.45%	KC18_Hu18	KC18_Hu42	KC18_Hu43
KC18_VH_15 (配列番号 57)	82.65%	71.43%	KC18_Hu44	KC18_Hu45	KC18_Hu46
KC18_VH_16 (配列番号 58)	81.63%	70.41%	KC18_Hu47	KC18_Hu48	KC18_Hu49

【０３０６】

【表１５】

表 13.設計された KC18 バリアントアミノ酸配列。

抗体 ID	配列
KC18_VH_6	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDV DPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDG YPYAFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 56)
KC18_VH_15	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDV DPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGY PYAFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 57)
KC18_VH_16	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDV DPETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGY PYAFDYYGQGTLVTVSS (配列番号 58)
KC18_VL_3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGG GTKVEIK (配列番号 59)
KC18_VL_14	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYYASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGG GTKLEIK (配列番号 60)
KC18_VL_15	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYFASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGG GTKLEIK (配列番号 61)

【０３０７】

【表１６－１】

表 14.設計された KC18 バリアント配列。

抗体 ID	配列
KC18 Hu44 重鎖の核酸 (定常領域を含む)	GAGGTTCAGTTGGTGCAAAGTGGGGCCGAGGTTAAAAAACCAGGTGCAAC CGTGAAACTGTCCTGCAAGGCGAGTGGTGATACATTTACAGATTTTGAAAT TCATTGGGTACAGCAGGCACCCGGAAAGGGATTGGAATGGATAGGAGATG TGGACCCGGAGACTGGCGGAACCGCGTACGCGGAGAAATTTCAGGGCAGA GCCACTTTGACGGCGGATAGAAGTACGGATACTGCCTACCTTGAACTGAGT TCCTTGCGGTCCGAAGATACGGCAGTTTACTATTGTACTCGCACGTATGATG GCTACCCATACGCTTTCGATTATTGGGGACAAGGCACTCTCGTGACCGTATC TTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGCAAG AGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTACTTC CCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGGAGTG CACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAGCAGCG TGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTGCAACGT CAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAATC ATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAACTGCTGGG TGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACTCTTATGATT TCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCCCATGAGGAT CCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGTCCACAACGCC AAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATCGGGTGGTGAG CGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAAGACCATTAGCA AAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCCTTCCACCCAGCC GGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGTCTCGTGAAGGGTT TCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAATGGTCAGCCAGAGA ACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGGTCTTTCTTTCT CTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCAGCAAGGGAATGTGTT TTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCATTACACCCAAAAGTCA CTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 62)
KC18 Hu44 重鎖のアミノ酸 (定常領域を含む)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVD PETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 63)
KC18 Hu46 重鎖の核酸 (定常領域を含む)	GAGGTTCAGTTGGTGCAAAGTGGGGCCGAGGTTAAAAAACCAGGTGCAAC CGTGAAACTGTCCTGCAAGGCGAGTGGTGATACATTTACAGATTTTGAAAT TCATTGGGTACAGCAGGCACCCGGAAAGGGATTGGAATGGATAGGAGATG TGGACCCGGAGACTGGCGGAACCGCGTACGCGGAGAAATTTCAGGGCAGA GCCACTTTGACGGCGGATAGAAGTACGGATACTGCCTACCTTGAACTGAGT TCCTTGCGGTCCGAAGATACGGCAGTTTACTATTGTACTCGCACGTATGATG GCTACCCATACGCTTTCGATTATTGGGGACAAGGCACTCTCGTGACCGTATC TTCAGCTTCAACCAAGGGACCTTCTGTCTTTCCTCTGGCCCCTTCAAGCAAG AGCACTTCCGGAGGGACTGCCGCACTCGGGTGCCTTGTGAAAGATTACTTC CCAGAGCCTGTCACCGTCAGCTGGAATTCAGGCGCTCTGACTAGCGGAGTG CACACCTTCCCCGCTGTGCTTCAGTCCTCCGGACTCTACTCTCTGAGCAGCG TGGTGACCGTGCCGTCCTCTTCTCTGGGGACCCAGACTTATATCTGCAACGT CAATCATAAGCCTTCTAATACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAATC ATGTGACAAGACCCACACCTGTCCGCCCTGTCCGGCACCCGAACTGCTGGG TGGCCCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCAAAGCCGAAGGACACTCTTATGATT TCTCGCACTCCCGAAGTGACTTGCGTCGTGGTGGATGTGTCCCATGAGGAT CCAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGTGTGGAAGTCCACAACGCC

【表１６－２】

	AAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATCGGGTGGTGAG CGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTTAACGGAAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCAAACAAGGCACTGCCCGCTCCGATCGAAAAGACCATTAGCA AAGCTAAGGGCCAGCCCAGAGAACCCCAAGTCTATACCCTTCCACCCAGCC GGGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTGTCACTCACTTGTCTCGTGAAGGGTT TCTACCCCTCAGACATCGCCGTCGAATGGGAGTCCAATGGTCAGCCAGAGA ACAACTACAAAACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGGTCTTTCTTTCT CTACTCAAAGCTGACCGTGGATAAGTCTCGCTGGCAGCAAGGGAATGTGTT TTCCTGTTCAGTGATGCATGAGGCCCTTCATAATCATTACACCCAAAAGTCA CTGAGCCTGTCTCCCGGA (配列番号 64)
KC18 Hu46 重鎖のアミノ酸 (定常領域を含む)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVD PETGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 65)
KC18 Hu44 軽鎖の核酸 (定常領域を含む)	GACATTGTAATGACACAATCTCCCGACTCTCTTGCAGTCAGCTTGGGTGAA CGAGCAACTATAAATTGTAAAAGCAGCCAGTCTGTACTCTACTCTAATAAC AACAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCGGGGCAAAGTCCTAA ACTTTTGATCTATTGGGCAAGTACCAGGGAGAGCGGAGTACCCGACAGATT CAGCGGGTCTGGATCAGGCACCGATTTTACTCTCACCATTTCTTCAGTTCAA GCTGAAGACGTCGCAGTCTACTACTGCCAGCAGTATTACAGTTACCGAACT TTTGGCGGTGGAACAAAAGTGGAAATAAAGCGCACTGTGGCAGCCCCTTCT GTGTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCTCTG TCGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACCGAA CAAGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTCTCA AAGGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCATCAG GGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 66)
KC18 Hu44 軽鎖のアミノ酸 (定常領域を含む)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQSPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号 67)
KC18 Hu46 軽鎖の核酸 (定常領域を含む)	GACATAGTTATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTCGCAGTTTCTCTCGGCGAGA GAGTAACAATCAACTGTAAGTCATCACAGTCCGTACTCTACTCTGACAACC AAAAGAATTATTTGGCTTGGTATCAGCAAAAGCCAGGACAAAGCCCCAAA CTTCTTATCTATTTTGCCAGCACTAGGGAGTCCGGGGTACCCGACCGCTTTA GTGGCTCAGGTTCTGGGACAGACTTTACACTGACCATTTCTAGCGTACAGG CTGAAGACGTTGCAGTCTACTACTGCCAGCAATACTATTCTTACAGAACGTT TGGCGGGGGCACAAAGTTGGAGATCAAACGCACTGTGGCAGCCCCTTCTGT GTTTATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACCGCCTCTGTC GTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCACTGCAAAGCGGTAATTCACAAGAGTCAGTCACCGAACA AGACTCAAAGGACAGCACCTACTCACTGTCATCCACCCTGACTCTCTCAAA GGCTGACTACGAAAAGCACAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACTCATCAGGG CCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (配列番号 68)
KC18 Hu46 軽鎖のアミノ酸 (定常領域を含む)	DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPKLL IYFASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 69)

【０３０８】

【表１７－１】

表 15.ヒト化抗 FGFR3 Fab 断片重鎖のアミノ酸配列。

抗体 ID	配列
Fab 重鎖	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC (配列番号 141) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSC (配列番号 143) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC (配列番号 145) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS C (配列番号 147) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS C (配列番号 149) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS C (配列番号 151) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSC (配列番号 153) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC (配列番号 155) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL

【表１７－２】

	TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS C (配列番号 156) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KS (配列番号 164) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKS (配列番号 165) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KS (配列番号 166) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS (配列番号 167) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS (配列番号 168) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS (配列番号 169) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKS (配列番号 170) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KS (配列番号 171) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS (配列番号 172) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY

【表１７－３】

	WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP K (配列番号 173) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PK (配列番号 174) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP K (配列番号 175) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK (配列番号 176) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK (配列番号 177) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK (配列番号 178) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PK (配列番号 179) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP K (配列番号 180) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK (配列番号 181) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 182)

【表１７－４】

	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE P (配列番号 183) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 184) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 185) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 186) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 187) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE P (配列番号 188) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 189) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP (配列番号 190) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 191) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS

【表１７－５】

	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 192) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 193) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 194) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 195) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 196) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 197) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 198) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE (配列番号 199) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 200) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 201)

【表１７－６】

	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 202) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 203) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 204) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 205) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 206) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 207) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 208) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号 209) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号 210) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

【表１７－７】

	ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号211) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号212) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号213) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号214) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号215) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号216) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK (配列番号217) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号218) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号219) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号220)

【表１７－８】

	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 221) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 222) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 223) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 224) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 225) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK (配列番号 226) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCP (配列番号 227) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP (配列番号 228) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCP (配列番号 229) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL

【表１７－９】

	TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCP (配列番号 230) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCP (配列番号 231) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCP (配列番号 232) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP (配列番号 233) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCP (配列番号 234) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCP (配列番号 235) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTC (配列番号 236) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTC (配列番号 237) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTC (配列番号 238) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTC (配列番号 239) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW

【表１７－１０】

	GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTC (配列番号 240) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTC (配列番号 241) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTC (配列番号 242) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTC (配列番号 243) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTC (配列番号 244) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHT (配列番号 245) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHT (配列番号 246) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHT (配列番号 247) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (配列番号 248) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (配列番号 249)

【表１７－１１】

	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (配列番号 250) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHT (配列番号 251) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHT (配列番号 252) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (配列番号 253) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTH (配列番号 254) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTH (配列番号 255) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTH (配列番号 256) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTH (配列番号 257) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTH (配列番号 258) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTH (配列番号 259)

【表１７－１２】

	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTH (配列番号 260) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTH (配列番号 261) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTH (配列番号 262) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKT (配列番号 263) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKT (配列番号 264) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKT (配列番号 265) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKT (配列番号 266) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKT (配列番号 267) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKT (配列番号 268) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS

【表１７－１３】

	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKT (配列番号 269) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKT (配列番号 270) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKT (配列番号 271) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDK (配列番号 272) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDK (配列番号 273) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDK (配列番号 274) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDK (配列番号 275) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDK (配列番号 276) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDK (配列番号 277) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDK (配列番号 278) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY

【表１７－１４】

	WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDK (配列番号279) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDK (配列番号280) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGDTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGDIDPETG GTAYNQKFRGRAMLTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRTYDGYPYAMDY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCD (配列番号281) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGAMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCD (配列番号282) EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLQWIGYINPN NGGTNYNQNFKDKATLTVNKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARERDYDGSMDF WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCD (配列番号283) EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTVTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPN NGVTTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREEDFDGFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CD (配列番号284) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFSDFEIHWVKQTPVHGLEWIGGIDPETG GTAYNQKFKGKAILTADRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSQTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CD (配列番号285) QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGSTFTDFEIHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETG GTAYNQKFKGKAILTAVKSSSTAYMGLRSLTSEDSAVYYCTRNYDGYSRTMDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CD (配列番号286) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCD (配列番号287) EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEWIGDVDPE TGGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCD (配列番号288)

【表１７－１５】

	EVQLVQSGAEVKKPGATVKLSCKASGDTFTDFEIHWVQQAPGKGLEYIGDVDPET GGTAYAEKFQGRATLTADRSTDTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRTYDGYPYAFDYY GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CD (配列番号289)

【０３０９】
【表１８－１】

表 16.ヒト化抗 FGFR3 Fab 断片軽鎖のアミノ酸配列。

抗体 ID	配列
Fab 軽鎖	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYRTF GGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号 142) DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKFIAWYQHKPGKGPRLLIHYTST LQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLWTFGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 144) DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKFIAWYQHKPGKGPRLLIHYTST LQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYFCLQYDNLLWTFGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 146) DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTGVAWYQQKPGQSPQLLIYWA STRHTGVPDRFTGSGSGTDYILTIRSVQAEDLALYYCQQHYSTPLTFGAGTKL ELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号 148) NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEMKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号 150) NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFSLSISSVQTEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTRLEMKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号 152) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号 67) DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYFASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (配列番号 69) DIVMTQSPDSLAVSLGERVTINCKSSQSVLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYYASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD

【表１８－２】

	NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (配列番号 154)

【０３１０】
ある特定の実施形態では、本願の抗ＦＧＦＲ３　Ｆ（ａｂ）断片は、表１５の重鎖および表１６の軽鎖を含む。
【０３１１】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４１、１６４、１７３、１８２、１９１、２００、２０９、２１８、２２７、２３６、２４５、２５４、２６３、２７２、または２８１のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４２のアミノ酸配列を含む。
【０３１２】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４３、１６５、１７４、１８３、１９２、２０１、２１０、２１９、２２８、２３７、２４６、２５５、２６４、２７３、または２８２のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４４のアミノ酸配列を含む。
【０３１３】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４５、１６６、１７５、１８４、１９３、２０２、２１１、２２０、２２９、２３８、２４７、２５６、２６５、２７４、または２８３のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４６のアミノ酸配列を含む。
【０３１４】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４７、１６７、１７６、１８５、１９４、２０３、２１２、２２１、２３０、２３９、２４８、２５７、２６６、２７５、または２８４のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１４８のアミノ酸配列を含む。
【０３１５】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１４９、１６８、１７７、１８６、１９５、２０４、２１３、２２２、２３１、２４０、２４９、２５８、２６７、２７６、または２８５のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５０のアミノ酸配列を含む。
【０３１６】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５１、１６９、１７８、１８７、１９６、２０５、２１４、２２３、２３２、２４１、２５０、２５９、２６８、２７７、または２８６のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５２のアミノ酸配列を含む。
【０３１７】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。
【０３１８】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。
【０３１９】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５３、１７０、１７９、１８８、１９７、２０６、２１５、２２４、２３３、２４２、２５１、２６０、２６９、２７８、または２８７のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。
【０３２０】
ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８

０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。

【０３２１】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５５、１７１、１８０、１８９、１９８、２０７、２１６、２２５、２３４、２４３、２５２、２６１、２７０、２７９、または２８８のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６７のアミノ酸配列を含む。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号１５４のアミノ酸配列を含む。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、抗体Ｆ（ａｂ）断片重鎖は、配列番号１５６、１７２、１８１、１９０、１９９、２０８、２１７、２２６、２３５、２４４、２５３、２６２、２７１、２８０、または２８９のアミノ酸配列を含み、抗体Ｆ（ａｂ）断片軽鎖は配列番号６９のアミノ酸配列を含む。

【０３２６】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ解析

ＦＧＦＲ３への結合および特異性について抗体をスクリーニングした。活性は、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを使用して評価して、マウス初代肋軟骨細胞を使用してＥｒｋリン酸化への阻害レベルを評価した。手短に、軟骨無形成症マウスモデルから分離した初代マウス肋骨軟骨細胞の細胞を、０．０１６μｇ／ｍｌから１００μｇ／ｍｌの範囲の濃度を有する抗ＦＧＦＲ３抗体で２時間前処理した。次いで、細胞をＦＧＦ１８で５分間刺激した。次いで、反応を停止させ、総ＥｒｋをＨＴＲＦアッセイを使用して測定し、Ｐｈｏｓｐｈｏ－Ｅｒｋ（Ｔｈｒ２０２／Ｔｙｒ２０４）を別のＨＴＲＦアッセイで測定した。Ｅｒｋリン酸化のパーセント阻害を、総ＥｒｋにわたりＰｈｏｓｐｈｏ－Ｅｒｋの比を取り、１００を乗じることにより測定した。具体的には、マウス抗体ＫＣ１８、ＫＥ６３、およびＫＥ９４ならびにそれらの相当するＦａｂ断片を、ＨＴＲＦアッセイで試験したが、そのすべてがＥｒｋリン酸化を阻害した（図９Ａおよび図９Ｂ）。

【０３２７】

Ｅｒｋリン酸化の阻害に及ぼすさまざまなマウス抗体形式の効果を決定するために、完全長抗体（ＩｇＧ）、Ｆａｂ、単腕一価抗体（ＭｅｔＭａｂ）、およびペグ化（ＰＥＧ）Ｆａｂ断片を含めて、種々の形式のＫＣ１８マウス抗体を、ＨＴＲＦアッセイで試験し、アイソタイプ対照（Ｉｓｏ）と比較した。また、ヒトアルブミンナノボディを使用して半減期を延長したＫＣ１８　Ｆａｂ（ＫＣ１８　Ｆａｂ－ＨＬＥ）を、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）またはマウス血清アルブミン（ＭＳＡ）の有り無しで試験した。

【０３２８】

完全長ＫＣ１８マウス抗体は、配列番号２９１の重鎖（ｍＩｇＧ２ａ　Ｆｃ配列を含む

）、および配列番号２９２の軽鎖を有する。ＫＣ１８マウスＦａｂ抗体は、配列番号２９２の重鎖、および配列番号２９４の軽鎖を有する。

ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＲＰＧＡＳＶＴＬＳＣＫＡＳＧＤＴＦＴＤＦＥＩＨＷＶＫＱＴ
ＰＶＨＧＬＥＷＩＧＤＩＤＰＥＴＧＧＴＡＹＮＱＫＦＲＧＲＡＭＬＴＡＤＲＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
ＡＫＴＴＡＰＳＶＹＰＬＡＰＶＣＧＤＴＴＧＳＳＶＴＬＧＣＬＶＫＧＹＦＰＥＰＶＴＬＴ
ＷＮＳＧＳＬＳＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＤＬＹＴＬＳＳＳＶＴＶＴＳＳＴＷＰＳＱＳＩ
ＴＣＮＶＡＨＰＡＳＳＴＫＶＤＫＫＩＥＰＲＧＰＴＩＫＰＣＰＰＣＫＣＰＡＰＰＶＡＧＰ
ＳＶＦＩＦＰＰＫＩＫＤＶＬＭＩＳＬＳＰＩＶＴＣＶＶＶＤＶＳＥＤＤＰＤＶＱＩＳＷＦ
ＶＮＮＶＥＶＨＴＡＱＴＱＴＨＲＥＤＹＮＳＴＬＲＶＶＳＡＬＰＩＱＨＱＤＷＭＳＧＫＥ
ＦＫＣＫＶＮＮＫＧＬＰＳＳＩＥＲＴＩＳＫＰＫＧＳＶＲＡＰＱＶＹＶＬＰＰＰＥＥＥＭ
ＴＫＫＱＶＴＬＴＣＭＶＴＤＦＭＰＥＤＩＹＶＥＷＴＮＮＧＫＴＥＬＮＹＫＮＴＥＰＶＬ
ＤＳＤＧＳＹＦＭＹＳＫＬＲＶＥＫＫＮＷＶＥＲＮＳＹＳＣＳＶＶＨＥＧＬＨＮＨＨＴＴ
ＫＳＦＳＲＴＰＧＫ（配列番号２９１）

ＤＩＶＭＳＱＳＰＳＳＬＡＶＳＶＧＥＫＶＴＭＳＣＫＳＳＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹＬＡ
ＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＲＥＳＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ
ＩＳＳＶＫＡＥＤＬＡＶＹＹＣＱＱＹＹＳＹＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＡＤＡＡＰＴＶ
ＳＩＦＰＰＳＳＥＱＬＴＳＧＧＡＳＶＶＣＦＬＮＮＦＹＰＫＤＩＮＶＫＷＫＩＤＧＳＥＲ
ＱＮＧＶＬＮＳＷＴＤＱＤＳＫＤＳＴＹＳＭＳＳＴＬＴＬＴＫＤＥＹＥＲＨＮＳＹＴＣＥ
ＡＴＨＫＴＳＴＳＰＩＶＫＳＦＮＲＮＥＣ（配列番号２９２）

ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＲＰＧＡＳＶＴＬＳＣＫＡＳＧＤＴＦＴＤＦＥＩＨＷＶＫＱＴ
ＰＶＨＧＬＥＷＩＧＤＩＤＰＥＴＧＧＴＡＹＮＱＫＦＲＧＲＡＭＬＴＡＤＲＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＴＲＴＹＤＧＹＰＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
ＡＫＴＴＡＰＳＶＹＰＬＡＰＶＣＧＤＴＴＧＳＳＶＴＬＧＣＬＶＫＧＹＦＰＥＰＶＴＬＴ
ＷＮＳＧＳＬＳＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＤＬＹＴＬＳＳＳＶＴＶＴＳＳＴＷＰＳＱＳＩ
ＴＣＮＶＡＨＰＡＳＳＴＫＶＤＫＫＩ（配列番号２９３）

ＤＩＶＭＳＱＳＰＳＳＬＡＶＳＶＧＥＫＶＴＭＳＣＫＳＳＱＳＬＬＹＳＮＮＱＫＮＹＬＡ
ＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＲＥＳＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ
ＩＳＳＶＫＡＥＤＬＡＶＹＹＣＱＱＹＹＳＹＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＡＤＡＡＰＴＶ
ＳＩＦＰＰＳＳＥＱＬＴＳＧＧＡＳＶＶＣＦＬＮＮＦＹＰＫＤＩＮＶＫＷＫＩＤＧＳＥＲ
ＱＮＧＶＬＮＳＷＴＤＱＤＳＫＤＳＴＹＳＭＳＳＴＬＴＬＴＫＤＥＹＥＲＨＮＳＹＴＣＥ
ＡＴＨＫＴＳＴＳＰＩＶＫＳＦＮＲＮＥＣ（配列番号２９４）

【０３２９】

すべての形式がＥｒｋリン酸化を阻害した（図１０Ａ～図１０Ｃ）。図１０Ａで「ＭｅｔＭａｂ」と呼ばれる抗体形式については、Ｍｅｒｃｈａｎｔら（ＰＮＡＳ．１１０（３２）：Ｅ２９８７～Ｅ２９９６頁．２０１３）にさらに詳細に記載されている。

【０３３０】

Ｈｕ１８、Ｈｕ４４、およびＨｕ４６を含めて、ヒト化ＦＧＦＲ３抗体もＨＴＲＦアッセイで試験し、Ｅｒｋリン酸化を阻害することが見いだされた（図１１）。これらのヒト化抗体のIC_{50}も同様に決定した（それぞれ、図８Ａ～図８Ｃ）。

【０３３１】

ｉｎ　ｖｉｖｏ解析

抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ評価の場合、軟骨無形成症マウスモデル（Ａｃｈ）を使用した。軟骨無形成症マウスは、コラーゲンＩＩプロモーターの制御下でＧ３８０Ｒ突然変異を有するマウスＦＧＦＲ３タンパク質を過剰発現するトランスジェニックマウスである（Ｓｈａｚｅｅｂら、（２０１８）　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ　８、４６９頁）。マウスを、１日齢で遺伝子型を同定し、対照（すなわち生理食塩水）群または抗体投与群のいずれかに無作為化した。軟骨無形成症マウス（Ｇ３８０Ｒ）は、３日齢から２０日齢まで皮下（ＳＣ）に１日量を受けた。次いで、マウスを安楽死させ、マイクロＣＴ解析向けに２１日齢で骨を採取した。脛骨、大腿骨、脊椎骨および頭蓋骨を解析に使用し、３Ｄ　ｍｉｃｒｏＣＴ解析

を使用して長さを測定した。ＡＭＩＲＡ（Ｖ６．０．１、ＦＥＩ、Ｈｉｌｌｓｂｏｒｏ、ＯＲ、米国）を、骨長のすべての数値解析に使用した。骨に沿ったシードポイントおよびＡＭＩＲＡの３Ｄ長さツールを使用して、脚の骨の長さを測定した。結果が示したところは、ＫＣ１８　Ｆａｂで処置した軟骨無形成症（Ａｃｈ）マウスは、脛骨および大腿骨の長さが有意に伸長し（図１２Ａおよび図１２Ｂ）、脊椎骨および頭蓋骨の長さが有意に伸長し（図１３Ａおよび図１３Ｂ）、脳体積が有意に増大し（図１４）、かつ円背指数により評価して脊椎異常が矯正されたこと（図１５Ａ～図１５Ｂ）、である。ＫＣ１８　Ｆａｂで処置したＡｃｈマウスはまた、大腿骨成長板体積および大腿骨直径を含めて、いくつかの改善された骨パラメータを有した（図１６Ａおよび図１６Ｂ）。ＫＣ１８　Ｆａｂで処置したＡｃｈマウスはまた、ビヒクルで処置したものと比較して、脛骨の二次骨化中心のいっそうの発達により示されるように、改善された骨年齢を有した（図１７）。

【０３３２】

要約すると、軟骨無形成症は、ＦＧＦＲ３遺伝子における活性化突然変異に起因する小人症の最もよくある形態である。ＦＧＦＲ３タンパク質は成長板で発現し、その機能は適当な成長を調節することである。しかし、活性化突然変異は、低身長症および他の骨格奇形の主因である軟骨細胞の増殖および分化の過剰な阻害をもたらす。本明細書で生成された抗体は、ＦＧＦＲ３に特異的であると共にＦＧＦＲ３活性を阻害する。抗体の作用メカニズムは、リガンド結合を阻害すると共に受容体の活性化を防ぐことである。本明細書に記載の抗体は、リガンドの活性化を遮断することができ、続いて、Ｅｒｋリン酸化の低下により評価された下流のシグナル伝達を阻害することがすることができる。このことが、受容体活性の阻害という形で現れる。Ａｃｈマウスモデルにおける抗ＦＧＦＲ３抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ試験により実証されたところは、軸骨格および附属肢骨格に及ぼす効能である。より具体的には、大腿骨および脛骨の長さ、頭蓋骨の長さ、ならびに腰椎の長さの有意な伸長が観察された。

【図面】

【図１】

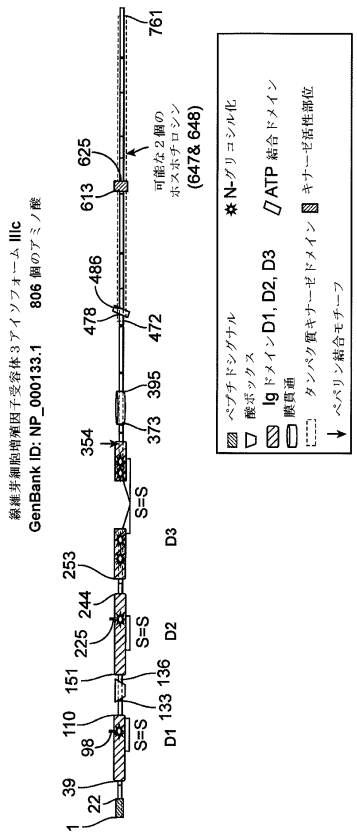


FIG. 1

【図２】

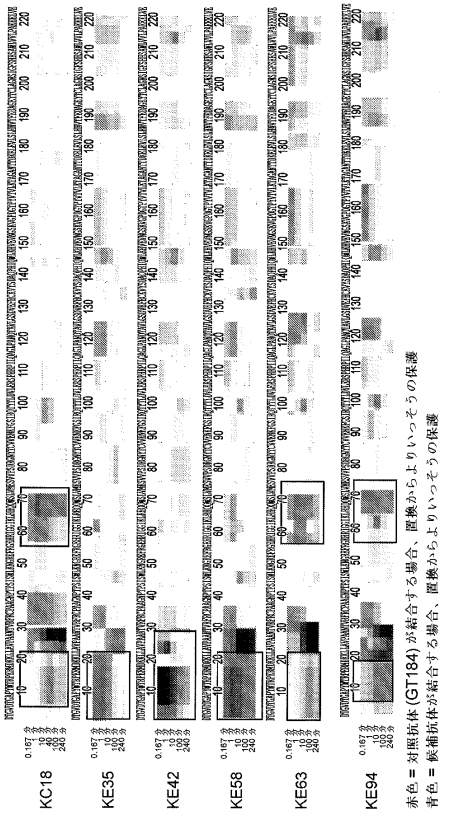


FIG. 2

【図３】

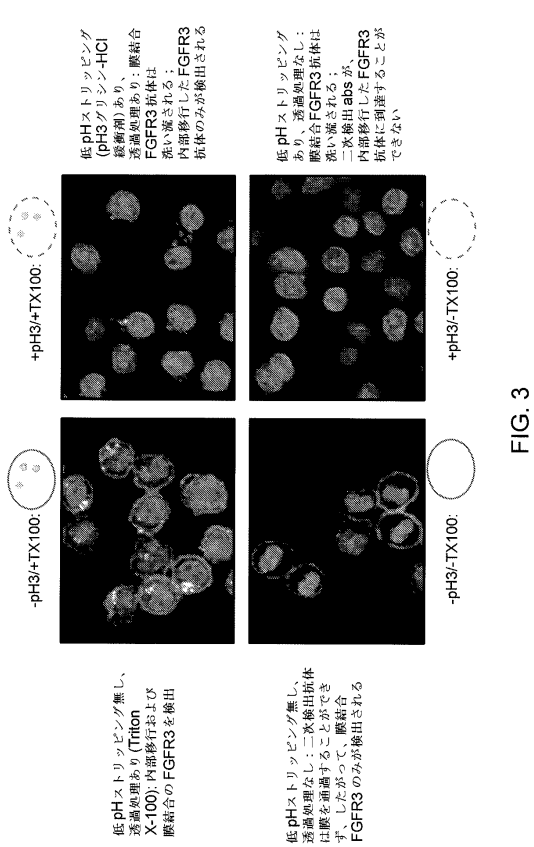


FIG. 3

【図４】

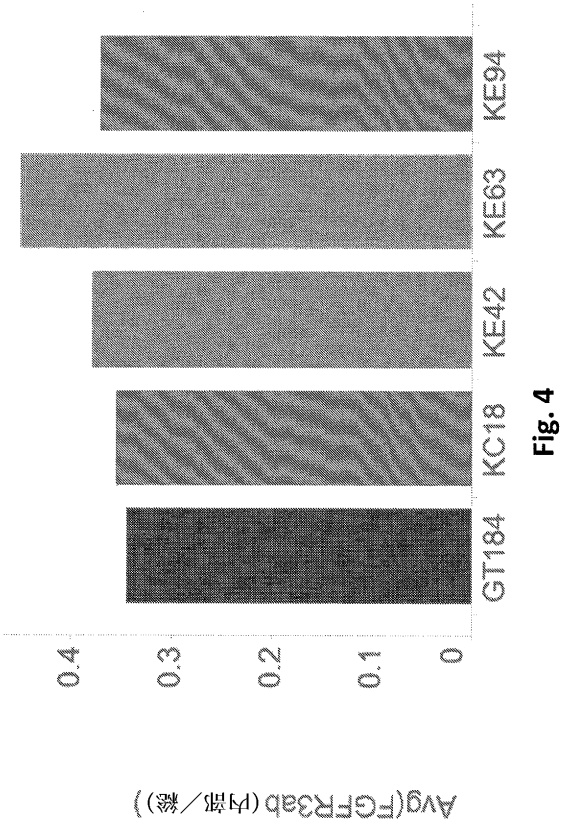
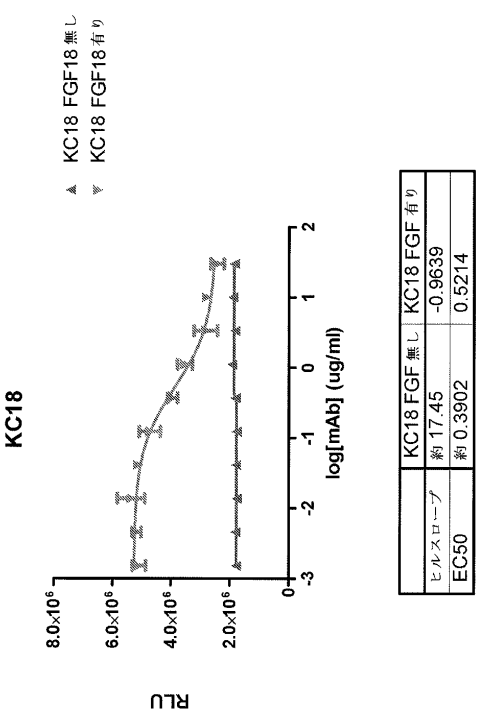


Fig. 4

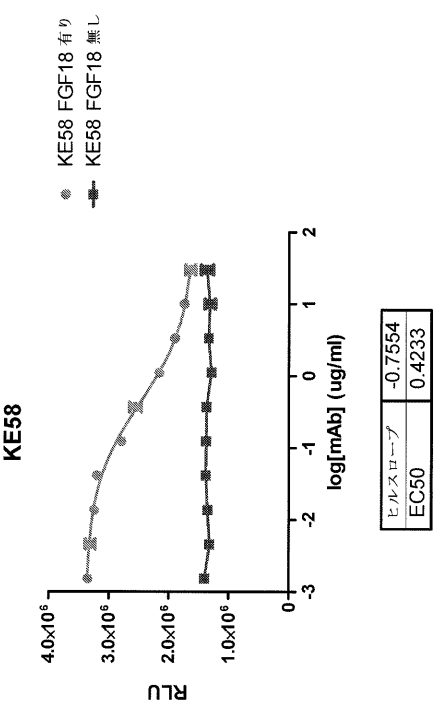
【図５Ａ】



	KC18 FGF 無し	KC18 FGF 有り
ヒルスロープ	約 17.45	-0.9639
EC50	約 0.3902	0.5214

Fig. 5A

【図５Ｂ】



ヒルスロープ	-0.7554
EC50	0.4233

Fig. 5B

【図５Ｃ】

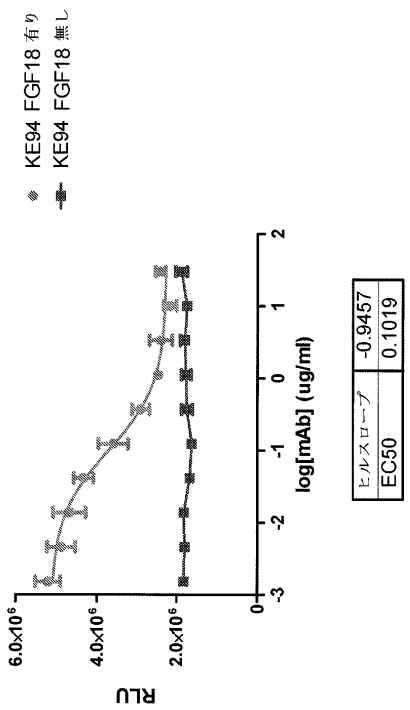


Fig. 5C

【図６】

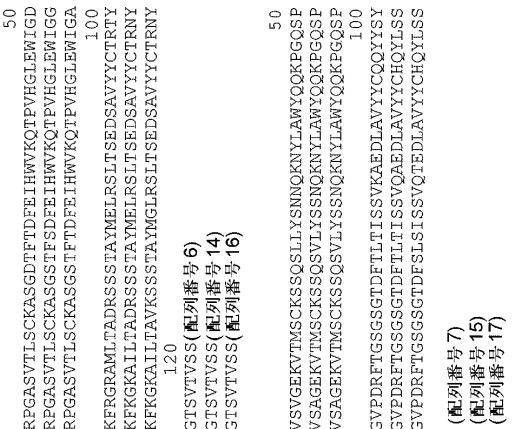


FIG. 6

【図７】

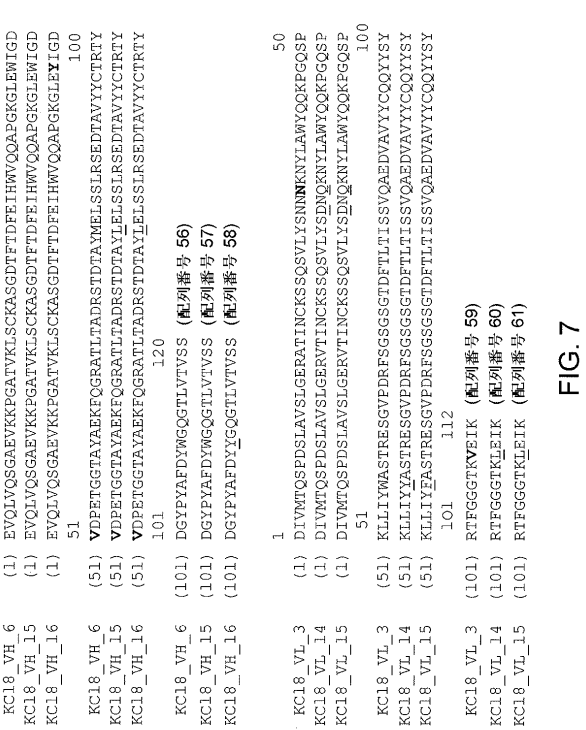


FIG. 7

【図８Ａ】

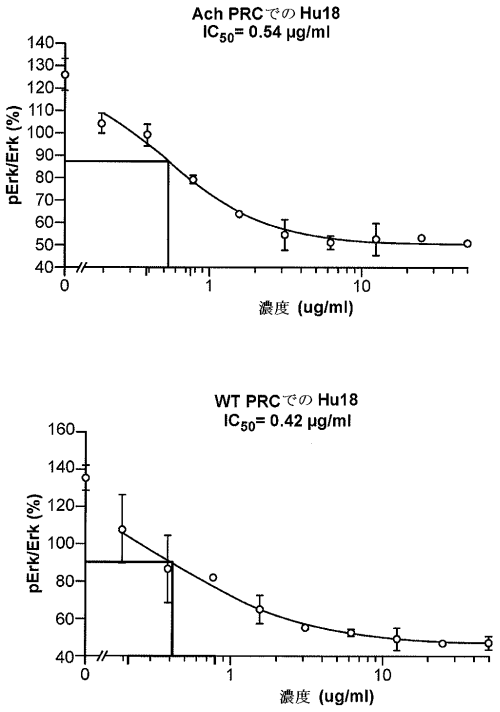


FIG. 8A

【図８Ｂ】

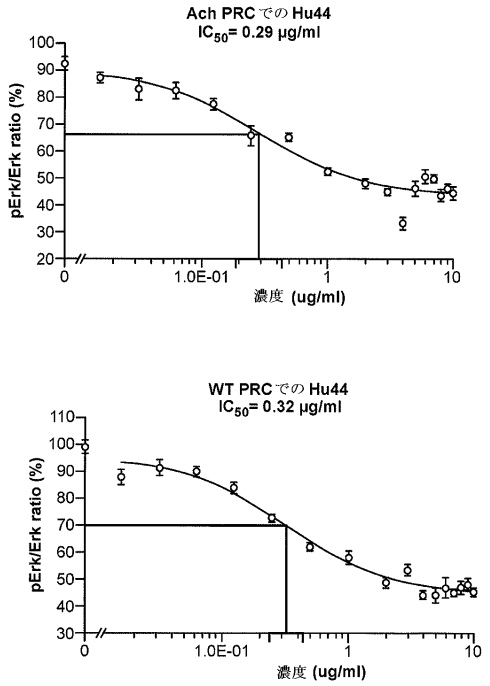


FIG. 8B

【図８Ｃ】

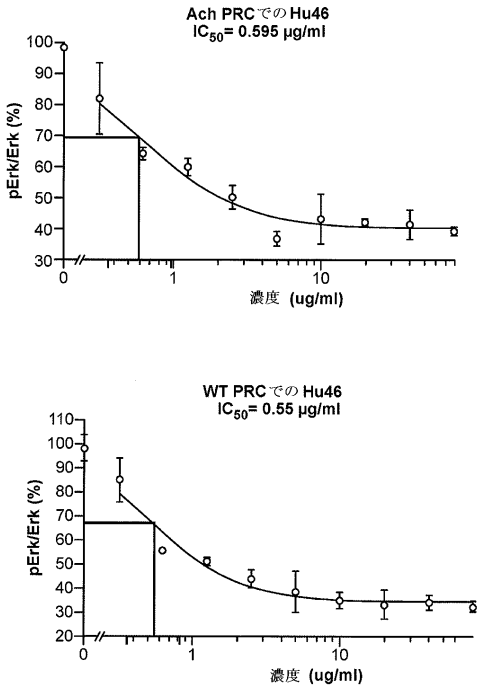
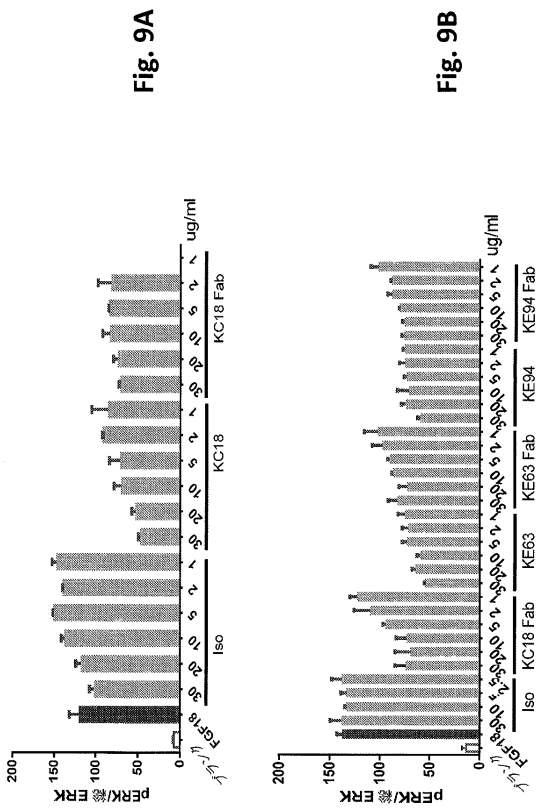


FIG. 8C

【図９】



【図１０Ａ】

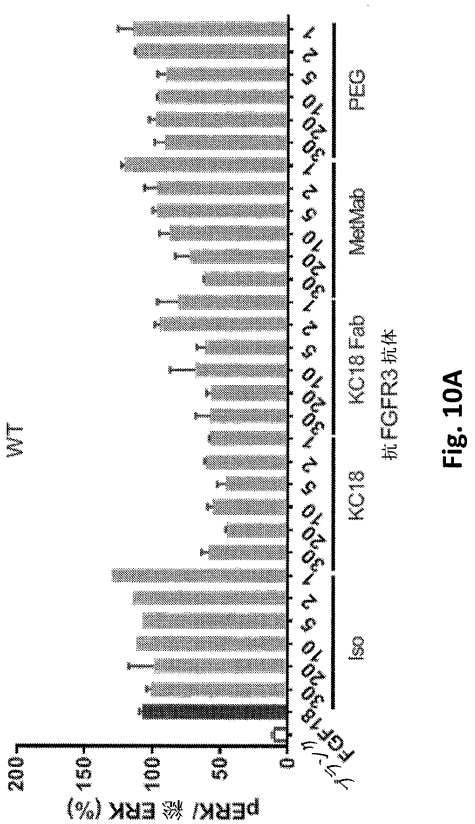


Fig. 10A

【図１０Ｂ】

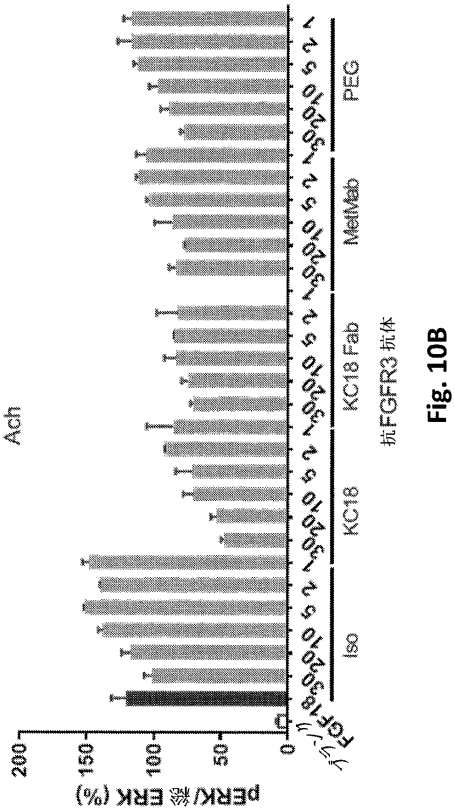


Fig. 10B

【図１０Ｃ】

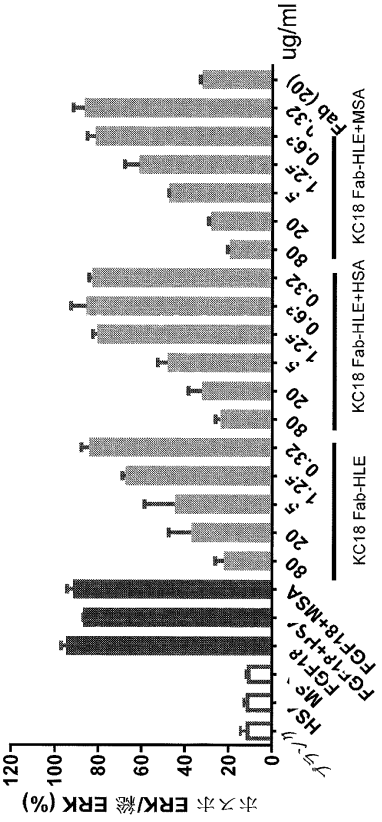


Fig. 10C

【図１１】

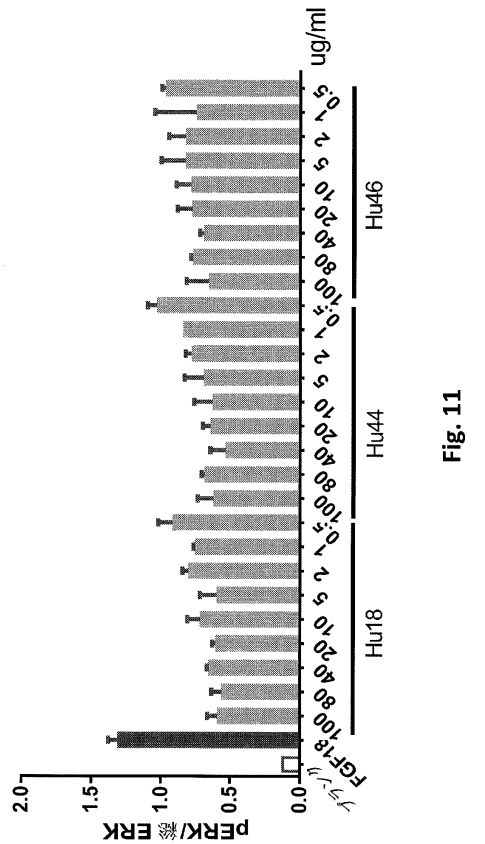


Fig. 11

【図１２】

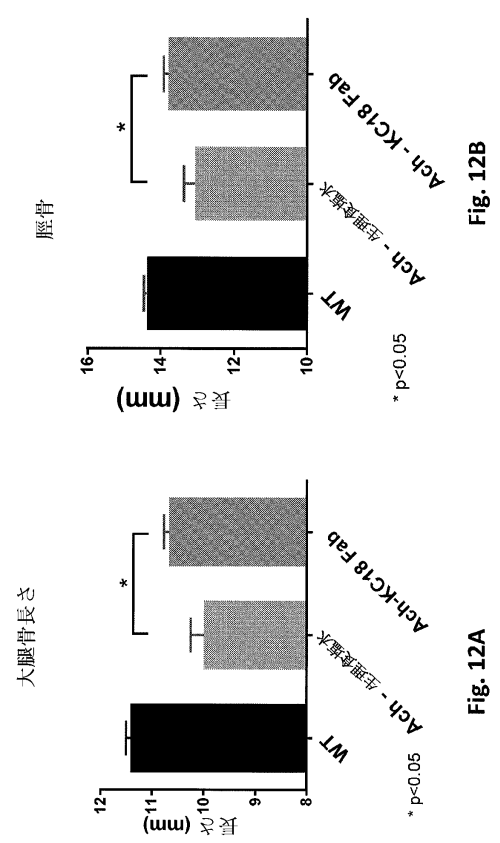


Fig. 12A

Fig. 12B

【図１３】

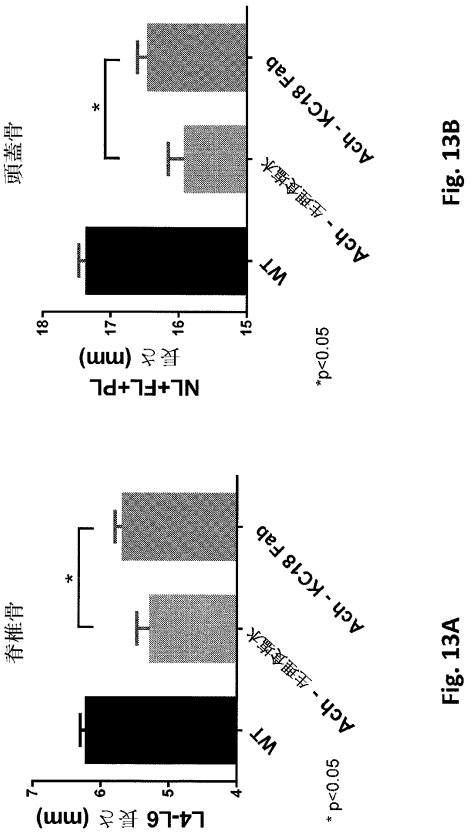


Fig. 13A

Fig. 13B

【図１４】

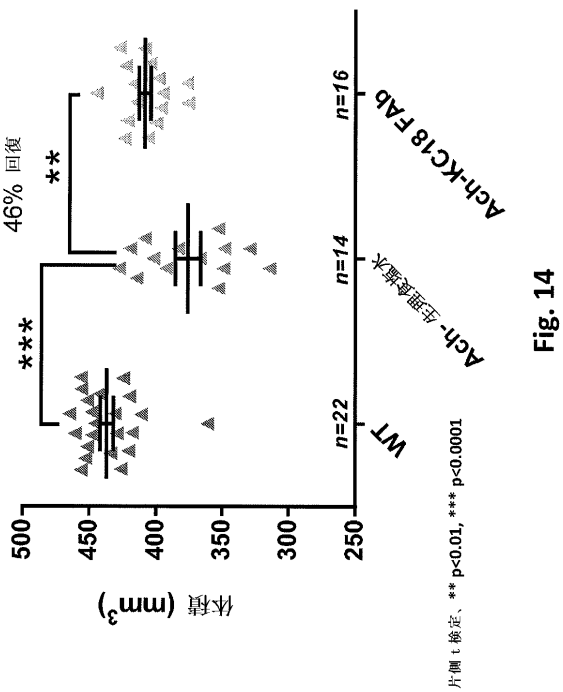


Fig. 14

【図１５】

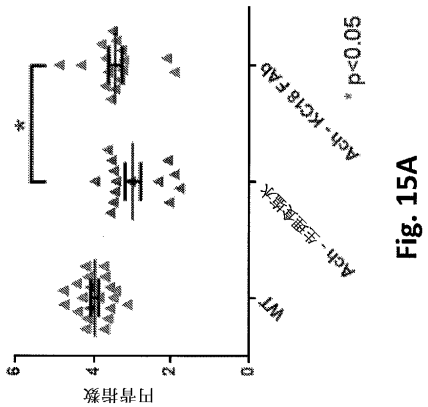


Fig. 15A

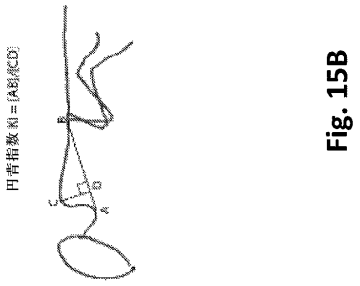


Fig. 15B

【図１６】



Fig. 16A

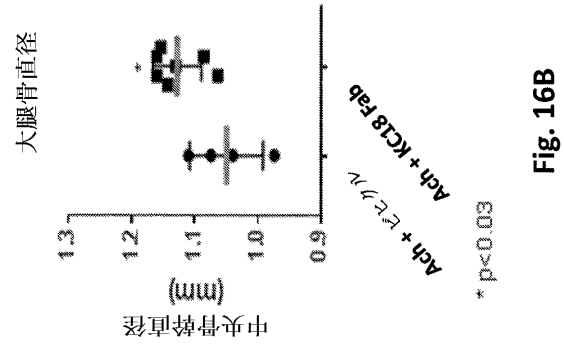


Fig. 16B

【図１７】

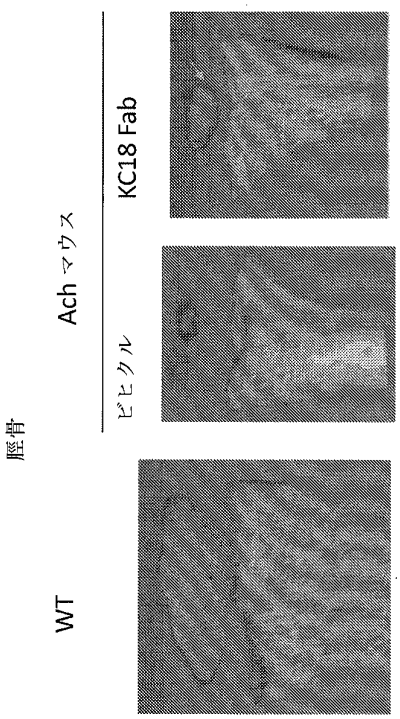


Fig. 17

【配列表】

２０２３５３８０９８０００００１.ａｐｐ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/046958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P19/08 C07K16/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 679 600 A1 (GENENTECH INC [US]) 1 January 2014 (2014-01-01) throughout, e.g. [0008]-[0011], [0107]-[0116], [0504]-[0513], claims 1, 16	1-81
X	EP 1 423 428 A2 (PROCHON BIOTECH LTD [IL]; MORPHOSYS AG [DE]) 2 June 2004 (2004-06-02) [0048],[0101], [0202]-[0204], claims 1, 17	1-81
X	US 2010/003258 A1 (WENG ZHIGANG [US] ET AL) 7 January 2010 (2010-01-07) throughout, e.g. [0009], [0010], [0080], claims 1,49	1-81

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2021	08/12/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/046958

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

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

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

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/046958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2679600 A1	01-01-2014	AR 075939 A1	04-05-2011
		AU 2010229994 A1	08-09-2011
		BR PI1006448 A2	18-08-2020
		CA 2754163 A1	30-09-2010
		CN 102378767 A	14-03-2012
		CN 104788564 A	22-07-2015
		CO 6450665 A2	31-05-2012
		DK 2411414 T3	05-10-2015
		EC SP11011417 A	30-11-2011
		EP 2411414 A1	01-02-2012
		EP 2679600 A1	01-01-2014
		EP 3702371 A1	02-09-2020
		ES 2549769 T3	02-11-2015
		HK 1167666 A1	07-12-2012
		HR P20150965 T1	06-11-2015
		HU E025726 T2	28-04-2016
		IL 214433 A	28-02-2017
		IL 250624 A	28-02-2018
		JP 5757534 B2	29-07-2015
		JP 2012521759 A	20-09-2012
		KR 20110129976 A	02-12-2011
		KR 20160135854 A	28-11-2016
		MA 33208 B1	02-04-2012
		MX 345909 B	22-02-2017
		NZ 594339 A	28-06-2013
		PE 20120553 A1	18-05-2012
		RU 2011142905 A	27-04-2013
		SG 174904 A1	28-11-2011
		SI 2411414 T1	29-01-2016
		TW 201038283 A	01-11-2010
		UA 104459 C2	10-02-2014
		US 2010247531 A1	30-09-2010
		US 2010291114 A1	18-11-2010
		US 2012321606 A1	20-12-2012
		US 2013046078 A1	21-02-2013
		US 2013287776 A1	31-10-2013
		US 2014187754 A1	03-07-2014
		US 2016168250 A1	16-06-2016
		US 2017158769 A1	08-06-2017
		US 2017204188 A1	20-07-2017
		US 2019330355 A1	31-10-2019
		WO 2010111367 A1	30-09-2010
		ZA 201105574 B	31-10-2012
EP 1423428 A2	02-06-2004	AT 440869 T	15-09-2009
		AU 2002314495 A1	02-01-2003
		AU 2002329540 A1	02-01-2003
		CA 2450793 A1	27-12-2002
		EP 1423428 A2	02-06-2004
		JP 2005500034 A	06-01-2005
		US 2005147612 A1	07-07-2005
		US 2009202547 A1	13-08-2009
		WO 02102854 A2	27-12-2002
		WO 02102972 A2	27-12-2002
		WO 02102973 A2	27-12-2002
US 2010003258 A1	07-01-2010	EP 2313435 A2	27-04-2011
		US 2010003258 A1	07-01-2010

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/046958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2010002862 A2	07-01-2010

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46		
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D	
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61P 19/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	19/00		
C12P 21/08 (2006.01)		A61P	35/00		
		C12P	21/08		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ョン

(72)発明者 ヤングド・チェン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ウィリアム・ブロンダイク
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ファウェイ・チウ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ソンヘ・パク
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ロニー・ウェイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ユ・チウ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ヤンフェン・チョウ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 センドリーヌ・レモワーヌ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション
(72)発明者 ヒョンソク・チョウ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２．ケンブリッジ．ビニー・ストリート５０．ジェンザイム・コーポレーション

Ｆターム（参考） 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01
4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA90Y AB01 AC14 AC20 BA02 CA25 CA44
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01
4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA76 EA20 FA74