

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-518843
(P2024-518843A)

(43)公表日 令和6年5月7日(2024.5.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 H 0 4 5
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	E	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全296頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-571502(P2023-571502)	(71)出願人	512006066		
(86)(22)出願日	令和4年5月18日(2022.5.18)		カイマブ・リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年12月27日(2023.12.27)		イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/063450		ッジ・バブラハム・リサーチ・キャンパ		
(87)国際公開番号	WO2022/243378		ス・ザ・ベネット・ビルディング・(B		
(87)国際公開日	令和4年11月24日(2022.11.24)		9 3 0)		
(31)優先権主張番号	63/190,016	(74)代理人	100127926		
(32)優先日	令和3年5月18日(2021.5.18)		弁理士 結田 純次		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100140132		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 竹林 則幸		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100216105		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 守安 智		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(72)発明者	リチャード・チャールズ・アルフレッド		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		・セインソン		
	最終頁に続く		イギリス国ケンブリッジ・シービー 2 2		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗 I C O S 抗体の使用

(57)【要約】

単剤療法、または併用療法、例えば、抗 P D－L 1 抗体もしくはその抗原結合性断片との併用療法としての、調節性 T 細胞とエフェクター T 細胞との間の比をモジュレートするため、患者の免疫系を刺激するため、および／または腫瘍もしくはがんを処置するための抗 I C O S 抗体またはその抗原結合性断片の治療的使用および投薬レジメン。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする対象における調節性T細胞（Treg）を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞（Teff）応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法であって、ヒトおよび／またはマウスICOSの細胞外ドメインに結合する抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含み、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.8mg～240mgの用量で対象に投与される、方法。

【請求項 2】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖相補性決定領域（HCDR）HCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに軽鎖相補性決定領域（LCDR）LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、ここで：

（a）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号363、配列番号364および配列番号365のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号370、配列番号371、配列番号372のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（b）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号377、配列番号378および配列番号379のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号384、配列番号385、配列番号386のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（c）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号391、配列番号392および配列番号393のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号398、配列番号399、配列番号400のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（d）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号405、配列番号406および配列番号407のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号412、配列番号413、配列番号414のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（e）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号419、配列番号420および配列番号421のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号426、配列番号427、配列番号428のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（f）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号435、配列番号436および配列番号437のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号442、配列番号443、配列番号444のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（g）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号449、配列番号450および配列番号451のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号456、配列番号457、配列番号458のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

（h）HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号463、配列番号464および配列番号465のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号4

10

20

30

40

50

70、配列番号471、配列番号472のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(i) HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号477、配列番号478および配列番号479のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号484、配列番号485、配列番号486のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、または

(j) HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号491、配列番号492および配列番号493のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号498、配列番号499、配列番号500のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含む、

請求項1に記載の方法。

【請求項3】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖相補性決定領域（HCDR）HCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに軽鎖相補性決定領域（LCDR）LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、ここで：

(a) HCDR1は、配列番号363のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号364のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号365のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号370のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号371のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号372のアミノ酸配列を含み；

(b) HCDR1は、配列番号377のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号378のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号379のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号384のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号385のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号386のアミノ酸配列を含み；

(c) HCDR1は、配列番号391のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号392のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号393のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号398のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号399のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号400のアミノ酸配列を含み；

(d) HCDR1は、配列番号405のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号406のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号407のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号412のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号413のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号414のアミノ酸配列を含み；

(e) HCDR1は、配列番号419のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号420のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号421のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号426のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号427のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号428のアミノ酸配列を含み；

(f) HCDR1は、配列番号435のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号436のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号437のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号442のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号443のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号444のアミノ酸配列を含み；

(g) HCDR1は、配列番号449のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号450のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号451のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号456のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号457のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号458のアミノ酸配列を含み；

(h) HCDR1は、配列番号463のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号464のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号465のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号470のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号471のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号472のアミノ酸配列を含み；

(i) HCDR1は、配列番号477のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号4

10

20

30

40

50

78のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号479のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号484のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号485のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号486のアミノ酸配列を含み；または

(j) HCDR1は、配列番号491のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号492のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号493のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号498のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号499のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号500のアミノ酸配列を含む、

請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

HCDR1は、配列番号405のアミノ酸配列を含み、

10

HCDR2は、配列番号406のアミノ酸配列を含み、

HCDR3は、配列番号407のアミノ酸配列を含み、

LCDR1は、配列番号412のアミノ酸配列を含み、

LCDR2は、配列番号413のアミノ酸配列を含み、

LCDR3は、配列番号414のアミノ酸配列を含む、

請求項3に記載の方法。

【請求項5】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖可変(VH)ドメインおよび軽鎖可変(VL)ドメインを含み、ここで：

(a) VHドメインは、配列番号366のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号373のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

20

(b) VHドメインは、配列番号380のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号387のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(c) VHドメインは、配列番号394のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号401のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

30

(d) VHドメインは、配列番号408のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号415のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(e) VHドメインは、配列番号422のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号429のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(f) VHドメインは、配列番号438のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号445のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

40

(g) VHドメインは、配列番号452のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号459のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(h) VHドメインは、配列番号467のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLドメインは、配列番号473のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を

50

含み；

(i) V Hドメインは、配列番号481のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、V Lドメインは、配列番号488のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；または

(j) V Hドメインは、配列番号494のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、V Lドメインは、配列番号501のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含む、

請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項6】

V Hドメインは、配列番号408に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含み、V Lドメインは、配列番号415に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

(a) V Hドメインは、配列番号366のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号373のアミノ酸配列を含み；

(b) V Hドメインは、配列番号380のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号387のアミノ酸配列を含み；

(c) V Hドメインは、配列番号394のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号401のアミノ酸配列を含み；

20

(d) V Hドメインは、配列番号408のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号415のアミノ酸配列を含み；

(e) V Hドメインは、配列番号422のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号429のアミノ酸配列を含み；

(f) V Hドメインは、配列番号438のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号445のアミノ酸配列を含み；

(g) V Hドメインは、配列番号452のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号459のアミノ酸配列を含み；

(h) V Hドメインは、配列番号467のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号473のアミノ酸配列を含み；

30

(i) V Hドメインは、配列番号480のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号487のアミノ酸配列を含み；または

(j) V Hドメインは、配列番号494のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号501のアミノ酸配列を含む、

請求項5に記載の方法。

【請求項8】

V Hドメインは、配列番号408のアミノ酸配列を含み、V Lドメインは、配列番号415のアミノ酸配列を含む、請求項5～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

40

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖および軽鎖を含み、ここで：

(a) 重鎖は、配列番号368のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号375のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(b) 重鎖は、配列番号385のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号389のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

(c) 重鎖は、配列番号396のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号403のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；

50

(d) 重鎖は、配列番号 410 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 417 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；

(e) 重鎖は、配列番号 424 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 432 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；

(f) 重鎖は、配列番号 440 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 447 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；

(g) 重鎖は、配列番号 454 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 461 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；

(h) 重鎖は、配列番号 468 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 475 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；

(i) 重鎖は、配列番号 482 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 489 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み；または

(j) 重鎖は、配列番号 496 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 503 のアミノ酸配列に対して少なくとも 85 %、90 % または 95 % の配列同一性を有する配列を含む、

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

重鎖は、配列番号 410 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号 417 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

(a) 重鎖は、配列番号 368 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 375 のアミノ酸配列を含み；

(b) 重鎖は、配列番号 382 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 389 のアミノ酸配列を含み；

(c) 重鎖は、配列番号 396 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 403 のアミノ酸配列を含み；

(d) 重鎖は、配列番号 410 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 417 のアミノ酸配列を含み；

(e) 重鎖は、配列番号 424 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 432 のアミノ酸配列を含み；

(f) 重鎖は、配列番号 440 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 447 のアミノ酸配列を含み；

(g) 重鎖は、配列番号 454 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 461 のアミノ酸配列を含み；

(h) 重鎖は、配列番号 468 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 475 のアミノ酸配列を含み；

(i) 重鎖は、配列番号 482 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 489 のアミノ酸配列を含み；または

(j) 重鎖は、配列番号 496 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 503 のアミノ酸配列を含む、

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

重鎖は、配列番号 410 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 417 のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列を含む、請求項 9 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

抗ICOS抗体は、ヒトIgG1抗体である、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

抗ICOS抗体は、KY1044である、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.5mg～約10mgの用量で対象に投与される、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 16】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.8mg～約8mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約8mg未満の用量（例えば、7.5mg以下の用量、7mg以下の用量）で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 18】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.8mg～約2.4mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 19】

20

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約2.4mg～約8mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 20】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.8mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 21】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約2.4mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 22】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約8mgの用量で対象に投与される、請求項15に記載の方法。

30

【請求項 23】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、2～6週間ごと、例えば、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごとまたは6週間ごとに対象に投与される、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 24】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに対象に投与される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 25】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、6週間ごとに対象に投与される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 26】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、毎月対象に投与される、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 27】

抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、少なくとも6か月間、例えば、6か月間、12か月間または12か月よりも長く対象に投与される、請求項1～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 28】

第2の治療剤を対象に投与することをさらに含む、請求項1～27のいずれか1項に記

50

載の方法。

【請求項 29】

第2の治療薬は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、約1200mgの用量で対象に投与される、請求項29または請求項30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 32】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、2～6週間ごと、例えば、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごとまたは6週間ごとに対象に投与される、請求項29～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 33】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに対象に投与される、請求項29～32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 34】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、6週間ごとに対象に投与される、請求項29～32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 35】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、毎月対象に投与される、請求項29～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 36】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、少なくとも6か月間、例えば、6か月間、12か月間または12か月よりも長く対象に投与される、請求項29～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 37】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片とともに対象に共投与される、請求項29～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 38】

抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片との交互用量で対象に投与され、例えば、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに投与され、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、6週間ごとに投与される、請求項29～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 39】

調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態は、腫瘍を含む、請求項1～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 40】

調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態は、がんを含む、請求項1～39のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 41】

がんは、進行性および／または転移性がんを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項 42】

がんは、トリプルネガティブ乳がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、陰茎がん、膀胱がん、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道がん、胃がん、黒色腫、腎細胞癌および／または子宮頸がんを含む、請求項40または請求項41に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021年5月18日に出願された米国仮特許出願第63／190,016号の利益を主張し、その全開示は、ここに、参照によって本明細書に組み入れられる。

【0002】

ASCIIテキストファイル（名称：728466-SA9-642PC__SL__ST25.txt；サイズ：290.6KB；作成日：2022年5月17日）における電子的に提出された配列表の内容は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

【0003】

1.2. 発明の分野

本発明は、哺乳動物の免疫応答、特に、T細胞応答を刺激するための、抗ICOS抗体（全長抗体またはその抗原結合性断片を含む）を含む組成物に関する。本発明は、患者における抗腫瘍T細胞応答の促進による抗腫瘍療法を含むイムノオncロジーにおけるそのような組成物の医学的使用、ならびに例えば、エフェクターT細胞の刺激によりおよび／または調節性T細胞の枯渇により、エフェクターT細胞活性に有利になるようにエフェクターT細胞と調節性T細胞との間のバランスをモジュレートすることが治療的利益である他の疾患および状態における組成物の使用にも関する。一部の実施形態において、本発明は、単剤療法としての抗ICOS抗体に関する。他の実施形態において、本発明は、併用療法、例えば、抗PD-L1抗体（全長抗体またはその抗原結合性断片を含む）をさらに含む併用療法の一部としての抗ICOS抗体に関する。本発明は、対象における哺乳動物の免疫応答、例えば、抗腫瘍T細胞応答を刺激する際に驚くべきことに有効である、抗ICOS抗体（単剤療法として、または併用療法の一部として）の投薬量および／または頻度にも関する。

10

20

【背景技術】

【0004】

1.3. 背景

ICOS（誘導性T細胞共刺激因子）は、1999年に最初に特定された、免疫応答、特に、体液性免疫応答の調節に関与するCD28遺伝子ファミリーのメンバーである[1]。これは、55kDaの膜貫通タンパク質であり、2つの異なってグリコシル化されたサブユニットを有するジスルフィド連結されたホモ二量体として存在する。ICOSは、Tリンパ球上で独占的に発現され、各種のT細胞サブユニット上において見出される。これは、ナイーブTリンパ球上において低レベルで存在するが、その発現は、免疫活性化の際に迅速に誘導され、TCRの関与およびCD28による共刺激などの炎症促進性刺激に応答して上方調節される[2、3]。ICOSは、T細胞活性化の後期段階、メモリーT細胞形成、および重要なことには、T細胞依存性B細胞応答による液性応答の調節において役割を果たす[4、5]。細胞内で、ICOSは、PI3Kに結合し、キナーゼのホスホイノシチド依存性キナーゼ1（PK1）およびプロテインキナーゼB（PKB）を活性化する。ICOSの活性化は、細胞死を防止し、細胞代謝を上方調節する。ICOSの非存在下（ICOSノックアウト）または抗ICOS中和抗体の存在下で、炎症促進性応答の抑制が存在するであろう。

30

40

【0005】

ICOSは、B細胞および抗原提示細胞（APC）上で発現したICOSリガンドに結合する[6、7]。共刺激分子として、これは、抗原に対するTCR媒介免疫応答および抗体応答を調節する働きをする。T調節性細胞上におけるICOSの発現は、この細胞型ががん細胞の免疫監視において負の役割を果たす一卵巣がんにおいてこれについての新たな証拠が存在する[8]—ことを示唆しているので、重要である。重要なことには、ICOS発現は、腫瘍微小環境に存在するCD4+およびCD8+エフェクター細胞と比較して、腫瘍内調節性T細胞（Treg）上においてより高いことが報告されている。Fc媒介細胞エフェクター機能を有する抗体を使用するTregの枯渇は、前臨床モデルにおいて、強い抗腫瘍有効性を実証している[9]。動物モデルおよび免疫チェックポイント阻

50

害剤で処置された患者の両方において、抗腫瘍効果におけるICOSを関係付ける証拠が増えている。ICOSまたはICOSL枯渇のマウスにおいて、抗CTLA4療法の抗腫瘍効果は、減少するが[10]、正常なマウスにおいて、ICOSリガンドは、黒色腫および前立腺がんにおける抗CTLA4処置の有効性を増加させる[11]。さらにまた、ヒトにおいて、進行性黒色腫患者のレトロスペクティブ研究は、イピリムマブ（抗CTLA4）処置後に、ICOSのレベルの増加を示した[12]。加えて、ICOS発現は、抗CTLA4で処置された膀胱がん患者において上方調節される[13]。抗CTLA4療法で処置されたがん患者において、腫瘍特異的IFN γ 産生CD4⁺T細胞のバルクは、ICOS陽性であるが、ICOS陽性CD4⁺T細胞の持続的な上昇は、生存と関連することも観察されている[12、13、14]。

10

【0006】

WO2016/120789号は、抗ICOS抗体を記載し、T細胞を活性化するため、ならびにがん、感染性疾患および／または敗血症を処置するためのそれらの使用を提案した。いくつかのマウス抗ICOS抗体が作成され、そのサブセットは、ヒトICOS受容体のアゴニストであることが報告された。抗体「422.2」は、リード抗ICOS抗体として選択され、ヒト化されて、「H2L5」と指定されるヒト「IgG4PE」抗体が生成された。H2L5は、ヒトICOSに対して1.34nMおよびカニクイザルICOSに対して0.95nMの親和性を有すること、T細胞におけるサイトカイン産生を誘導すること、ならびにCD3刺激と併せてT細胞活性化マーカーを上方調節することが報告された。しかしながら、移植されたヒト黒色腫細胞を保持するマウスは、対照処置群と比較して、最小限の腫瘍成長の遅延のみを示すか、またはH2L5 hIgG4PEで処置された場合に生存を増加させることが報告された。抗体はまた、イピリムマブまたはペムブロリズマブ単剤療法と比較して、イピリムマブ（抗CTLA-4）またはペムブロリズマブ（抗PD-1）との併用実験において、腫瘍成長のさらなる阻害を有意に生じなかった。最後に、移植された結腸がん細胞（CT26）を保持するマウスにおいて、イピリムマブまたはペムブロリズマブのマウス代替物と組み合わせた低用量のH2L5のマウス交差反応性代替物は、抗CTLA4および抗PD1療法単独と比較して、全生存期間はわずかに改善したのみであった。強い治療的利益の類似する欠如は、移植されたEMT6細胞を保持するマウスにおいて示された。

20

【0007】

WO2016/154177号は、抗ICOS抗体のさらなる例を記載した。これらの抗体は、エフェクターCD8⁺T細胞（TEff）を含むCD4⁺T細胞のアゴニストであること、およびT調節性細胞（TReg）を枯渇させることが報告された。TEff対TReg細胞に対する抗体の選択的効果が記載され、それによって、抗体は、より低いレベルのICOSを発現するTEffに対する最小限の効果を有しながら、TRegを優先的に枯渇させることができた。抗ICOS抗体は、がんの処置における使用について提案され、抗PD-1または抗PD-L1抗体との併用療法が記載された。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

40

【非特許文献1】Hutloff Aら ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*. 1999年1月21日; 397(6716): 263~6頁。

【非特許文献2】Beier K Cら Induction, binding specificity and function of human ICOS. *Eur J Immunol*. 2000年12月; 30(12): 3707~17頁。

【非特許文献3】Coyle A Jら The CD28-related molecule ICOS is required for effective T cell-dependent immune responses. *Immunity*. 20

50

00年7月;13(1):95~105頁。

【非特許文献4】Dong C ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. *Nature*. 2001年1月4日;409(6816):97~101頁。

【非特許文献5】Mak T W Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell-dependent B cell responses. *Nat Immunol*. 2003年8月;4(8):765~72頁。

【非特許文献6】Swallow M M、Wallin J J、Sha W C. B7h, a novel costimulatory homolog of B7.1 and B7.2, is induced by TNFalpha. *Immunity*. 1999年10月;11(4):423~32頁。

【非特許文献7】Wang S Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS. *Blood*. 2000年10月15日;96(8):2808~13頁。

【非特許文献8】Conrad C、Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in the tumor microenvironment: A dangerous liaison. *Oncoimmunology*. 2013年5月1日;2(5):e2388。

【非特許文献9】Simpson S、Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J. Exp. Med*. 210(9):1695~1710頁 2013

【非特許文献10】Fu T、He Q、Sharma P. The ICOS/ICOSL pathway is required for optimal antitumor responses mediated by anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res*. 2011年8月15日;71(16):5445~54頁。

【非特許文献11】Fan X、Quezada S A、Sepulveda M A、Sharma P、Allison J P. Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy. *J Exp Med*. 2014年4月7日;211(4):715~25頁。

【非特許文献12】Carthon, B. C. Preoperative CTLA-4 blockade: Tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res*. 16:2861~2871頁。

【非特許文献13】Liakou C I CTLA-4 blockade increases IFNgamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008年9月30日;105(39):14987~92頁。

【非特許文献14】Vonderheide, R. H. 2010. Tremelimumab in combination with exemestane in p

10

20

30

40

50

patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. Clin. Cancer Res. 16:3485~3494頁。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

1. 4. 発明の概要

エフェクターT細胞活性を増加させるように作用するICOSに対する抗体は、免疫/oncologyにおける、ならびにさまざまな疾患および状態およびワクチン接種レジメンを含むCD8+ T細胞応答が有益である他の医学的状況における、治療的アプローチを示す。免疫構成要素が関与する多くの疾患および状態において、CD8+ T細胞免疫応答を示すエフェクターT細胞（TEff）と、TEffを下方調節することにより免疫応答を抑制する調節性T細胞（TReg）との間にバランスが存在する。本発明は、エフェクターT細胞活性に有利になるようにこのTEff/TRegバランスをモジュレートする抗体に関する。ICOSの高度に陽性の調節性T細胞の枯渇の引き金を引く抗体は、TEffの抑制を軽減し、したがって、エフェクターT細胞応答を促進する正味の効果を有する。抗ICOS抗体についての追加または補完メカニズムは、ICOS受容体レベルでのアゴニスト活性を介して、エフェクターT細胞応答を刺激することである。

【0010】

調節性T細胞（TReg）と比較したエフェクターT細胞（TEff）上におけるICOSの相対的発現、およびこれらの細胞集団の相対的活性は、インビボでの抗ICOS抗体の全体的な効果に影響を及ぼす。想定される作用機序は、エフェクターT細胞のアゴニズムをICOS陽性調節性T細胞の枯渇と組み合わせる。これらの2つの異なるT細胞集団に対する異なる効果およびさらに逆の効果は、ICOS発現のそれらの異なるレベルに起因して達成可能である。抗ICOS抗体のそれぞれの可変領域および定常領域の二重操作は、CD8/TReg比に影響を及ぼすことによって、エフェクターT細胞応答に対する正味の正の効果を示す分子を提供することができる。ICOS受容体を活性化するアゴニスト抗体の抗原結合ドメインは、抗体が結合する高度に発現する細胞の下方調節および/またはクリアランスを促進する抗体の定常（Fc）領域と組み合わせられる。エフェクター陽性定常領域は、標的細胞（TReg）に対して細胞のエフェクター機能を補充するため、例えば、抗体依存性細胞媒介性傷害（ADCC）または抗体依存性細胞捕食（ADCP）を促進するために使用される。そのため、抗体は、エフェクターT細胞活性化を促進するように、および免疫抑制性T調節性細胞を下方調節するように作用する。ICOSは、TEff上よりもTReg上でより高度に発現されるので、治療バランスは、TRegが枯渇されながら、TEff機能が促進されることによって達成され、T細胞免疫応答（例えば、抗腫瘍応答または他の治療的に有益なT細胞応答）の正味の増加をもたらす。

【0011】

いくつかの前臨床研究および臨床研究は、腫瘍微小環境（TME）における高いエフェクターT細胞とTreg細胞の比と全生存期間との間の強い正の相関を示している。卵巣がん患者において、CD8:Treg細胞の比は、良好な臨床転帰の指標であることが報告されている[15]。類似の観察は、イピリムマブを受けた後の転移性黒色腫患者において行われた[16]。前臨床研究において、TMEにおける高いエフェクター細胞:Treg比が抗腫瘍応答に関連することも示されている[43]。

【0012】

本発明は、驚くべきことに低用量で有効性を有するものを含む、ヒトICOSに結合する抗体を提供する。抗体は、ICOSの細胞外ドメインを標的にし、それによってICOSを発現するT細胞に結合する。IFNγ発現および分泌を増加させる能力によって示されるように、ICOSに対するアゴニスト効果を有するように設計され、このようにして、エフェクターT細胞の機能を増強する抗体の例が提供される。述べたように、抗ICO

S抗体はまた、それらが結合する細胞を枯渇するように操作され、これは、調節性T細胞を優先的に下方調節し、エフェクターT細胞応答に対するこれらの細胞の抑制効果を押し上げ、およびこのようにしてエフェクターT細胞応答全体を促進する効果を有するはずである。それらの作用メカニズムにもかかわらず、本発明による抗ICOS抗体が、実施例において示されるように、T細胞応答を刺激し、インビボでの抗腫瘍効果を有することが経験的に実証される。所望のレベルのFcエフェクター機能を有する定常領域を含むもの、または適切な場合にそのようなエフェクター機能が存在しないものなどの適切な抗体フォーマットの選択により、抗ICOS抗体は、エフェクターT細胞応答が有益である、および／または調節性T細胞の抑制が所望される、疾患および状態の処置を含む各種の医学的状況における使用のために合わされる。

10

【0013】

例示的な抗体としては、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008およびSTIM009が挙げられ、それらの配列は、本明細書に示される。

【0014】

一部の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法であって、ヒトおよび／またはマウスICOSの細胞外ドメインに結合する抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含み、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、約0.8mg～240mgの用量で対象に投与される、方法を提供する。

20

【0015】

一部の実施形態において、調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法において使用される抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖相補性決定領域(HCDR)HCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに軽鎖相補性決定領域(LCDR)LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、ここで、(a)HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号363、配列番号364および配列番号365のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号370、配列番号371、配列番号372のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(b)HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号377、配列番号378および配列番号379のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号384、配列番号385、配列番号386のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(c)HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号391、配列番号392および配列番号393のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号398、配列番号399、配列番号400のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(d)HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号405、配列番号406および配列番号407のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号412、配列番号413、配列番号414のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(e)HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、配列番号419、配列番号420および配列番号421のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、配列番号426、配列番号427、配列番号428のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(f)HCD

30

40

50

R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、配列番号 4 3 5、配列番号 4 3 6 および配列番号 4 3 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、配列番号 4 4 2、配列番号 4 4 3、配列番号 4 4 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み； (g) H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、配列番号 4 4 9、配列番号 4 5 0 および配列番号 4 5 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7、配列番号 4 5 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み； (h) H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、配列番号 4 6 3、配列番号 4 6 4 および配列番号 4 6 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、配列番号 4 7 0、配列番号 4 7 1、配列番号 4 7 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み； (i) H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、配列番号 4 7 7、配列番号 4 7 8 および配列番号 4 7 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、配列番号 4 8 4、配列番号 4 8 5、配列番号 4 8 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、または (j) H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 は、配列番号 4 9 1、配列番号 4 9 2 および配列番号 4 9 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、配列番号 4 9 8、配列番号 4 9 9、配列番号 5 0 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、(a) H C D R 1 は、配列番号 3 6 3 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 3 6 4 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 3 6 5 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 3 7 0 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 3 7 1 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 3 7 2 のアミノ酸配列を含み； (b) H C D R 1 は、配列番号 3 7 7 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 3 7 8 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 3 7 9 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 3 8 4 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 3 8 5 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 3 8 6 のアミノ酸配列を含み； (c) H C D R 1 は、配列番号 3 9 1 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 3 9 2 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 3 9 3 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 3 9 8 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 3 9 9 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 0 0 のアミノ酸配列を含み； (d) H C D R 1 は、配列番号 4 0 5 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 0 6 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 0 7 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 1 3 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含み； (e) H C D R 1 は、配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 2 0 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 2 1 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 2 6 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 2 7 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 2 8 のアミノ酸配列を含み； (f) H C D R 1 は、配列番号 4 3 5 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 3 6 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 3 7 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 4 4 のアミノ酸配列を含み； (g) H C D R 1 は、配列番号 4 4 9 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 5 0 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 5 1 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 5 6 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 5 7 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 5 8 のアミノ酸配列を含み； (h) H C

10

20

30

40

50

D R 1 は、配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 6 4 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 6 5 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 7 0 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 7 1 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 7 2 のアミノ酸配列を含み；(i) H C D R 1 は、配列番号 4 7 7 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 7 8 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 7 9 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 8 4 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 8 5 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 4 8 6 のアミノ酸配列を含み；または(j) H C D R 1 は、配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 4 9 2 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 4 9 3 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 4 9 8 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 4 9 9 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 5 0 0 のアミノ酸配列を含む。

10

【0016】

別の実施形態において、調節性 T 細胞 (T r e g) を枯渇させることおよび／またはエフェクター T 細胞 (T e f f) 応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、配列番号 4 0 5 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 4 0 6 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、配列番号 4 0 7 のアミノ酸配列を含む H C D R 3、配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、配列番号 4 1 3 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、および配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む抗 I C O S 抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含む。

20

【0017】

別の実施形態において、調節性 T 細胞 (T r e g) を枯渇させることおよび／またはエフェクター T 細胞 (T e f f) 応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、重鎖可変 (V H) ドメインおよび軽鎖可変 (V L) ドメインを含む抗 I C O S 抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含み、ここで、(a) V H ドメインは、配列番号 3 6 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 3 7 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(b) V H ドメインは、配列番号 3 8 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 3 8 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(c) V H ドメインは、配列番号 3 9 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 0 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(d) V H ドメインは、配列番号 4 0 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 1 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(e) V H ドメインは、配列番号 4 2 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 2 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(f) V H ドメインは、配列番号 4 3 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 4 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(g) V H ドメインは、配列番号 4 5 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 5 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(h) V H ドメインは、配列番号 4 6 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み、V L ドメインは、配列番号 4 7 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する配列を含み；(i) V H ドメインは、配列番号 4 8 1 のア

30

40

50

ミノ酸配列に対して少なくとも 85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLDドメインは、配列番号488のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；または(j) VHドメインは、配列番号494のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、VLDドメインは、配列番号501のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、(a) VHドメインは、配列番号366のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号373のアミノ酸配列を含み；(b) VHドメインは、配列番号380のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号387のアミノ酸配列を含み；(c) VHドメインは、配列番号394のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号401のアミノ酸配列を含み；(d) VHドメインは、配列番号408のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号415のアミノ酸配列を含み；(e) VHドメインは、配列番号422のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号429のアミノ酸配列を含み；(f) VHドメインは、配列番号438のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号445のアミノ酸配列を含み；(g) VHドメインは、配列番号452のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号459のアミノ酸配列を含み；(h) VHドメインは、配列番号467のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号473のアミノ酸配列を含み；(i) VHドメインは、配列番号480のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号487のアミノ酸配列を含み；または(j) VHドメインは、配列番号494のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号501のアミノ酸配列を含む。

10

20

【0018】

別の実施形態において、調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、配列番号408に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含むVHドメインおよび配列番号415に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含むVLDドメインを含む抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、VHドメインは、配列番号408のアミノ酸配列を含み、VLDドメインは、配列番号415のアミノ酸配列を含む。

【0019】

別の実施形態において、調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、重鎖および軽鎖を含む抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含み、ここで、(a)重鎖は、配列番号368のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号375のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(b)重鎖は、配列番号385のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号389のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(c)重鎖は、配列番号396のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号403のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(d)重鎖は、配列番号410のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号417のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(e)重鎖は、配列番号424のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号432のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(f)重鎖は、配列番号440のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号447のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(g)重鎖は、配列番号454

30

40

50

のアミノ酸配列に対して少なくとも 85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号461のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(h)重鎖は、配列番号468のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号475のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；(i)重鎖は、配列番号482のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号489のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み；または(j)重鎖は、配列番号496のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖は、配列番号503のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、(a)重鎖は、配列番号368のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号375のアミノ酸配列を含み；(b)重鎖は、配列番号382のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号389のアミノ酸配列を含み；(c)重鎖は、配列番号396のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号403のアミノ酸配列を含み；(d)重鎖は、配列番号410のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号417のアミノ酸配列を含み；(e)重鎖は、配列番号424のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号432のアミノ酸配列を含み；(f)重鎖は、配列番号440のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号447のアミノ酸配列を含み；(g)重鎖は、配列番号454のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号461のアミノ酸配列を含み；(h)重鎖は、配列番号468のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号475のアミノ酸配列を含み；(i)重鎖は、配列番号482のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号489のアミノ酸配列を含み；または(j)重鎖は、配列番号496のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号503のアミノ酸配列を含む。

10

20

【0020】

別の実施形態において、調節性T細胞(Treg)を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞(Teff)応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、配列番号410に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む重鎖および配列番号417に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む軽鎖を含む抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、重鎖は、配列番号410のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号417のアミノ酸配列を含む。

30

【0021】

別の実施形態において、方法は、ヒトIgG1抗体である抗ICOS抗体を投与することを含む。

【0022】

別の実施形態において、方法は、KY1044を投与することを含む。

【0023】

別の実施形態において、方法は、約0.5mg～約10mgの用量で抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約0.8mg～約8mgの用量で抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約8mg未満の用量(例えば、7.5mg以下の用量、7mg以下の用量)で抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約0.8mg～約2.4mgの用量で抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約2.4mg～約8mgの用量で抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)を対象に投与することを含む。

40

【0024】

50

別の実施形態において、方法は、約 0.8 mg の用量で抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約 2.4 mg の用量で抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、約 8 mg の用量で抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）を対象に投与することを含む。

【0025】

別の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、2～6週間ごと、例えば、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごとまたは6週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、3週間ごとに投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、6週間ごとに投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、毎月投与される。

10

【0026】

別の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、1回投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、1回よりも多く投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、少なくとも6か月間、例えば、6か月間、12か月間または12か月よりも長く投与される。

20

【0027】

別の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、単剤療法として投与される。一部の実施形態において、抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片（例えば、KY1044）は、併用療法において投与される。例えば、一部の実施形態において、調節性T細胞（Treg）を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞（Teff）応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置する方法は、第2の治療剤を対象に投与することをさらに含む。

【0028】

別の実施形態において、第2の治療薬は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、約1200 mg の用量で対象に投与される。

30

【0029】

別の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、2～6週間ごと、例えば、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごとまたは6週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、3週間ごとに投与される。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、6週間ごとに投与される。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、毎月投与される。

40

【0030】

別の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、1回投与される。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、1回よりも多く投与される。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾリズマブ）は、少なくとも6か月間、例えば、6か月間、12か月間または12か月よりも長く投与される。別の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに抗 ICOS 抗体またはその抗原結合性断片とともに対象に共投与される。

【0031】

別の実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片（例えば、アテゾ

50

リズムブ)は、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片(例えば、KY1044)との交互用量で対象に投与され、例えば、抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片は、3週間ごとに投与され、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、6週間ごとに投与される。

【0032】

別の実施形態において、方法は、腫瘍を処置することを含む。一部の実施形態において、方法は、がんを処置することを含む。一部の実施形態において、がんは、進行性および/または転移性がんを含む。一部の実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、陰茎がん、膵臓がん、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道がん、胃がん、黒色腫、腎細胞癌および/または子宮頸がんを含む。

10

【0033】

抗体を含む医薬組成物も提供される。

【0034】

ICOSノックアウト動物を、交差反応性抗体を作成するために使用した。とりわけ、強い力価が、ICOSノックアウトマウスにおいて得られ、非常に機能的な抗体が、所望の交差反応性抗体を含む、抗体レパートリーの中から単離された。WO2018/029474A2号を参照されたい(ここに、その全体が参照によって組み入れられる)。

【0035】

本発明の例示的な実施形態は、図面、下記の記載、および添付の特許請求の範囲に示される。

20

【0036】

1.5. 図面の簡単な説明

本発明のある特定の態様および実施形態を、ここに、添付の図面を参照してより詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】実施例1に記載される研究についてのマウスにおける経時的なA20腫瘍の体積を示すグラフ。それぞれの処置群は、群あたりn=8の個々の動物における腫瘍サイズを示すスパイダープロットによって示される。それぞれの群について、腫瘍の徴候なし(疾患の治癒を示す)の動物の数を、グラフの左下に示す。投薬を、腫瘍細胞移植後8、11、15、18、22、25および29日目に行い、投薬回数を、灰色の影付き領域によって示す。対照群(図1)および抗PD-L1処置群(図2)と比較して、STIM001 mIgG2a(図3)およびSTIM003 mIgG2a(図4)処置群は、A20腫瘍成長の有意な阻害を示した。

30

【図2】実施例1に記載される研究についてのマウスにおける経時的なA20腫瘍の体積を示すグラフ。それぞれの処置群は、群あたりn=8の個々の動物における腫瘍サイズを示すスパイダープロットによって示される。それぞれの群について、腫瘍の徴候なし(疾患の治癒を示す)の動物の数を、グラフの左下に示す。投薬を、腫瘍細胞移植後8、11、15、18、22、25および29日目に行い、投薬回数を、灰色の影付き領域によって示す。対照群(図1)および抗PD-L1処置群(図2)と比較して、STIM001 mIgG2a(図3)およびSTIM003 mIgG2a(図4)処置群は、A20腫瘍成長の有意な阻害を示した。

40

【図3】実施例1に記載される研究についてのマウスにおける経時的なA20腫瘍の体積を示すグラフ。それぞれの処置群は、群あたりn=8の個々の動物における腫瘍サイズを示すスパイダープロットによって示される。それぞれの群について、腫瘍の徴候なし(疾患の治癒を示す)の動物の数を、グラフの左下に示す。投薬を、腫瘍細胞移植後8、11、15、18、22、25および29日目に行い、投薬回数を、灰色の影付き領域によって示す。対照群(図1)および抗PD-L1処置群(図2)と比較して、STIM001 mIgG2a(図3)およびSTIM003 mIgG2a(図4)処置群は、A20腫瘍成長の有意な阻害を示した。

50

【図4】実施例1に記載される研究についてのマウスにおける経時的なA20腫瘍の体積を示すグラフ。それぞれの処置群は、群あたりn=8の個々の動物における腫瘍サイズを示すスパイダープロットによって示される。それぞれの群について、腫瘍の徴候なし（疾患の治癒を示す）の動物の数を、グラフの左下に示す。投薬を、腫瘍細胞移植後8、11、15、18、22、25および29日目に行い、投薬回数を、灰色の影付き領域によって示す。対照群（図1）および抗PD-L1処置群（図2）と比較して、STIM001 mIgG2a（図3）およびSTIM003 mIgG2a（図4）処置群は、A20腫瘍成長の有意な阻害を示した。

【図5】STIM001、STIM002Bならびに関連抗体CL-61091、CL-64536、CL-64837、CL-64841およびCL-64912の対応する配列においてならびに／またはヒト生殖細胞系列において異なる残基を示す、STIM002のVH（上）およびVL（下）ドメインのアミノ酸配列。配列の番号付けは、IMGTに従う。

【図6】関連抗体CL-71642およびCL-74570の対応する配列においてならびに／またはヒト生殖細胞系列において異なる残基を示す、STIM003のVH（上）およびVL（下）ドメインのアミノ酸配列。配列の番号付けは、IMGTに従う。シーケンシングから得られた抗体CL-71642のVLドメインは、ここで、N末端残基なしで示される。アライメントから、全VHドメイン配列がN末端グルタミン酸を含むことを見ることができる。

【図7】STIM008の対応する配列においておよび／またはヒト生殖細胞系列において異なる残基を示す、STIM007のVH（上）およびVL（下）ドメインのアミノ酸配列。配列の番号付けは、IMGTに従う。

【図8】J558同系モデルにおけるSTIM003（抗ICOS）およびAbW（抗PD-L1）mIgG2a抗体の効果。それぞれの処置群は、個々の動物（群あたりn=10またはn=8）の腫瘍サイズを示す「スパイダープロット」によって示される。STIM003単剤療法は、8頭のうち3頭の動物がそれらの疾患から治癒して、一部の有効性を実証した。同様に、抗PD-L1は、37日目までに8頭のうち6頭の動物がそれらの疾患から治癒して、このモデルにおいて有効であった。抗PD-L1抗体と組み合わせられた場合、STIM003 mIgG2aは、腫瘍成長を完全に阻害し、処置された動物の生存を改善した。それぞれの群について、それらの疾患が治癒した動物の数を、個々のグラフの右下に示す。投薬日は、点線によって示す（11、15、18、22、25および29日目）。

【図9A】腫瘍組織中の異なるTILS細胞サブタイプにおけるICOS発現の定量化（陽性細胞のパーセンテージおよび相対発現／dMFI）。（A）ICOS発現に陽性である免疫細胞サブタイプの%、および（B）生理食塩水または抗PD-L1またはPD-1代替抗体で処置された動物の免疫細胞サブタイプのICOS dMFI（ICOS陽性細胞における相対ICOS発現）。マウスに、0日目に、100μlの 1×10^6 個生存細胞／mlで移植した（n=7またはn=8）。動物に、13日目および15日目に、130ugの抗体をi.p.投薬した。組織試料を、16日目に、単離および分析した。CD4+／FOX P3+細胞は、TReg集団についてのみ含まれ（グラフの右端）、すべてFox p3陰性である「エフェクター」CD4細胞（グラフの左端）から排除された。実施例3を参照されたい。

【図9B】腫瘍組織中の異なるTILS細胞サブタイプにおけるICOS発現の定量化（陽性細胞のパーセンテージおよび相対発現／dMFI）。（A）ICOS発現に陽性である免疫細胞サブタイプの%、および（B）生理食塩水または抗PD-L1またはPD-1代替抗体で処置された動物の免疫細胞サブタイプのICOS dMFI（ICOS陽性細胞における相対ICOS発現）。マウスに、0日目に、100μlの 1×10^6 個生存細胞／mlで移植した（n=7またはn=8）。動物に、13日目および15日目に、130ugの抗体をi.p.投薬した。組織試料を、16日目に、単離および分析した。CD4+／FOX P3+細胞は、TReg集団についてのみ含まれ（グラフの右端）、すべて

10

20

30

40

50

F o x p 3 陰性である「エフェクター」C D 4 細胞（グラフの左端）から排除された。実施例 3 を参照されたい。

【図 1 0 - 1】A 2 0 インビボ有効性研究からのデータ。それぞれの処置群は、個々の動物（群あたり $n = 10$ ）の腫瘍サイズを示す「スパイダープロット」によって示される。それぞれの群について、それらの疾患が治癒した動物の数を、個々のグラフに示す。複数回用量について、投薬は、8、11、15、18、22 および 25 日目であり、点線によって示した。単回用量について、動物は、8 日目にのみ I P 注射を受けた。（A）生理食塩水；（B）S T I M 0 0 3 m I g G 2 a 複数回用量；（C）S T I M 0 0 3 m I g G 2 a 単回用量。実施例 4 を参照されたい。

【図 1 0 - 2】図 1 0 - 1 の続き。

【図 1 1】S T I M 0 0 3 m I g G 2 a の $60 \mu g$ 固定用量を用いる実施例 4 において報告された研究についてのカプラン-マイヤー曲線。S D = 単回用量、8 日目。M D = 8 日目から B I W の複数回用量。

【図 1 2 - 1】生理食塩水を投薬された C T 2 6 腫瘍保持動物（時点あたり $n = 4$ ）からの主な T 細胞サブセット（T - r e g [C D 4 + / F o x P 3 +]、C D 4 e f f [C D 4 + / F o x P 3 -] 細胞および C D 8 +）における I C O S 発現。免疫細胞の表現型決定を、処置後 1、2、3、4 および 8 日目に実施し、すべての時点で、すべての組織において I C O S 発現について染色した。A ~ D は、4 つの異なる組織におけるすべての時点での I C O S 陽性細胞のパーセンテージを示す。E ~ H は、4 つの異なる組織におけるすべての時点での I C O S d M F I（相対発現）を示す。実施例 5 を参照されたい。

【図 1 2 - 2】図 1 2 - 1 の続き。

【図 1 2 - 3】図 1 2 - 2 の続き。

【図 1 2 - 4】図 1 2 - 3 の続き。

【図 1 3】S T I M 0 0 3 m I g G 2 a 抗体に応答した T M E における T - r e g 枯渇を実証する F A C S 分析。C T - 2 6 腫瘍保持動物を、腫瘍細胞移植後 12 日目に、単回用量（6、60 または $200 \mu g$ ）の S T I M 0 0 3 で処置した。処置後 1、2、3、4 および 8 日目において F A C S 分析のために採取された組織（時点あたり $n = 4$ ）。総腫瘍における T - r e g 細胞（C D 4 + C D 2 5 + F o x p 3 +）のパーセンテージ（A）、および血液における T - r e g 細胞のパーセンテージ（B）を異なる時点で示す。実施例 5 を参照されたい。

【図 1 4 - 1】S T I M 0 0 3 m I g G 2 a に応答した C D 8 : T - r e g および C D 4 e f f : T - r e g 比の増加。C T - 2 6 腫瘍保持動物は、腫瘍細胞移植後 12 日目に、単回用量（6、60 または $200 \mu g$ ）の S T I M 0 0 3 m I g G 2 a を受けた。組織（時点あたり $n = 4$ ）を、処置後 1、2、3、4 および 8 日目において F A C S 分析のために採取し、T e f f と T - r e g の比を計算した。（A）および（B）腫瘍および血液における C D 8 : T - r e g 比、（C）および（D）腫瘍および血液における C D 4 - e f f : T - r e g 比。実施例 5 を参照されたい。

【図 1 4 - 2】図 1 4 - 1 の続き。

【図 1 5 - 1】S T I M 0 0 3 処置は、T I L による脱顆粒および T h 1 サイトカイン産生の増加と相関する。処置後 8 日目に、T I L を単離し、F A C S 分析を行って、C D 4 および C D 8 T 細胞における C D 1 0 7 a 発現を検出した（A ~ B）。並行して、解離した腫瘍由来の細胞を、プレフェルジン-A の存在下で 4 時間休ませ、細胞を、T 細胞マーカーについて染色し、細胞内染色のために透過処理して、I F N - γ および T N F - α を検出した（C ~ H）。実施例 5 を参照されたい。

【図 1 5 - 2】図 1 5 - 1 の続き。

【図 1 5 - 3】図 1 5 - 2 の続き。

【図 1 5 - 4】図 1 5 - 3 の続き。

【図 1 6 A】I C O S 陽性 C D 4 メモリー細胞（I C O S + C D 3 + C D 4 + F o x P 3 - C D 4 5 R A - と定義される）における K Y 1 0 4 4 標的関与の証拠。Y 軸は、試料収集日の関数として、C D 4 メモリー細胞における占有パーセンテージを測定する。血

10

20

30

40

50

液試料は、サイクル1の1日目(C1D1)、サイクル1の8日目(C1D8)、サイクル2の1日目(C2D1)およびサイクル2の8日目(C2D8)に収集した。用量レベル1 = 0.8 mg。用量レベル2 = 2.4 mg。線は、同じ患者についてのデータポイントを接続する。

【図16B】ICOS陽性CD4メモリー細胞(ICOS+CD3+CD4+FoxP3-CD45RA-として定義される)におけるKY1044標的関与の証拠。Y軸は、試料収集日の関数として、CD4メモリー細胞における占有パーセンテージを測定する。血液試料は、サイクル1の1日目(C1D1)、サイクル1の8日目(C1D8)、サイクル2の1日目(C2D1)およびサイクル2の8日目(C2D8)に収集した。用量レベル3 = 8 mg。用量レベル4 = 24 mg。用量レベル5 = 80 mg。用量レベル6 = 240 mg。線は、同じ患者についてのデータポイントを接続する。

10

【図17A】循環サイトカインレベルを測定することによって評価されたKY1044依存性アゴニズム。実線プロットは、平均を表し、影付き領域は、KY1044で処置された患者についてのGM-CSFの来診とベースライン測定との間の比の95%信頼区間を示す。明灰色のデータポイントは、より低いKY1044用量レベル(0.8 mgおよび2.4 mg)を受けている患者(n = 27)からであり、これは、不完全な受容体占有をもたらした。暗灰色のデータポイントは、より高いKY1044用量レベル(8 mg以上)を受けている患者(n = 14)からであり、これは、完全な受容体占有をもたらした。

【図17B】循環サイトカインレベルを測定することによって評価されたKY1044依存性アゴニズム。実線プロットは、平均を表し、影付き領域は、KY1044で処置された患者についてのTNFαの来診とベースライン測定との間の比の95%信頼区間を示す。明灰色のデータポイントは、より低いKY1044用量レベル(0.8 mgおよび2.4 mg)を受けている患者(n = 27)からであり、これは、不完全な受容体占有をもたらした。暗灰色のデータポイントは、より高いKY1044用量レベル(8 mg以上)を受けている患者(n = 14)からであり、これは、完全な受容体占有をもたらした。

20

【図18A】処置期間に関するフェーズI/II臨床試験の中間結果。すべての登録患者についての処置の期間の中央値は9週間であった。

【図18B】療法レジメンおよび部分的または完全な受容体占有に関して処置期間を示すフェーズI/II臨床試験の中間結果。

【図18C】ICOS受容体占有に関して処置期間を示す、フェーズI/II臨床試験の中間結果。

30

【発明を実施するための形態】

【0038】

1.6. 詳細な説明

1.6.1. ICOS

本発明による抗体は、ヒトICOSの細胞外ドメインに結合する。そのため、抗体は、ICOS発現Tリンパ球に結合する。「ICOS」または「ICOS受容体」は、本明細書において、文脈が他を指示しない限り、ヒトICOSを指す。ヒト、カニクイザルおよびマウスICOSの配列は、添付の配列表において示され、NCBIから、ヒトNCBI ID: NP_036224.1、マウスNCBI ID: NP_059508.2およびカニクイザルGenBank ID: EHH55098.1として利用可能である。

40

【0039】

1.6.2. 交差反応性

本発明による抗体は、好ましくは、交差反応性であり、例えば、マウスICOSおよびヒトICOSの細胞外ドメインに結合する。抗体は、カニクイザルなどの霊長類のICOSを含む他の非ヒトICOSに結合することができる。ヒトにおける治療的使用について意図される抗ICOS抗体は、ヒトICOSに結合しなければならないが、他の種のICOSへの結合は、ヒト臨床の状況において直接的な治療関連性を有さない。それにもかかわらず、本明細書におけるデータは、ヒトおよびマウスICOSの両方に結合する抗体が、それらをアゴニストおよび枯渇させる分子として特に好適にする性質を有することを示

50

す。これは、交差反応性抗体によって標的にされる1つまたはそれ以上の特定のエピトープから生じる。しかしながら、根本的な理論にもかかわらず、交差反応性抗体は、高い価値があり、前臨床研究および臨床研究のための治療用分子としての優れた候補である。

【0040】

実験例において説明されるように、本明細書において記載されるSTIM抗体は、マウスがマウスICOSの発現を欠如するように操作された（ICOSノックアウト）Kymouse（商標）技術を使用して作成した。ICOSノックアウトトランスジェニック動物および交差反応性抗体を作成するためのそれらの使用は、本発明のさらなる態様である。

【0041】

抗体の種交差反応性の程度を定量化するための1つの方法は、別の種の抗原と比較した抗原またはある種に対するその親和性の倍数の相違、例えば、ヒトICOS対マウスICOSに対する親和性の倍数の相違としてである。親和性は、本明細書の他の場所において記載されるFabフォーマットの抗体を用いるSPRによって決定される抗体-抗原反応の平衡解離定数を指す K_D として定量化される。種交差反応性抗ICOS抗体は、30倍以下、25倍以下、20倍以下、15倍以下、10倍以下または5倍以下であるヒトおよびマウスICOSの結合に対する親和性の倍数の相違を有する。別の言い方をすれば、ヒトICOSの細胞外ドメインの結合の K_D は、マウスICOSの細胞外ドメインの結合の K_D の30倍、25倍、20倍、15倍、10倍または5倍以内である。抗体は、両方の種の抗原の結合についての K_D が閾値を満たす場合、例えば、ヒトICOSの結合の K_D およびマウスICOSの結合の K_D が、両方とも10mM以下、好ましくは、5mM以下、より好ましくは、1mM以下である場合、交差反応性と考えることもできる。 K_D は、10nM以下、5nM以下、2nM以下または1nM以下である。 K_D は、0.9nM以下、0.8nM以下、0.7nM以下、0.6nM以下、0.5nM以下、0.4nM以下、0.3nM以下、0.2nM以下または0.1nM以下である。

【0042】

ヒトICOSおよびマウスICOSの結合についての交差反応性の代替の測定値は、例えば、HTRFアッセイにおいて、ICOS受容体へのICOSリガンド結合を中和する抗体の能力である（米国特許第9,957,323号の実施例8を参照されたい）。種交差反応性抗体の例は、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM005およびSTIM006を含んで、本明細書において提供され、そのそれぞれは、HTRFアッセイにおいて、ヒトB7-H2（ICOSリガンド）とヒトICOSの結合を中和する、およびマウスB7-H2とマウスICOSの結合を中和するとして確認された。これらの抗体またはそれらのバリエーションのいずれかは、ヒトおよびマウスICOSに対して抗体交差反応性が所望される場合に、選択される。種交差反応性抗ICOS抗体は、HTRFアッセイにおいて決定される、マウスICOSとマウスICOS受容体の阻害についてのIC50の、25倍、20倍、15倍、10倍または5倍以内のヒトICOSとヒトICOS受容体の結合の阻害についてのIC50を有する。抗体は、ヒトICOSとヒトICOS受容体の結合の阻害についてのIC50およびマウスICOSとマウスICOS受容体の結合の阻害についてのIC50が両方とも、1mM以下、好ましくは、0.5mM以下、例えば、30nM以下、20nM以下、10nM以下である場合、交差反応性と考えることもできる。IC50は、5nM以下、4nM以下、3nM以下または2nM以下である。一部の場において、IC50は、少なくとも0.1nM、少なくとも0.5nMまたは少なくとも1nMである。

【0043】

1.6.3. 特異性

本発明による抗体は、好ましくは、ICOSに特異的である。すなわち、抗体は、標的タンパク質のICOS（ヒトICOS、好ましくは、上記で述べたようにマウスおよび／またはカニクイザルICOS）におけるそのエピトープに結合するが、CD28遺伝子ファミリー中の他の分子を含む、そのエピトープを提示しない分子への有意な結合を示さな

い。本発明による抗体は、好ましくは、ヒトCD28に結合しない。抗体は、好ましくは、マウスまたはカニクイザルCD28にも結合しない。

【0044】

CD28は、TCRを介した抗原認識の状況において、プロフェッショナル抗原提示細胞上においてそのリガンドCD80およびCD86によって関与した場合に、T細胞応答を共刺激する。本明細書において記載される抗体のさまざまなインビボ使用のために、CD28への結合の回避は、有利と考えられる。抗ICOS抗体のCD28への結合がないことで、CD28がそのネイティブリガンドと相互作用すること、およびT細胞活性化のための適切な共刺激シグナルが生じることを可能にするはずである。加えて、抗ICOS抗体のCD28への結合がないことで、スーパーアゴニズムのリスクを回避する。CD28の過剰刺激は、TCRを介した同族抗原の認識のための通常の要求なしで、静止期T細胞の増殖を誘導することができ、特にヒト対象において、T細胞の暴走活性化および結果として生じるサイトカイン放出症候群をもたらす可能性がある。本発明による抗体によるCD28の非認識は、したがって、ヒトにおけるそれらの安全な臨床使用の観点で利点を示す。

10

【0045】

本明細書の他の場所において議論されるように、本発明は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性）に拡張される。多重特異性（例えば、二重特異性）抗体は、(i) ICOSに対する抗体の抗原結合部位、および(ii)別の抗原（例えば、PD-L1）を認識するさらなる抗原結合部位（場合により、本明細書において記載されるように、抗体抗原結合部位）を含むことができる。個々の抗原結合部位の特異的結合を決定することができる。そのため、ICOSに特異的に結合する抗体は、ICOSに特異的に結合する抗原結合部位を含む抗体を含み、ここで場合により、ICOSに対する抗原結合部位は、1つまたはそれ以上の他の抗原に対する1つまたはそれ以上の追加の結合部位をさらに含む抗原結合性分子内、例えば、ICOSおよびPD-L1に結合する二重特異性抗体内に含まれる。

20

【0046】

1.6.4. 親和性

抗体のICOSへの結合の親和性を決定することができる。その抗原に対する抗体の親和性は、平衡解離定数 K_D 、抗体-抗原相互作用の会合またはオンレート(K_a)および解離またはオフレート(k_d)の比 K_a/k_d の観点で定量化することができる。抗体-抗原結合についての K_d 、 K_a および k_d は、表面プラズモン共鳴(SPR)を使用して測定することができる。

30

【0047】

本発明による抗体は、ヒトICOSのECDメインに、10mM以下、好ましくは、5mM以下、より好ましくは、1mM以下の K_D で結合する。 K_D は、50nM以下、10nM以下、5nM以下、2nM以下または1nM以下である。 K_D は、0.9nM以下、0.8nM以下、0.7nM以下、0.6nM以下、0.5nM以下、0.4nM以下、0.3nM以下、0.2nM以下または0.1nM以下である。 K_D は、少なくとも0.001nM、例えば、少なくとも0.01nMまたは少なくとも0.1nMである。

40

【0048】

親和性の定量化は、Fabフォーマットの抗体を用いて、SPRを使用して行うことができる。好適なプロトコールは以下の通りである：

1. 例えば、第1級アミンカップリングによって、抗ヒト（または他の種が一致した抗体定常領域）IgGをバイオセンサーチップ（例えば、GLM chip）にカップリングする；
2. 抗ヒトIgG（または他の一致した種の抗体）を、試験抗体、例えば、Fabフォーマットの試験抗体に曝露して、試験抗体をチップ上に捕捉する；
3. 試験抗体を、ある濃度範囲、例えば、5000nM、1000nM、200nM、40nM、8nMおよび2nM、ならびに0nM（すなわち、緩衝液単独）で、チップの捕

50

捉表面上を通過させる；ならびに

4. 25℃で、SPRを使用して、試験抗体の試験抗原への結合の親和性を決定する。緩衝液は、pH 7.6、150mMのNaCl、0.05%の界面活性剤（例えば、P20）および3mMのEDTAである。緩衝液は、場合により、10mMのHEPESを含むことができる。HBS-EPは、ランニング緩衝液として使用することができる。HBS-EPは、Teknova Inc (California; カタログ番号H8022) から入手可能である。

【0049】

捕捉表面の再生は、pH 1.7の10mMのグリシンを用いて行うことができる。これは、捕捉された抗体を除去し、表面を別の相互作用のために使用することを可能にする。結合データは、標準的な技法を使用して、例えば、ProteOn XPR36TM分析ソフトウェアに固有のモデルを使用して、固有の1:1モデルにフィットさせることができる。

【0050】

各種のSPR装置、例えば、Biacore (商標)、ProteOn XPR36 (商標) (Bio-Rad (登録商標)) およびKinExA (登録商標) (Sapidyne Instruments, Inc) が公知である。

【0051】

記載されるように、親和性は、単量体抗体-抗原相互作用の親和性を決定するために、チップ表面にカップリングされた抗原、および溶液中でFabフォーマットのチップ上を通過する試験抗体を用いて、Fabフォーマットの抗体を用いるSPRによって決定することができる。親和性は、任意の所望のpH、例えば、pH 5.5またはpH 7.6、および任意の所望の温度、例えば、25℃または37℃で決定することができる。

【0052】

抗体のICOSへの結合を測定するための他の方法は、例えば、ICOSの外因性表面発現を有する細胞（例えば、CHO細胞）または内因性レベルのICOSを発現する活性化された初代T細胞を使用する、蛍光標識細胞分取（FACS）を含む。FACSによって測定されるICOS発現細胞への抗体結合は抗体がICOSの細胞外（EC）ドメインに結合できることを示す。

【0053】

1. 6. 5. ICOS受容体アゴニズム

ICOSリガンド（ICOSL、B7-H2としても公知）は、ICOS受容体に結合する細胞表面で発現される分子である[17]。この細胞間リガンド-受容体相互作用は、T細胞表面上でのICOSの多量体化を促進し、T細胞において、受容体を活性化し、下流のシグナル伝達を刺激する。エフェクターT細胞において、この受容体の活性化は、エフェクターT細胞応答を刺激する。

【0054】

抗ICOS抗体は、ICOSのアゴニストとして作用し、受容体上のネイティブICOSリガンドのこの刺激効果を模倣し、さらにそれを上回る。そのようなアゴニズムは、抗体がT細胞上でのICOSの多量体化を促進する能力から生じる。これについての1つのメカニズムは、抗体がT細胞表面上のICOSと隣接する細胞（例えば、B細胞、抗原提示細胞または他の免疫細胞）上の受容体、例えば、Fc受容体との間の細胞間架橋を形成する場合である。別のメカニズムは、複数（例えば、2つ）の抗原結合部位（例えば、2つのVH-VLドメイン対）を有する抗体が、複数のICOS受容体分子を架橋し、そのようにして多量体化を促進する場合である。これらのメカニズムの組み合わせが起こり得る。

【0055】

アゴニズムは、架橋剤を含むか、またはそれを除くかのいずれかで、可溶性形態（例えば、免疫グロブリンフォーマット、または2つの空間的に分離した抗原結合部位、例えば、2つのVH-VL対を含む他の抗体フォーマット）の抗体を使用して、または抗原結合

10

20

30

40

50

部位の繋ぎ止められたアレイを提供する固体表面に結合した抗体を使用して、インビトロ T細胞活性化アッセイにおいて試験することができる。アゴニズムアッセイは、そのようなアッセイにおける活性化のための標的 T細胞として、ヒト ICOS 陽性 Tリンパ球細胞株、例えば、MJ細胞 (ATCC CRL-8294) を使用することができる。T細胞活性化の1つまたはそれ以上の測定は、試験抗体について決定し、参照分子または陰性対照と比較して、参照分子または対照と比較して、試験抗体によって生じた T細胞活性化に統計学的に有意な ($p < 0.05$) 差が存在するかどうかを決定することができる。T細胞活性化の1つの好適な測定は、サイトカイン、例えば、IFN γ 、TNF α または IL-2 の産生である。当業者は、必要に応じて好適な対照を含めて、試験抗体と対照との間のアッセイ条件を標準化する。好適な陰性対照は、ICOS に結合しない同じフォーマットの抗体 (例えば、アイソタイプ対照)、例えば、アッセイ系に存在しない抗原に特異的な抗体である。アッセイのダイナミックレンジ内で同族アイソタイプ対照と比べて試験抗体について観察される有意差は、抗体が、そのアッセイにおいて ICOS 受容体のアゴニストとして作用することを示す。

10

【0056】

アゴニスト抗体は、T細胞活性化アッセイにおいて試験される場合、以下の1つとして定義される：

対照抗体と比較して、IFN γ 産生の誘導について有意に低い EC50 を有する；

対照抗体と比較して、有意に高い最大 IFN γ 産生を誘導する；

ICOSL-Fc と比較して、IFN γ 産生の誘導について有意に低い EC50 を有する；

20

ICOSL-Fc と比較して、有意に高い最大 IFN γ 産生を誘導する；

参照抗体 C398.4A と比較して、IFN γ 産生の誘導について有意に低い EC50 を有する；および／または

参照抗体 C398.4A と比較して、有意に高い最大 IFN γ 産生を誘導する。

【0057】

例示的なインビトロ T細胞アッセイは、米国特許第 9,957,323 号の実施例 13 ~ 15 に開示されるように、ビーズ結合アッセイ、プレート結合アッセイ、および可溶性形態アッセイを含む。

【0058】

有意に低い値または有意に高い値は、例えば、参照値または対照値と比較して、最大で 0.5 倍差、最大で 0.75 倍差、最大で 2 倍差、最大で 3 倍差、最大で 4 倍差または最大で 5 倍差である。

30

【0059】

そのため、一例において、本発明による抗体は、対照と比較して、ビーズ結合フォーマットの抗体を使用する MJ細胞活性化アッセイにおいて、IFN γ の誘導について、有意に低い、例えば、少なくとも 2 倍低い EC50 を有する。

【0060】

ビーズ結合アッセイは、ビーズの表面に結合した抗体 (および対照または参照実験のために、対照抗体、参照抗体または ICOSL-Fc) を使用する。磁気ビーズを使用することができる、さまざまな種類、例えば、トシル活性化 DYNABEADS M-450 (DYNAL Inc、5 Delaware Drive、Lake Success、N.Y. 11042 製品番号 140.03、140.04) が市販されている。ビーズは、コーティングすることができるか、または一般に、炭酸塩緩衝液 (pH 9.6、0.2 M) 中のコーティング材料に溶解すること、もしくは他の当技術分野において公知の方法によって、コーティングすることができる。ビーズの使用は、好都合には、良好な精度で決定されるビーズ表面に結合したタンパク質の定量化を可能にする。標準的な Fc タンパク質定量化法を、ビーズ上のカップリングしたタンパク質の定量化のために使用することができる。DEL FIA、ELISA、または他の方法を含む、任意の好適な方法を、アッセイのダイナミックレンジ内で関連する標準を参照して使用することができる。

40

50

【0061】

抗体のアゴニズム活性は、エキスピボで初代ヒトTリンパ球において測定することもできる。そのようなT細胞においてIFN γ の発現を誘導する抗体の能力は、ICOSアゴニズムを示す。好ましくは、抗体は、T細胞活性化アッセイ1および／またはT細胞活性化アッセイ2において、対照抗体と比較して、5 μ g/mlでIFN γ の有意な ($p < 0.05$) 誘導を示す。上記で述べたように、抗ICOS抗体は、そのようなアッセイにおいて、ICOS-LまたはC398.4よりも高い度合いまで、T細胞活性化を刺激することができる。そのため、抗体は、T細胞活性化アッセイ1または2において、対照または参照抗体と比較して、5 μ g/mlでIFN γ の有意に ($p < 0.05$) 高い誘導を示すことができる。TNF α またはIL-2誘導は、代替アッセイの読み取りとして測定することができる。

10

【0062】

抗ICOS抗体のアゴニズムは、Teff細胞に有利になるように、腫瘍微小環境などの病理部位において、インビボで、Treg細胞およびTeff細胞の集団間のバランスを変化させるその能力に寄与する。活性化ICOS陽性エフェクターT細胞による腫瘍細胞死滅を増強する抗体の能力は、本明細書の他の場所において議論されるようにして決定することができる。

【0063】

ICOS受容体アゴニズムおよびより低い用量での治療有効性

本発明は、一部分では、対象へのより低い用量の投与から生じるより低い抗ICOS抗体濃度が、より高い用量から生じるより高い抗ICOS濃度と比較して、臨床有効性を改善することができるという発見に基づく。驚くべきことに、本明細書において提示されるデータによって示されるように、部分的な受容体／一過性占有のみをもたらす抗ICOS抗体は、完全受容体占有をもたらす抗ICOS抗体用量と比較して、処置後により強いGM-CSFおよびTNF α シグナルを誘導する。

20

【0064】

理論に限定されないが、KY1044などの抗ICOS抗体は、T細胞上のICOSの多量体化を促進することによって、ICOSのアゴニストとして作用する。ICOS受容体は、ホモ二量体として構成される傾向を有する。そのため、ICOSへの複数の抗原結合部位を有する抗体は、複数のICOS受容体分子を架橋し、リガンド誘導クラスタリングまたは多量体化をもたらすことができる。そのようなリガンド架橋は、リガンド-受容体相互作用の増加した安定性により、アビディティ効果を媒介すると提案される。

30

【0065】

ICOS受容体の多量体化は、一部分では、抗体濃度および受容体の化学量論比に依存する。例えば、理論に限定されないが、抗体の濃度が利用可能な受容体の数よりも有意に高い場合、これは、2つの異なる抗体に結合した単離された受容体の形成を支持し、Fc γ R依存性刺激が低減するが、受容体の数が存在する抗体の数を大幅に超える場合、リガンド架橋は、生じる可能性が低く、その結果としてFc γ R依存性刺激の低減をもたらす。一部の実施形態において、等濃度の抗体および受容体は、存在し、多量体複合体の形成を促進し、Fc γ R依存性刺激を最大に誘導し、炎症促進性サイトカインのより多くの放出をもたらす。理論に限定されないが、高い抗ICOS抗体オプソニン化は、クラスタリングなしおよび／または少ない免疫シナプス、ならびに共刺激なしをもたらすが、低い抗ICOS抗体オプソニン化は、クラスタリングを改善し、Fc γ R依存性共刺激をもたらす。

40

【0066】

一部の実施形態において、部分的なICOS受容体／一過性占有を生じ、クラスタリングを改善し、および／または共刺激を改善するのに有効な用量で投与される抗ICOS抗体は、KY1044のCDRを含む。別の実施形態において、抗ICOS抗体は、KY1044の重鎖および軽鎖可変ドメインに対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する重鎖および軽鎖可変ドメインを含む。一部のそのような実施形態にお

50

いて、KY1044の重鎖および軽鎖可変ドメインに対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する重鎖および軽鎖可変ドメインは、KY1044のCDRを含む。別の実施形態において、抗ICOS抗体は、KY1044の重鎖および軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態において、抗ICOS抗体の約8mgの用量は、完全なICOS受容体占有を生じる。そのため、一部の実施形態において、部分的なICOS受容体／一過性占有を生じる、クラスターリングを改善する、および／または共刺激を改善するのに有効な抗ICOS抗体の用量は、約8mg未満であり、例えば、約7mg、約6mg、約5mg、約4mg、約3mg、約2mg、約1mg、または約1mg未満である。一実施形態において、抗ICOS抗体の用量は、約2.4mgである。別の実施形態において、抗ICOS抗体の用量は、約0.8mgである。

10

【0067】

別の実施形態において、部分的なICOS受容体／一過性占有を生じ、クラスターリングを改善し、および／または共刺激を改善するのに有効な用量で投与される抗ICOS抗体は、KY1044の重鎖および軽鎖に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する重鎖および軽鎖を含む。一部のそのような実施形態において、KY1044の重鎖および軽鎖に対して少なくとも85%、90%または95%の配列同一性を有する重鎖および軽鎖は、KY1044のCDRを含む。別の実施形態において、抗ICOS抗体は、KY1044の重鎖および軽鎖を含む。別の実施形態において、抗ICOS抗体は、KY1044である。一部の実施形態において、抗ICOS抗体の約8mgの用量は、完全なICOS受容体占有を生じる。そのため、一部の実施形態において、部分的なICOS受容体／一過性占有を生じる、クラスターリングを改善する、および／または共刺激を改善するのに有効な抗ICOS抗体の用量は、約8mg未満であり、例えば、約7mg、約6mg、約5mg、約4mg、約3mg、約2mg、約1mg、または約1mg未満である。一実施形態において、抗ICOS抗体の用量は、約2.4mgである。別の実施形態において、抗ICOS抗体の用量は、約0.8mgである。

20

【0068】

一部の実施形態において、腫瘍内のICOS+ Treg枯渇（ICOS+FOXP3+細胞の減少）は、約8mgの抗ICOS抗体（例えば、KY1044）で最も高い。一部の実施形態において、腫瘍微小環境におけるCD8／ICOS+FOXP3+ Treg比の改善は、約8mg以上の抗ICOS抗体（例えば、KY1044）の用量で、抗ICOS抗体のプラトーによって生じた。

30

【0069】

一部の実施形態において、ICOSアゴニズムは、約8mgよりも低い抗ICOS抗体（例えば、KY1044）の用量で最も明白である。一部の実施形態において、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）のアゴニスト活性は、約2.4~8mgで有効である。一部の実施形態において、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）のアゴニスト活性は、約0.8~2.4mgで有効である。一部の実施形態において、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）のアゴニスト活性は、約2.4mgで有効である。他の実施形態において、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）のアゴニスト活性は、約0.8mgで有効である。

40

【0070】

1.6.6. T細胞依存性死滅

エフェクターT細胞機能は、生物学的に関連する状況において、腫瘍細胞が関連する免疫細胞とともにインキュベートされて、免疫細胞依存性死滅の引き金を引くインビトロ共培養アッセイを使用して決定することができ、ここで、TEffによる腫瘍細胞死滅に対する抗ICOS抗体の効果が観察される。

【0071】

活性化ICOS陽性エフェクターT細胞による腫瘍細胞死滅を増強する抗体の能力を決定することができる。抗ICOS抗体は、対照抗体と比較して、有意に高い（ $p < 0.05$ ）腫瘍細胞死滅を刺激する。抗ICOS抗体は、ICOSリガンドまたはC398.4

50

抗体などの参照分子と比較されるアッセイなどにおいて、類似のまたはより高い腫瘍細胞死滅を刺激することができる。腫瘍細胞死滅の類似の度合いは、参照分子のものから2倍未満の差である試験抗体についてのアッセイ読み取りとして示すことができる。

【0072】

1. 6. 7. ICOSリガンド-受容体中和効力

本発明による抗体は、ICOSのそのリガンドICOSLへの結合を阻害するものである。

【0073】

抗体がICOS受容体のそのリガンドへの結合を阻害する度合いは、そのリガンド-受容体中和効力と称される。効力は、通常、他に述べられない限り、pMのIC50値として表される。リガンド結合研究において、IC50は、受容体結合を最大特異的結合レベルの50%低減する濃度である。IC50は、特異的受容体結合%を抗体濃度の対数の関数としてプロットすること、およびPrism(GraphPad)などのソフトウェアプログラムを使用して、シグモイド関数をデータにフィットさせて、IC50値を作成することによって計算することができる。中和効力は、米国特許第9,957,323号の実施例8に開示されるように、HTRFアッセイにおいて決定することができる。

【0074】

IC50値は、複数の測定の平均を示す。そのため、例えば、IC50値は、三反復の実験の結果から得ることができ、次いで、平均IC50値を計算することができる。

【0075】

抗体は、リガンド-受容体中和アッセイにおいて、1mM以下、例えば、0.5mM以下のIC50を有する。IC50は、30nM以下、20nM以下、10nM以下、5nM以下、4nM以下、3nM以下または2nM以下である。IC50は、少なくとも0.1nM、少なくとも0.5nMまたは少なくとも1nMである。

【0076】

1. 6. 8. 抗体

米国特許第9,957,323号の実施例において記載されたようにして、我々は、特定の目的の抗体を単離し、特徴付け、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008およびSTIM009と指定した。本発明のさまざまな態様において、文脈が他を指示しない限り、抗体は、これらの抗体のいずれかから、またはSTIM001、STIM002、STIM003、STIM004およびSTIM005のサブセットから選択される。これらの抗体のそれぞれの配列は、添付の配列表において提供され、ここで、それぞれの抗体について、それぞれ、以下の配列が示される：VHドメインをコードするヌクレオチド配列；VHドメインのアミノ酸配列；VH CDR1アミノ酸配列、VH CDR2アミノ酸配列；VH CDR3アミノ酸配列；VLドメインをコードするヌクレオチド配列；VLドメインのアミノ酸配列；VL CDR1アミノ酸配列；VL CDR2アミノ酸配列；およびVL CDR3アミノ酸配列。本発明は、添付の配列表および／または図面に示されるすべての抗体のVHおよび／またはVLドメイン配列を有する抗ICOS抗体だけでなく、これらの抗体のHCDRおよび／もしくはLCDRを含む抗体、ならびに場合により、全重鎖および／または全軽鎖軽鎖アミノ酸配列を有する抗体を包含する。

【0077】

STIM001は、配列番号363のCDRH1アミノ酸配列、配列番号364のCDRH2アミノ酸配列および配列番号365のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号366の重鎖可変領域(VH)アミノ酸配列を有する。VHドメインの重鎖核酸配列は、配列番号367である。STIM001は、配列番号370のCDRL1アミノ酸配列、配列番号371のCDRL2アミノ酸配列および配列番号372のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号373の軽鎖可変領域(VL)アミノ酸配列を有する。VLドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号374である。VHドメインは、本明細書において記載される

重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号368である（重鎖核酸配列 配列番号369）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号375である（軽鎖核酸配列 配列番号376）。

【0078】

STIM002は、配列番号377のCDRH1アミノ酸配列、配列番号378のCDRH2アミノ酸配列および配列番号379のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号380の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号381である。STIM002は、配列番号384のCDRL1アミノ酸配列、配列番号385のCDRL2アミノ酸配列および配列番号386のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号387の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号388または配列番号519である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号382である（重鎖核酸配列 配列番号383）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号389である（軽鎖核酸配列 配列番号390または配列番号520）。

【0079】

STIM002-Bは、配列番号391のCDRH1アミノ酸配列、配列番号392のCDRH2アミノ酸配列および配列番号393のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号394の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号395である。STIM002-Bは、配列番号398のCDRL1アミノ酸配列、配列番号399のCDRL2アミノ酸配列および配列番号400のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号401の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号402である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号396である（重鎖核酸配列 配列番号397）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号403である（軽鎖核酸配列 配列番号404）。

【0080】

本明細書において互換的にKY1044と称されるSTIM003は、配列番号405のCDRH1アミノ酸配列、配列番号406のCDRH2アミノ酸配列および配列番号407のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号408の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号409または配列番号521である。STIM003は、配列番号412のCDRL1アミノ酸配列、配列番号413の

CDRL2 アミノ酸配列および配列番号 414 の CDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号 415 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 4416 である。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 410 である (重鎖核酸配列 配列番号 411 または配列番号 522)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 417 である (軽鎖核酸配列 配列番号 418)。

10

【0081】

STIM004 は、配列番号 419 の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 420 の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 421 の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 422 の重鎖可変領域 (VH) アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 423 である。STIM004 は、配列番号 426 の CDRL1 アミノ酸配列、配列番号 427 の CDRL2 アミノ酸配列および配列番号 428 の CDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号 429 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 430 または配列番号 431 である。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 424 である (重鎖核酸配列 配列番号 425)。全長軽鎖アミノ酸配列は配列番号 432 である (軽鎖核酸配列 配列番号 433 または配列番号 434)。

20

30

【0082】

STIM005 は、配列番号 435 の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 436 の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 437 の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 438 の重鎖可変領域 (VH) アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 439 である。STIM005 は、配列番号 442 の CDRL1 アミノ酸配列、配列番号 443 の CDRL2 アミノ酸配列および配列番号 444 の CDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号 445 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 446 である。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 440 である (重鎖核酸配列 配列番号 441)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 447 である (軽鎖核酸配列 配列番号 448)。

40

【0083】

STIM006 は、配列番号 449 の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 450 の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 451 の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 4

50

52の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号453である。STIM006は、配列番号456のCDRL1アミノ酸配列、配列番号457のCDRL2アミノ酸配列および配列番号458のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号459の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号460である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号454である（重鎖核酸配列 配列番号455）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号461である（軽鎖核酸配列 配列番号462）。

10

【0084】

STIM007は、配列番号463のCDRH1アミノ酸配列、配列番号464のCDRH2アミノ酸配列および配列番号465のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号466の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号467である。STIM007は、配列番号470のCDRL1アミノ酸配列、配列番号471のCDRL2アミノ酸配列および配列番号472のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号473の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号474である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号468である（重鎖核酸配列 配列番号469）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号475である（軽鎖核酸配列 配列番号476）。

20

30

【0085】

STIM008は、配列番号477のCDRH1アミノ酸配列、配列番号478のCDRH2アミノ酸配列および配列番号479のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号480の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号481である。STIM008は、配列番号484のCDRL1アミノ酸配列、配列番号485のCDRL2アミノ酸配列および配列番号486のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号487の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号488である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号482である（重鎖核酸配列 配列番号483）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号489である（軽鎖核酸配列 配列番号490）。

40

【0086】

STIM009は、配列番号491のCDRH1アミノ酸配列、配列番号492のCD

50

R H 2 アミノ酸配列および配列番号 4 9 3 の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 4 9 4 の重鎖可変領域 (V_H) アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 4 9 5 である。S T I M 0 0 9 は、配列番号 4 9 8 の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 4 9 9 の C D R L 2 アミノ酸配列および配列番号 5 0 0 の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 5 0 1 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 5 0 2 である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 3 4 0、配列番号 5 2 4、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 8、配列番号 5 3 0、配列番号 5 3 2 または配列番号 5 3 4 と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 2 0 7、2 0 9、2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 7、2 1 9、2 2 1、2 2 3、2 2 5、2 2 7、2 2 9、2 3 1、2 3 3、2 3 5、2 3 7、5 3 6 および 5 3 8 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 4 9 6 である (重鎖核酸配列 配列番号 4 9 7)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 5 0 3 である (軽鎖核酸配列 配列番号 5 0 4)。

10

20

30

40

50

【0087】

追加の例示的な抗 I C O S 抗体としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：3 7 A 1 0 S 7 1 3 (ボプラテリマブまたは J T X - 2 0 1 1 と称される) (例えば、米国特許第 1 0 0 2 3 6 3 5 号および同第 1 1, 2 9 2, 8 4 0 号; W O 2 0 1 7 0 7 0 4 2 3 号; W O 2 0 1 6 1 5 4 1 7 7 号を参照されたい); X M A b 2 3 1 0 4 (X m A b 1 0 4 と称される) (米国特許第 1 0 9 8 1 9 9 2 号を参照されたい); 3 1 4 . 8 m A b (I c o s 3 1 4 - 8 と称される) (W O 2 0 1 4 0 3 3 3 2 7 A 1 号、W O 2 0 1 2 1 3 1 0 0 4 A 2 号; 米国特許第 1 1 1 8 0 5 5 6 号)、J M a b - 1 3 6 (I C 0 0 9 と称される) (例えば、W O 2 0 0 8 1 3 7 9 1 5 号; 米国特許第 9 1 9 3 7 8 9 号、U S 2 0 1 1 0 2 4 3 9 2 9 A 1 号を参照されたい) および I C O S . 3 3 I g G l f S 2 6 7 E (米国特許第 1 0 8 9 8 5 5 6 号)。I C O S に対する抗体および疾患の処置における使用の方法は、W O 2 0 1 9 2 2 2 1 8 8 A 1 号および米国特許第 1 1 2 9 2 8 4 0 号にも記載されている。I C O S に対する抗体は、E P 1 3 7 4 9 0 2 号、E P 1 3 7 4 9 0 1 号および E P 1 1 2 5 5 8 5 号にも開示されている。I C O S に対するアゴニスト抗体は、U S 2 0 2 1 0 3 4 0 2 5 0 A 1 号; W O 2 0 1 8 2 2 2 7 1 1 A 2 号; W O 2 0 2 1 2 0 9 3 5 6 A 1 号; W O 2 0 1 6 1 2 0 7 8 9 号; U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 A 1 号; および W O 2 0 1 2 1 3 1 0 0 4 A 2 号にも開示されている。

【0088】

3 7 A 1 0 S 7 1 3 の重鎖および軽鎖の配列は、配列番号 6 1 1 ~ 6 1 2 として開示される。

3 7 A 1 0 S 7 1 3 重鎖：(配列番号 6 1 1)

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y W M D W V R Q A
P G K G L V W V S N I D E D G S I T E Y S P F V K G R F T I S R D N A K N T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R W G R F G F D S W G Q G T L V T V S S A S T
K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S
G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C
N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V
F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D
G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K
N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
L S L S P G

3 7 A 1 0 S 7 1 3 軽鎖：(配列番号 6 1 2)

D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S L L S G S F N Y L T W Y
Q Q K P G Q P P K L L I F Y A S T R H T G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S
S L Q A E D V A V Y Y C H H H Y N A P P T F G P G T K V D I K R T V A A P S V F
I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S
G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V
T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

【0089】

一実施形態において、ICOS結合タンパク質は、ボプラテリマブである。一実施形態において、ICOS結合タンパク質は、JTX-2011である。

【0090】

XMAb23104の重鎖および軽鎖の配列は、配列番号613～614として開示される。

XMAb23104重鎖：（配列番号613）

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T G Y Y M H W V R Q A
P G Q G L E W M G W I N P H S G E T I Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R T Y Y Y D T S G Y Y H D A F D V W G Q G T M
V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E
P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V I V P S S S
L G T Q T Y I C N V N H K P S D T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P
P V A G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V K H E D P E V
K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E E Y N S T Y R W S V L T V L H Q D W L
N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
R E E M T K N Q V S L T C D V S G F Y P S D I A V E W E S D G Q P E N N Y K T T
P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W E Q G D V F S C S V L H E A L H S
H Y T Q K S L S L S P G K

XMAb23104軽鎖：（配列番号614）

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S R L L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y V A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q A N S F P W T F G Q G T K V E I K / R T V A A P S V F I F P
P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S
Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q
G L S S P V T K S F N R G E C

【0091】

314.8 mAbの重鎖および軽鎖可変領域の配列は、配列番号615～616として開示される。

314.8 mAb重鎖可変領域：（配列番号615）

M G W R C I I L F L V S T A T G V H S Q V Q L Q Q P G T E L M K P G A S V K L S
C K A S G Y T F T T Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I D P S D S Y V N Y N
Q N F K G K A T L T V D K S S S T A Y I Q L S S L T S E D S A V Y F C A R S P D
Y Y G T S L A W F D Y W G Q G T L V T V S T

314.8 mAb軽鎖可変領域：（配列番号616）

M R C L A E F L G L L V L W I P G V I G D I V M T Q A A P S V P V T P G E S V S
I S C R S S K S P L H S N G N I Y L Y W F L Q R P G Q S P Q L L I Y R M S N L A
S G V P D R F S G S G S G T T F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C M Q H L E Y P
Y T F G G G T K L E I K

【0092】

JMAb-136の重鎖および軽鎖可変領域の配列は、配列番号617～618として開示される。

JMAb-136重鎖可変領域：（配列番号617）

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T G Y Y M H W V R Q A

10

20

30

40

50

P G Q G L E W M G W I N P H S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y
M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R T Y Y Y D S S G Y Y H D A F D I W G Q G T M
V T V S S

J M a b - 1 3 6 軽鎖可変領域：（配列番号 6 1 8）

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S R L L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y V A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q A N S F P W T F G Q G T K V E I K

【 0 0 9 3 】

I C O S . 3 3 I g G l f S 2 6 7 E の重鎖および軽鎖の配列は、配列番号 6 1 9
～ 6 2 0 として開示される。

I C O S . 3 3 I g G l f S 2 6 7 E 重鎖：配列番号 6 1 9。

E V Q L V E S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y F M H W V R Q A
P G K G L E W V G V I D T K S F N Y A T Y Y S D L V K G R F T I S R D D S K N T
L Y L Q M N S L K T E D T A V Y Y C T A T I A V P Y Y F D Y W G Q G T L V T V S
S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G
G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V E H E D P E V K F N
W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G
K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E
E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y
T Q K S L S L S P G

I C O S . 3 3 I g G l f S 2 6 7 E 軽鎖：配列番号 6 2 0。

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q D I S N Y L S W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y Y T N L L A E G V P S R F S G S G S G T D F T F T I S S L Q P
E D I A T Y Y C Q Q Y Y N Y R T F G P G T K V D I K R T V A A P S V F I F P P S
D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E
S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L
S S P V T K S F N R G E C。

【 0 0 9 4 】

「抗体」という用語は、（全長）抗体、およびその抗原結合性断片を指す。本発明による抗体は、天然、または部分的もしくは全体的に合成で生成したかにかかわらず、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンドメインを含む分子である。抗体は、抗体を天然に生成する任意の種に由来するか、または組換え DNA 技術によって作出されたかにかかわらず；血清、B 細胞、ハイブリドーマ、トランスフェクトーマ、酵母または細菌から単離されたかにかかわらず、I g G、I g M、I g A、I g D もしくは I g E 分子、またはその抗原特異的（抗原結合性）抗体断片（限定されるものではないが、F a b、F（a b'）₂、F v、ジスルフィド連結 F v、s c F v、シングルドメイン抗体、閉鎖コンフォメーションの多重特異性抗体、ジスルフィド連結 s c f v、ダイアボディを含む）である。抗体は、ルーチン技術を使用して、ヒト化することができる。抗体という用語は、抗体の抗原結合部位を含む任意のポリペプチドまたはタンパク質を包含する。抗原結合部位（パラトープ）は、その標的抗原（I C O S）に結合し、そのエピトープに相補的である、抗体の一部である。

【 0 0 9 5 】

「エピトープ」という用語は、抗体に結合する抗原の領域を指す。エピトープは、構造的または機能的として定義される。機能的エピトープは、一般に、構造的エピトープのサブセットであり、相互作用の親和性に直接的に寄与する残基を有する。エピトープは、立体構造的であることもでき、すなわち、非線状アミノ酸から構成される。ある特定の実施形態において、エピトープは、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基またはスルホニル基など

10

20

30

40

50

の分子の化学的に活性な表面グループ分けである決定基を含むことができ、ある特定の実施形態において、特異的な三次元構造的特徴および／または特異的な電荷特徴を有することができる。

【0096】

抗原結合部位は、抗体の1つまたはそれ以上のCDRを含み、抗原に結合することができる、ポリペプチドまたはドメインである。例えば、ポリペプチドは、CDR3（例えば、HCDR3）を含む。例えば、ポリペプチドは、抗体の可変ドメインのCDR1およびCDR2（例えば、HCDR1およびHCDR2）またはCDR1～CDR3（例えば、HCDR1～HCDR3）を含む。

【0097】

抗体の抗原結合部位は、1つまたはそれ以上の抗体可変ドメインによって提供される。ある例において、抗体結合部位は、単一可変ドメイン、例えば、重鎖可変ドメイン（VHドメイン）または軽鎖可変ドメイン（VLドメイン）によって提供される。別の例において、結合部位は、VH／VL対、またはそのような対の2つ以上を含む。そのため、抗体の抗原結合部位は、VHおよびVLを含むことができる。

【0098】

抗体は、定常領域を含む全免疫グロブリンであるか、または抗体断片、例えば、抗体の抗原結合性断片である。抗体断片は、インタクト抗体の一部であり、例えば、インタクト抗体の抗原結合領域および／または可変領域を含む。抗体断片の例としては、以下が挙げられる：

(i) VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる一価断片である、Fab断片；
(ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片である、F(ab')₂断片；

(iii) VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；

(iv) 抗体のシングルアームのVLおよびVHドメインからなるFv断片、

(v) VHまたはVLドメインからなる、dAb断片（Wardら、(1989) Nature 341:544～546頁；これは、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる）；ならびに

(vi) 特異的な抗原結合機能性を保持する単離された相補性決定領域（CDR）。

【0099】

抗体のさらなる例は、重鎖の二量体（5'－VH－（場合によりヒンジ）－CH2－CH3－3'）を含み、軽鎖を欠いている、H2抗体である。

【0100】

一本鎖抗体（例えば、scFv）は、一般に使用される断片である。多重特異性抗体は、抗体断片から形成される。本発明の抗体は、必要に応じて、任意のそのようなフォーマットを用いることができる。

【0101】

場合により、抗体の免疫グロブリンドメインは、追加のポリペプチド配列および／または標識、タグ、毒素もしくは他の分子に融合またはコンジュゲートされる。抗体の免疫グロブリンドメインは、1つまたはそれ以上の異なる抗原結合領域に融合またはコンジュゲートされ、ICOSに加えて第2の抗原に結合することができる分子を提供することができる。本発明の抗体は、(i) ICOSに対する抗体の抗原結合部位、および(ii) 別の抗原（例えば、PD-L1）を認識するさらなる抗原結合部位（場合により、本明細書において記載されるように、抗体の抗原結合部位）を含む、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。

【0102】

抗体は、通常、抗体のVHおよび／またはVLドメインを含む。抗体の単離されたVHおよびVLドメインは、本発明の一部でもある。抗体の可変ドメインは、相補性決定領域（CDR；すなわち、CDR1、CDR2およびCDR3）およびフレームワーク領域（FR）のアミノ酸配列を含む抗体の軽鎖および重鎖の一部である。そのため、VHおよ

10

20

30

40

50

びV Lドメインのそれぞれ内に、C D RおよびF Rがある。V Hドメインは、H C D Rのセットを含み、V Lドメインは、L C D Rのセットを含む。V Hは、重鎖の可変ドメインを指す。V Lは、軽鎖の可変ドメインを指す。それぞれのV HおよびV Lは、典型的には、3つのC D Rおよび4つのF Rから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端に、以下の順序で配列される：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4。本発明において使用される方法によれば、C D RおよびF Rに割り当てられるアミノ酸位置は、Kabat (Sequences of Proteins of Immunological Interest (国立衛生研究所、Bethesda、Md.、1987および1991))に従ってまたはIMGT命名法に従って定義される。抗体は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3、ならびにフレームワークを含む、抗体のV Hドメインを含むことができる。これは、代替的にまたはさらに、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3、ならびにフレームワークを含む抗体のV Lドメインを含むことができる。本発明による抗体のV HおよびV Lドメイン、ならびにC D Rの例は、本開示の一部を形成する添付の配列表にリストされる通りである。配列表において示されるC D Rは、IMGTシステムに従って定義される[18]。本明細書において開示されるV HおよびV L配列、C D R配列、C D Rのセット、ならびにH C D RのセットおよびL C D Rのセットはすべて、本発明の態様および実施形態を示す。本明細書において記載される場合、「C D Rのセット」は、C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含む。そのため、H C D Rのセットは、H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3を指し、L C D Rのセットは、L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3を指す。他に述べられない限り、「C D Rのセット」は、H C D RおよびL C D Rを含む。

10

20

【0103】

本発明の抗体は、本明細書において記載される1つまたはそれ以上のC D R、例えば、C D R 3、ならびに場合により、C D R 1およびC D R 2も含んで、C D Rのセットを形成することができる。C D RまたはC D Rのセットは、S T I M 0 0 1、S T I M 0 0 2、S T I M 0 0 2-B、S T I M 0 0 3、S T I M 0 0 4、S T I M 0 0 5、S T I M 0 0 6、S T I M 0 0 7、S T I M 0 0 8およびS T I M 0 0 9のいずれかのC D RまたはC D Rのセットであるか、または本明細書において記載されるそのバリエーションである。

【0104】

本発明は、抗体S T I M 0 0 1、S T I M 0 0 2、S T I M 0 0 2-B、S T I M 0 0 3、S T I M 0 0 4、S T I M 0 0 5、S T I M 0 0 6、S T I M 0 0 7、S T I M 0 0 8およびS T I M 0 0 9のいずれかのH C D R 1、H C D R 2および／もしくはH C D R 3、ならびに／またはこれらの抗体のいずれかのL C D R 1、L C D R 2および／もしくはL C D R 3、例えば、C D Rのセットを含む抗体を提供する。抗体は、これらの抗体の1つのV H C D Rのセットを含むことができる。場合により、これは、これらの抗体の1つのV L C D Rのセットを含むこともでき、V L C D Rは、V H C D Rと同じまたは異なる抗体由来である。

30

【0105】

H C D Rの開示されるセットを含むV Hドメインおよび／またはL C D Rの開示されるセットを含むV Lドメインも、本発明によって提供される。

40

【0106】

典型的には、V Hドメインは、V Lドメインと対形成して、抗体の抗原結合部位を提供するが、下記でさらに議論されるように、V HまたはV Lドメイン単独で使用されて、抗原に結合することができる。S T I M 0 0 3のV Hドメインは、S T I M 0 0 3のV Lドメインと対形成することができ、その結果、S T I M 0 0 3のV HおよびV Lドメインの両方を含む抗体の抗原結合部位が形成される。類似の実施形態は、本明細書において開示される他のV HおよびV Lドメインについて提供される。他の実施形態において、S T I M 0 0 3のV Hは、S T I M 0 0 3のV L以外のV Lドメインと対形成する。軽鎖の乱交性は、当技術分野において十分に確立されている。再び、類似の実施形態は、本明細書において開示される他のV HおよびV Lドメインについて、本発明によって提供される。

50

【0107】

そのため、抗体STIM001、STIM002、STIM003、STIM004およびSTIM005のいずれかのVHは、抗体STIM001、STIM002、STIM003、STIM004およびSTIM005のいずれかのVLと対形成することができる。さらに、抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008およびSTIM009のいずれかのVHは、抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008またはSTIM009のいずれかのVLと対形成することができる。

10

【0108】

抗体は、抗体フレームワーク内に、1つまたはそれ以上のCDR、例えば、CDRのセットを含むことができる。フレームワーク領域は、ヒト生殖細胞系列遺伝子セグメント配列のものである。そのため、抗体は、ヒト生殖細胞系列のフレームワークにおけるHCDRのセットを含むVHドメインを有するヒト抗体である。通常、抗体は、LCDRのセット、例えば、ヒト生殖細胞系列のフレームワークを含むVLドメインも有する。抗体「遺伝子セグメント」、例えば、VH遺伝子セグメント、D遺伝子セグメントまたはJH遺伝子セグメントは、抗体の一部分が由来する核酸配列を有するオリゴヌクレオチドを指し、例えば、VH遺伝子セグメントは、FR1からCDR3の一部由来のVHドメインのポリペプチドに対応する核酸配列を含むオリゴヌクレオチドである。ヒトV、DおよびJ遺伝子セグメントは、組み換えて、VHドメインを生じ、ヒトVおよびJセグメントは、組み換えて、VLドメインを生じる。DドメインまたはD領域は、抗体鎖の多様なドメインまたは領域を指す。JドメインまたはJ領域は、抗体鎖の接続ドメインまたは領域を指す。体細胞突然変異は、対応する遺伝子配列と正確に一致しないまたは整列しないフレームワーク領域を有する抗体のVHまたはVLドメインをもたらすが、配列アライメントを使用して、最も近い遺伝子セグメントを特定することができ、したがって、遺伝子セグメントの特定の組み合わせ、特に、VHまたはVLドメインが由来するものから特定することができる。抗体配列を遺伝子配列と整列させる場合、抗体のアミノ酸配列を、遺伝子セグメントによってコードされるアミノ酸配列と整列させることができ、または抗体のヌクレオチド配列を、遺伝子セグメントのヌクレオチド配列と直接的に整列させることができる。

20

30

【0109】

関連する抗体に対するおよびヒト生殖細胞系列配列に対するSTIM抗体のVHおよびVLドメイン配列のアライメントは、図5、図6および図7に示される。

【0110】

本発明の抗体は、ヒト抗体、またはヒト可変領域および非ヒト（例えば、マウス）定常領域を含むキメラ抗体であることができる。本発明の抗体は、例えば、ヒト可変領域を有し、および場合により、ヒト定常領域も有する。

【0111】

そのため、抗体は、場合により、定常領域またはその部分、例えば、ヒト抗体の定常領域またはその部分を含む。例えば、VLドメインは、そのC末端で、抗体の軽鎖カップまたはラムダ定常ドメインに結合することができる。同様に、抗体のVHドメインは、そのC末端で、任意の抗体アイソタイプ、例えば、IgG、IgA、IgEおよびIgM、およびIgG1またはIgG4などのアイソタイプのサブクラスのいずれかに由来する免疫グロブリン重鎖定常領域の全部または一部（例えば、CH1ドメインまたはFc領域）に結合することができる。

40

【0112】

ヒト重鎖定常領域の例を表S1に示す。

【0113】

あるいは、本発明の抗体の定常領域は、非ヒト定常領域である。例えば、抗体がトランスジェニック動物（その例は、本明細書の他の場所において記載される）において作成さ

50

れる場合、ヒト可変領域および非ヒト（宿主動物）定常領域を含むキメラ抗体が生成する。一部のトランスジェニック動物は、完全なヒト抗体を生じる。他のものは、キメラ重鎖および完全なヒト軽鎖を含む抗体が作成されるように操作されている。抗体が、1つまたはそれ以上の非ヒト定常領域を含む場合、それらの免疫原性がそれによって低減されるので、これらは、ヒト定常領域と置き換えられて、治療用組成物としてヒトへの投与により好適な抗体を提供することができる。

【0114】

酵素のパインによる抗体の消化は、「F a b」断片としても公知の2つの同一の抗原結合性断片をもたらし、「F c」断片は、抗原結合活性を有さないが、結晶化する能力を有する。「F a b」は、本明細書において使用される場合、重鎖および軽鎖のそれぞれの1つの定常ドメインおよび1つの可変ドメインを含む抗体の断片を指す。「F c領域」という用語は、本明細書において、ネイティブ配列のF c領域およびバリエーションF c領域を含む免疫グロブリンの重鎖のC末端領域を定義するために使用される。「F c断片」は、ジスルフィドによって一緒に保持される両H鎖のカルボキシ末端部分を指す。抗体のエフェクター機能は、F c領域中の配列によって決定され、その領域は、細胞のある特定の種類において見出されるF c受容体（F c R）によっても認識される。酵素のペプシンによる抗体の消化は、抗体分子の2つのアームが、連結されたままであり、2つの抗原結合部位を含む、F（a b'）2断片をもたらす。F（a b'）2断片は、抗原を架橋する能力を有する。

【0115】

「F v」は、本明細書において使用される場合、抗原認識および抗原結合部位の両方を保持する抗体の最小断片を指す。この領域は、密接な非共有結合性または共有結合性の会合の、1つの重鎖および1つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。この構成において、それぞれの可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、V H-V L二量体の表面上に抗原結合部位が規定される。まとめると、6つのCDRは、抗原結合特異性を抗体に付与する。しかしながら、さらに単一可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのCDRのみを含むF vの半分）は、結合部位全体よりも低い親和性であるが、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

【0116】

本明細書において開示される抗体は、血清半減期を増加または減少させるように改変することができる。一実施形態において、以下の変異：T 2 5 2 L、T 2 5 4 SまたはT 2 5 6 Fの1つまたはそれ以上が導入されて、抗体の生物学的半減期が増加する。生物学的半減期は、そこに記載される改変が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許第5, 8 6 9, 0 4 6号および同第6, 1 2 1, 0 2 2号において記載されるように、重鎖定常領域のC H₁ドメインまたはC L領域を変更して、I g GのF c領域のC H₂ドメインの2つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含有することによっても増加する。別の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合性断片のF cヒンジ領域は、抗体または断片の生物学的半減期を減少するように変異される。1つまたはそれ以上のアミノ酸の変異は、F c-ヒンジ断片のC H₂-C H₃ドメイン界面領域に導入され、その結果、抗体または断片は、ネイティブF c-ヒンジドメインのS t a p h y l o c c y l プロテインA（S p A）結合と比べて、損なわれたS p A結合を有する。血清半減期を増加させる他の方法は、当業者に公知である。そのため、一実施形態において、抗体または断片は、P E G化される。別の実施形態において、抗体または断片は、アルブミン結合ドメイン、例えば、アルブミン結合シングルドメイン抗体（d A b）に融合される。別の実施形態において、抗体または断片は、P A S化される（すなわち、大きな流体力学的容積を有する非荷電ランダムコイル構造を形成するP A S（X L-Protein G m b H）から構成されるポリペプチド配列の遺伝子融合）。別の実施形態において、抗体または断片は、X T E N y l a t e d（登録商標）／r P E G化される（すなわち、治療用ペプチドへの不正確なリピートペプチド配列（A m u n i x、V e r s a r t i s）の遺伝子融合）。別の実施形態において、抗体または断片は、E L P化される（すなわち、

E L P リピート配列 (P h a s e B i o) への遺伝子融合)。これらのさまざまな半減期を延長する融合は、S t r o h l、B i o D r u g s (2 0 1 5) 2 9 : 2 1 5 ~ 2 3 9 頁においてより詳細に記載されており、その融合、例えば、表 2 および 6 における融合は、参照によって本明細書に組み入れられる。

【 0 1 1 7 】

抗体は、安定性が増加する改変定常領域を有することができる。そのため、一実施形態において、重鎖定常領域は、S e r 2 2 8 P r o 変異を含む。別の実施形態において、本明細書において開示される抗体および断片は、システイン残基の数を変更するように改変された重鎖ヒンジ領域を含む。この改変を使用して、軽鎖および重鎖のアセンブリーを容易にするか、または抗体の安定性を増加または減少させることができる。

10

【 0 1 1 8 】

1 . 6 . 9 . F c エフェクター機能、A D C C、A D C P および C D C

上記で議論されたように、抗 I C O S 抗体は、さまざまなアイソタイプで、異なる定常領域を有して提供される。ヒト I g G 抗体の重鎖定常領域配列の例を表 S 1 に示す。抗体の F c 領域は、主に、F c 結合、抗体依存性細胞媒介性傷害 (A D C C) 活性、補体依存性細胞傷害 (C D C) 活性および抗体依存性細胞捕食 (A D C P) 活性の観点で、そのエフェクター機能を決定する。これらの「細胞エフェクター機能」は、エフェクター T 細胞機能とは異なって、F c 受容体を保持する細胞の標的細胞の部位への動員を含み、抗体に結合した細胞の死滅をもたらす。A D C C および C D C に加えて、A D C P のメカニズム [1 9] は、抗体が結合した T 細胞を枯渇させる手段、およびしたがって、枯渇のために高 I C O S 発現 T R e g を標的化する手段を示す。

20

【 0 1 1 9 】

細胞のエフェクター機能の A D C C、A D C P および / または C D C は、F c 領域を欠く抗体によっても示される。抗体は、複数の異なる抗原結合部位を含むことができ、1 つは I C O S に向けられ、別のものは、その標的分子の関与が A D C C、A D C P および / または C D C を誘導する標的分子、例えば、リンカーによって接合された 2 つの s c F v 領域を含む抗体に向けられ、ここで、1 つの s c F v が、エフェクター細胞に関与することができる。

【 0 1 2 0 】

本発明による抗体は、A D C C、A D C P および / または C D C を示すものである。あるいは、本発明による抗体は、A D C C、A D C P および / または C D C 活性を欠く。いずれかの場合において、本発明による抗体は、F c 受容体の 1 つまたはそれ以上の種類に結合する F c 領域を含むか、または場合により、それを欠く。異なる抗体フォーマットの使用、ならびに F c R 結合および細胞のエフェクター機能の存在または非存在は、抗体を、使用のために、特に、本明細書の他の場所において議論される治療目的のために合わせることを可能にする。

30

【 0 1 2 1 】

一部の治療適用のための好適な抗体フォーマットは、野生型ヒト I g G 1 定常領域を用いる。定常領域は、場合により A D C C および / または C D C および / または A D C P 活性を有する、エフェクターが可能な I g G 1 定常領域である。好適な野生型ヒト I g G 1 定常領域配列は、配列番号 3 4 0 (I G H G 1 * 0 1) である。ヒト I g G 1 定常領域のさらなる例を表 S 1 に示す。

40

【 0 1 2 2 】

ヒト疾患のマウスモデルにおける候補治療用抗体を試験するために、エフェクター陽性マウス定常領域、例えば、マウス I g G 2 a (m I g G 2 a) は、エフェクター陽性ヒト定常領域の代わりに含まれる。

【 0 1 2 3 】

定常領域は、増強された A D C C および / または C D C および / または A D C P のために操作することができる。

【 0 1 2 4 】

50

Fc 媒介効果の効力は、さまざまな確立された技法によって、Fc ドメインを操作することによって増強することができる。そのような方法は、ある特定の Fc 受容体に対する親和性を増加させ、このようにして、活性化増強の可能性のある多様なプロファイルを作成する。これは、1 つまたはいくつかのアミノ酸残基の改変によって達成することができる [20]。残基 A s n 2 9 7 における特異的な変異または変更されたグリコシル化（例えば、N 2 9 7 Q、E U インデックス番号付け）を含有するヒト I g G 1 定常領域は、Fc 受容体への結合を増強することが示されている。変異の例は、ヒト I g G 1 定常領域について 2 3 9、3 3 2 および 3 3 0（または他の I g G アイソタイプにおける同等の位置）から選択される残基の 1 つまたはそれ以上である。抗体は、したがって、N 2 9 7 Q、S 2 3 9 D、I 3 3 2 E および A 3 3 0 L（E U インデックス番号付け）から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の変異を有するヒト I g G 1 定常領域を含むことができる。三重変異（M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E）を使用して、Fc R n への結合を増強することができ、Fc R n 結合に影響を及ぼす他の変異は、[21] の表 2 において議論されており、そのいずれかを、本発明において用いることができる。

10

20

30

40

50

[0125]

Fc 受容体に対する増加した親和性は、例えば、フコシル化または脱フコシル化バリエーション下で作成することによる、Fc ドメインの天然のグリコシル化プロファイルを変更することによって達成することもできる [22]。非フコシル化抗体は、フコース残基なしで、Fc の複合体型 N グリカンのトリマンノシルコア構造を保有する。Fc N グリカンからコアフコース残基を欠くこれらの糖操作抗体は、Fc γ R I I I a 結合能の増強に起因して、フコシル化等価体よりも強い A D C C を示す。例えば、A D C C を増加させるために、ヒンジ領域中の残基を変更して、Fc - ガンマ R I I I への結合を増加させることができる [23]。そのため、抗体は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域のバリエーションであるヒト I g G 重鎖定常領域を含むことができ、ここで、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域がヒト Fc γ 受容体に結合するよりも高い親和性で、Fc γ R I I B および Fc γ R I I A からなる群から選択されるヒト Fc γ 受容体に結合する。抗体は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域のバリエーションであるヒト I g G 重鎖定常領域を含むことができ、ここで、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域がヒト Fc γ R I I B に結合するよりも高い親和性で、ヒト Fc γ R I I B に結合する。バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、バリエーションヒト I g G 1、バリエーションヒト I g G 2、またはバリエーションヒト I g G 4 の重鎖定常領域である。一実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、G 2 3 6 D、P 2 3 8 D、S 2 3 9 D、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F および L 3 2 8 E（E U インデックス番号付けシステム）から選択される 1 つまたはそれ以上のアミノ酸変異を含む。別の実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 6 7 E および L 3 2 8 F；P 2 3 8 D および L 3 2 8 E；P 2 3 8 D、ならびに E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換；P 2 3 8 D、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G および A 3 3 0 R；G 2 3 6 D および S 2 6 7 E；S 2 3 9 D および S 2 6 7 E；V 2 6 2 E、S 2 6 7 E および L 3 2 8 F；ならびに V 2 6 4 E、S 2 6 7 E および L 3 2 8 F（E U インデックス番号付けシステム）からなる群から選択されるアミノ酸変異のセットを含む。C D C の増強は、古典的補体活性化カスケードの第 1 の構成要素である C 1 q に対する親和性を増加させるアミノ酸変化によって達成することができる [24]。別のアプローチは、C 1 q に対する I g G 3 のより高い親和性を活用するヒト I g G 1 およびヒト I g G 3 セグメントから作出されるキメラ Fc ドメインを作出することである [25]。本発明の抗体は、残基 3 2 9、3 3 1 および / または 3 2 2 に変異したアミノ酸を含めて、C 1 q 結合および / または低減もしくは無効化された C D C 活性を変更することができる。別の実施形態において、本明細書において開示される抗体または抗体断片は、残基 2 3 1 および 2 3 9 に変異を有する Fc 領域を含有することができ、それによって、アミノ酸は、補体を固定する抗体の能力を変更するために置き換えられる。一実施形態において、抗体または断片は、E 3 4 5 K、E 4 3 0 G、

R 3 4 4 D および D 3 5 6 R から選択される 1 つまたはそれ以上の変異、特に、R 3 4 4 D および D 3 5 6 R を含む二重変異を含む定常領域を有する（E U インデックス番号付けシステム）。

【0126】

WO 2 0 0 8 / 1 3 7 9 1 5 号は、増強されたエフェクター機能を有する改変 F c 領域を有する抗 I C O S 抗体を記載した。この抗体は、V H および V L ドメインならびに野生型 F c 領域を含む親抗体によって媒介される A D C C 活性のレベルと比較して、増強された A D C C 活性を媒介することが報告された。本発明による抗体は、そこに記載されるエフェクター機能を有するそのようなバリエーション F c 領域を用いることができる。

【0127】

抗体の A D C C 活性は、WO 2 0 0 8 / 1 3 7 9 1 5 号において開示されるアッセイなどのアッセイにおいて決定することができる。抗 I C O S 抗体の A D C C 活性は、米国特許第 9, 9 5 7, 3 2 3 号の実施例 1 0 に記載されるように、I C O S 陽性 T 細胞株を使用して、インビトロで決定することができる。抗 P D - L 1 抗体の A D C C 活性は、P D - L 1 発現細胞を使用する A D C C アッセイにおいて、インビトロで決定することができる。

【0128】

ある特定の適用のために（ワクチン接種の状況においてなど）、F c エフェクター機能なしの抗体を使用することが好ましい。抗体は、定常領域なしまたは F c 領域なしで提供され、そのような抗体フォーマットの例は、本明細書の他の場所において記載される。あるいは、抗体は、エフェクターがゼロである定常領域を有することができる。抗体は、F c γ 受容体に結合しない重鎖定常領域を有することができ、例えば、定常領域は、L e u 2 3 5 G l u 変異（すなわち、野生型ロイシン残基が、グルタミン酸残基に変異する）を含む。重鎖定常領域についての別の場合による変異は、S e r 2 2 8 P r o であり、これは、安定性を増加させる。重鎖定常領域は、L e u 2 3 5 G l u 変異および S e r 2 2 8 P r o 変異の両方を含む I g G 4 であり得る。この「I g G 4 - P E」重鎖定常領域は、エフェクターがゼロである。

【0129】

代替的なエフェクターがゼロのヒト定常領域は、機能しない I g G 1 である。機能しない I g G 1 重鎖定常領域は、2 3 5 および / または 2 3 7 位にアラニンを含むことができ（E U インデックス番号付け）、例えば、これは、L 2 3 5 A および / または G 2 3 7 A 変異（「L A G A」）を含む I g G 1 * 0 1 配列である。

【0130】

バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、ヒト F c γ R I I I A、ヒト F c γ R I I A またはヒト F c γ R I に対する I g G の親和性を低減する 1 つまたはそれ以上のアミノ酸変異を含むことができる。一実施形態において、F c γ R I I B は、マクロファージ、単球、B 細胞、樹状細胞、内皮細胞および活性化 T 細胞からなる群から選択される細胞上で発現される。一実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、以下のアミノ酸変異 G 2 3 6 A、S 2 3 9 D、F 2 4 3 L、T 2 5 6 A、K 2 9 0 A、R 2 9 2 P、S 2 9 8 A、Y 3 0 0 L、V 3 0 5 I、A 3 3 0 L、I 3 3 2 E、E 3 3 3 A、K 3 3 4 A、A 3 3 9 T および P 3 9 6 L（E U インデックス番号付けシステム）の 1 つまたはそれ以上を含む。一実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D；T 2 5 6 A；K 2 9 0 A；S 2 9 8 A；I 3 3 2 E；E 3 3 3 A；K 3 3 4 A；A 3 3 9 T；S 2 3 9 D および I 3 3 2 E；S 2 3 9 D、A 3 3 0 L および I 3 3 2 E；S 2 9 8 A、E 3 3 3 A および K 3 3 4 A；G 2 3 6 A、S 2 3 9 D および I 3 3 2 E；ならびに F 2 4 3 L、R 2 9 2 P、Y 3 0 0 L、V 3 0 5 I および P 3 9 6 L（E U インデックス番号付けシステム）からなる群から選択されるアミノ酸変異のセットを含む。一実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D、A 3 3 0 L または I 3 3 2 E アミノ酸変異（E U インデックス番号付けシステム）を含む。一実施形態において、バリエーションヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D および I 3 3 2 E アミノ酸変異（E U

ンデックス番号付けシステム)を含む。一実施形態において、バリエーションヒトIgG重鎖定常領域は、S239DおよびI332Eアミノ酸変異(EUインデックス番号付けシステム)を含むバリエーションヒトIgG1重鎖定常領域である。一実施形態において、抗体または断片は、アフコシル化Fc領域を含む。別の実施形態において、抗体またはその断片は、脱フコシル化される。別の実施形態において、抗体または断片は、フコシル化下にある。

【0131】

抗体は、細胞のエフェクター機能を誘導しない、すなわち、ADCC、CDCまたはADCP活性を媒介しないが、1つまたはそれ以上の種類のFc受容体に結合する重鎖定常領域を有することができる。そのような定常領域は、ADCC、CDCまたはADCP活性の引き金を引く原因となる特定のFc受容体に結合することができない。

10

【0132】

1.6.10. 抗体の作成および改変

抗体を特定および調製するための方法は周知である。抗体は、ICOSもしくははその断片、または目的のICOS配列モチーフを含む合成ペプチドで免疫された、トランスジェニックマウス(例えば、Kymouse(商標)、Velocimouse(登録商標)、Omnimouse(登録商標)、Xenomouse(登録商標)、HuMaB Mouse(登録商標)またはMeMo Mouse(登録商標))、ラット(例えば、OmniRat(登録商標))、ラクダ、サメ、ウサギ、ニワトリまたは他の非ヒト動物を使用して作成され、それに続いて場合により、ヒト抗体またはヒト化抗体を生成するために定常領域および/または可変領域のヒト化を行う。ある例において、当業者に明らかであるように、酵母、ファージまたはリボソームディスプレイなどのディスプレイ技術を使用することができる。例えば、ディスプレイ技術を使用する、標準的な親和性成熟は、トランスジェニック動物、ファージディスプレイライブラリーまたは他のライブラリー由来の抗体リードの単離後に、さらなる工程において行うことができる。好適な技術の代表例は、US20120093818号(Amgen, Inc)に記載されており、これは、その全体、例えば、段落[0309]~[0346]に示される方法が、参照によって本明細書に組み入れられる。

20

【0133】

ヒトICOS抗原を有するICOSノックアウト非ヒト動物の免疫化は、ヒトおよび非ヒトICOS両方を認識する抗体の作成を容易にする。本明細書において記載され、実施例において説明されるように、ICOSノックアウトマウスは、ヒトICOSを発現する細胞で免疫して、マウスにおいてヒトおよびマウスICOSに対する抗体の生成を刺激することができる。これは、回収され、ヒトICOSおよびマウスICOSへの結合について試験される。このようにして、交差反応性抗体を選択することができ、これは、本明細書において記載される他の所望の性質についてスクリーニングすることができる。内因性抗原(例えば、内因性マウス抗原)の発現が動物においてノックアウトされている抗原を用いる動物の免疫化による、抗原(例えば、ヒト抗原)に対する抗体を作成する方法は、ヒト可変ドメインを含む抗体を作成することができる動物において行うことができる。そのような動物のゲノムは、ヒト可変領域遺伝子セグメント、および場合により内因性定常領域またはヒト定常領域をコードするヒトまたはヒト化免疫グロブリン遺伝子座を含むように操作することができる。ヒト可変領域遺伝子セグメントの組み換えは、ヒト抗体を生じ、これは、非ヒトまたはヒト定常領域のいずれかを有する。抗体がヒトにおけるインビボ使用のために意図される場合、非ヒト定常領域は、その後、ヒト定常領域によって置き換えられる。そのような方法およびノックアウトトランスジェニック動物は、WO2013/061078号に記載されている。

30

40

【0134】

一般に、Kymouse(商標)、VELOCIMMUNE(登録商標)または他のマウスもしくはラット(場合により、述べられたICOSノックアウトマウスまたはラット)を、目的の抗原で負荷することができ、リンパ細胞(B細胞など)は、抗体を発現する

50

マウスから回収される。リンパ細胞は、骨髓腫細胞株と融合されて、不死化ハイブリドーマ細胞株を調製することができ、そのようなハイブリドーマ細胞株は、目的の抗原に特異的な抗体を生成するハイブリドーマ細胞株を特定するためにスクリーニングおよび選択される。重鎖および軽鎖の可変領域をコードするDNAを、単離し、重鎖および軽鎖の所望のアイソタイプの定常領域に連結することができる。そのような抗体タンパク質は、CHO細胞などの細胞中で生成させることができる。あるいは、軽鎖および重鎖の抗原特異的キメラ抗体または可変ドメインをコードするDNAは、抗原特異的リンパ球から直接単離することができる。

【0135】

最初に、ヒト可変領域およびマウス定常領域を有する高親和性のキメラ抗体が単離される。抗体は、親和性、選択性、アゴニズム、T細胞依存性死滅、中和効力、エピトープなどを含む所望の特徴について特徴付けられ、選択される。マウス定常領域は、場合により所望のヒト定常領域と置き換えられて、本発明の完全なヒト抗体、例えば、野生型または改変IgG1またはIgG4（例えば、US2011/0065902号（その全体が参照によって本明細書に組み入れられる）の配列番号751、752、753）が作成される。選択された定常領域は特定の使用に従って変わるので、高親和性の抗原結合および標的特異性は、可変領域における残基を特徴付ける。

【0136】

そのため、さらなる態様において、本発明は、ヒトまたはヒト化免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト哺乳動物であって、哺乳動物がICOSを発現しない、トランスジェニック非ヒト哺乳動物を提供する。哺乳動物は、例えば、ノックアウトマウスもしくはラット、または他の実験動物種である。Kymouse（商標）などのトランスジェニックマウスは、対応する内因性マウス免疫グロブリン遺伝子座で挿入されたヒト重鎖および軽鎖免疫グロブリン遺伝子座を含有する。本発明によるトランスジェニック哺乳動物は、そのような標的化挿入を含有するものであり、あるいはそのゲノムにランダムに挿入されるか、内因性Ig遺伝子座以外の遺伝子座で挿入されるか、または追加の染色体もしくは染色体断片上に提供される、ヒト重鎖および軽鎖免疫グロブリン遺伝子座または免疫グロブリン遺伝子を含有することができる。

【0137】

本発明のさらなる態様は、ICOSに対する抗体を生成するためのそのような非ヒト哺乳動物の使用、ならびにそのような哺乳動物における抗体、または抗体の重鎖および／もしくは軽鎖可変ドメインを生成する方法である。

【0138】

ヒトおよび非ヒトICOSの細胞外ドメインに結合する抗体を生成する方法は、哺乳動物がICOSを発現しないヒトまたはヒト化免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト哺乳動物を準備すること、ならびに

(a) 哺乳動物を、ヒトICOS抗原で（例えば、ヒトICOSを発現する細胞で、または精製組換えICOSタンパク質で）免疫化すること；

(b) 哺乳動物によって作成された抗体を単離すること；

(c) ヒトICOSおよび非ヒトICOSに結合する能力について抗体を試験すること；

(d) ヒトおよび非ヒトICOSの両方に結合する1つまたはそれ以上の抗体を選択することを含むことができる。

【0139】

ヒトICOSおよび非ヒトICOSに結合する能力についての試験は、表面プラズモン共鳴、HTRF、FACSまたは本明細書において記載される任意の他の方法を使用して行うことができる。場合により、ヒトおよびマウスICOSに対する結合親和性が決定される。ヒトICOSおよびマウスICOSへの結合の親和性、または親和性の倍数の差を決定することができ、交差反応性の種を提示する抗体はこのようにして選択される（選択基準として使用される親和性の閾値および倍数の差は本明細書の他の場所において例示さ

10

20

30

40

50

れる)。それぞれヒトおよびマウスICOS受容体へのヒトおよびマウスICOSリガンド結合を阻害するための抗体の中和効力、または中和効力の倍数の差は、例えば、HTRFアッセイにおいて、交差反応性抗体についてスクリーニングする方法として、代替的に決定することもできる。再び、選択基準として使用される可能性がある閾値および倍数の差は、本明細書の他の場所において例示される。

【0140】

方法は、免疫された哺乳動物と同じ種由来または異なる種由来の非ヒトICOSに結合する能力について抗体を試験することを含むことができる。そのため、トランスジェニック哺乳動物がマウス（例えば、Kymouse（商標））である場合、抗体は、マウスICOSに結合する能力について試験される。トランスジェニック哺乳動物がラットである場合、抗体は、ラットICOSに結合する能力について試験される。しかしながら、これは、別の種の非ヒトICOSに対する単離された抗体の交差反応性を決定するために同様に有用である。そのため、ヤギにおいて作成された抗体は、ラットまたはマウスICOSへの結合について試験することができる。場合により、ヤギICOSへの結合は、代わりにまたはそれに加えて、決定することができる。

【0141】

他の実施形態において、トランスジェニック非ヒト哺乳動物は、ヒトICOSの代わりに、非ヒトICOS、場合により同じ哺乳動物種のICOSで免疫される（例えば、ICOSノックアウトマウスは、マウスICOSで免疫される）。次いで、ヒトICOSおよび非ヒトICOSへの結合に対する単離された抗体の親和性は、同じ方法で決定され、ヒトおよび非ヒトICOSの両方に結合する抗体が選択される。

【0142】

選択された抗体の抗体重鎖可変ドメインおよび／または抗体軽鎖可変ドメインをコードする核酸は、単離することができる。そのような核酸は、全抗体重鎖および／もしくは軽鎖、または関連する定常領域なしの可変ドメインをコードする。述べたように、コードヌクレオチド配列は、マウスの抗体生成細胞から直接得ることができ、またはB細胞は、不死化または融合されて、抗体を発現するハイブリドーマ、およびそのような細胞から得られるコード核酸を作成することができる。場合により、可変領域をコードする核酸は、次いで、ヒト重鎖定常領域および／またはヒト軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列にコンジュゲートされて、ヒト抗体重鎖および／またはヒト抗体軽鎖をコードする核酸、例えば、重鎖および軽鎖の両方を含む抗体をコードする核酸を提供する。本明細書の他の場所において記載されるように、この工程は、免疫された哺乳動物が非ヒト定常領域を有するキメラ抗体を生成する場合に特に有用であり、これは、好ましくは、ヒト定常領域と置き換えられて、医薬としてヒトに投与された場合に、より少ない免疫原性である抗体を生じる。特定のヒトアイソタイプ定常領域の提供も、抗体のエフェクター機能を決定するために重要であり、好適な重鎖定常領域の数が本明細書において議論される。

【0143】

本明細書において記載されるように、抗体の重鎖および／または軽鎖可変ドメインをコードする核酸に対する他の変更、例えば、残基の変異およびバリエーションの作成を行うことができる。

【0144】

単離された（場合により、変異された）核酸は、議論されたように、宿主細胞、例えば、CHO細胞に導入される。次いで、宿主細胞は、任意の所望の抗体フォーマットの抗体または抗体の重鎖および／もしくは軽鎖可変ドメインの発現のための条件下で培養される。一部の可能な抗体フォーマット、例えば、免疫グロブリン全体、抗原結合性断片および他の設計は、本明細書において記載される。

【0145】

その配列が本明細書において具体的に開示されるVHおよびVLドメインまたはCDRのいずれかの可変ドメインのアミノ酸配列バリエーションは、議論されるように、本発明に従って用いることができる。

10

20

30

40

50

【0146】

バリエーションを作出することがなぜ望ましいかの多くの理由が存在し、これは、大スケール製造のために抗体配列を改善すること、精製を容易にすること、安定性を増強すること、または所望の医薬製剤における包含のために好適性を改善することを含む。タンパク質を操作する作業は、例えば、あるアミノ酸を代替のアミノ酸で置換するため（場合により、CysおよびMetの可能な排除とともに、この位置にすべての天然に存在するアミノ酸を含有するバリエーションを作成する）、ならびに機能および発現に対する影響をモニターして、最良の置換を決定するために、抗体配列中の1つまたはそれ以上の標的残基で行うことができる。一部の例において、例えば、新たな分子内または分子間のシステイン-システイン結合の形成により、製造に困難が生じるので、CysもしくはMetで残基を置換すること、またはこれらの残基を配列に導入することは望ましくない。リード候補が選択され、製造および臨床開発のために変更される場合、一般に、その抗原結合性質の変化を可能な限り少なくすること、または少なくとも親分子の親和性および効力を保持することが望ましい。しかしながら、バリエーションはまた、親和性、交差反応性または中和効力などの重要な抗体の特徴をモジュレートするために、作成される。

10

【0147】

抗体は、Hおよび／またはL CDRの開示されるセット内に1つまたはそれ以上のアミノ酸変異を有する開示される抗体のいずれかのHおよび／またはL CDRのセットを含むことができる。変異は、アミノ酸の置換、欠失または挿入である。そのため、例えば、Hおよび／またはL CDRの開示されるセット内に1つまたはそれ以上のアミノ酸置換が存在する。例えば、Hおよび／またはL CDRのセット内に最大で12、11、10、9、8、7、6、5、4、3または2つの変異、例えば、置換が存在する。例えば、HCDR3中に最大で6、5、4、3もしくは2つの変異、例えば、置換が存在し、および／またはLCDR3中に最大で6、5、4、3もしくは2つの変異、例えば、置換が存在する。抗体は、本明細書における任意のSTIM抗体について示される、HCDR、LCDRのセット、もしくは6つの（HおよびL）CDRのセットを含むことができ、または1つもしくは2つの保存的置換を伴うCDRのセットを含むことができる。

20

【0148】

1つまたはそれ以上のアミノ酸変異は、場合により、本明細書において開示される抗体のVHまたはVLドメインのフレームワーク領域において行われる。例えば、対応するヒト生殖細胞系列セグメント配列とは異なる1つまたはそれ以上の残基が、生殖細胞系列に復帰される。抗ICOS抗体の例のVHおよびVLドメインに対応するヒト生殖細胞系列遺伝子セグメント配列を、表E12-1、表E12-2および表E12-3に示し、抗体のVHおよびVLドメインの対応する生殖細胞系列配列とのアライメントを図面に示す。

30

【0149】

抗体は、添付の配列表に示される抗体のいずれかのVHドメインと少なくとも60、70、80、85、90、95、98もしくは99%のアミノ酸配列同一性を有するVHドメインを含むことができ、および／またはその抗体のいずれかのVLドメインと少なくとも60、70、80、85、90、95、98もしくは99%のアミノ酸配列同一性を有するVLドメインを含む。2つのアミノ酸配列の同一性%を計算するために使用することができるアルゴリズムとしては、例えば、デフォルトパラメーターを用いる、例えば、BLAST、FASTAまたはSmith-Watermanアルゴリズムが挙げられる。特定のバリエーションは、1つまたはそれ以上のアミノ酸の変更（アミノ酸残基の付加、欠失、置換および／または挿入）を含むことができる。

40

【0150】

変更は、1つもしくはそれ以上のフレームワーク領域および／または1つもしくはそれ以上のCDRにおいて行うことができる。バリエーションは、場合により、CDR変異誘発によって提供される。変更は、通常、機能消失をもたらさず、その結果、このように変更されたアミノ酸配列を含む抗体は、ICOSに結合する能力を保持する。これは、例えば、本明細書において記載されるアッセイにおいて測定されるように、変更が行われていない

50

抗体と同じ量的結合能力を保持する。このように変更されたアミノ酸を含む抗体は、I C O S に結合する改善された能力を有する。

【0151】

変更は、1つもしくはそれ以上のアミノ酸残基を天然に存在しないもしくは非標準アミノ酸で置き換えること、1つもしくはそれ以上のアミノ酸残基を天然に存在しないもしくは非標準形態に改変すること、または1つもしくはそれ以上の天然に存在しないもしくは非標準アミノ酸を配列に挿入することを含む。本発明の配列における変更の数および場所の例は、本明細書の他の場所において記載される。天然に存在するアミノ酸としては、それらの標準的な1文字コードによって、G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、Eと特定される、20の「標準」L-アミノ酸が挙げられる。非標準アミノ酸としては、ポリペプチド骨格に導入されるか、または既存のアミノ酸残基の改変から生じる、任意の他の残基が挙げられる。非標準アミノ酸は、天然に存在するか、または天然に存在しない。

10

【0152】

「バリエーション」という用語は、本明細書において使用される場合、1つまたはそれ以上のアミノ酸または核酸の欠失、置換または付加によって親ポリペプチドまたは核酸と異なるが、親分子の1つまたはそれ以上の特異的機能または生物学的活性を依然として保持する、ペプチドまたは核酸を指す。アミノ酸置換は、アミノ酸が異なる天然に存在するアミノ酸残基で置き換えられる変更を含む。そのような置換は、「保存的」として分類され、その場合において、ポリペプチドに含有されるアミノ酸残基は、極性、側鎖官能性またはサイズに関してのいずれかで、類似の特徴の別の天然に存在するアミノ酸で置き換えられる。そのような保存的置換は、当技術分野において周知である。本発明に包含される置換は、「非保存的」でもあり、ここで、ペプチドに存在するアミノ酸残基は、異なる性質を有するアミノ酸、例えば、異なる群由来の天然に存在するアミノ酸で置換されるか（例えば、荷電アミノ酸または疎水性アミノ酸をアラニンで置換する）、または代替的に、天然に存在するアミノ酸は、非従来型アミノ酸で置換される。一部の実施形態において、アミノ酸置換は、保存的である。ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに関して使用される場合、それぞれ、参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチドと比較して（例えば、野生型ポリヌクレオチドまたはポリペプチドと比較して）、一次、二次または三次構造において変化することができるポリヌクレオチドまたはポリペプチドを指すものもバリエーションという用語内に包含される。

20

30

【0153】

一部の態様において、当技術分野において周知の方法を使用して単離または作成された、「合成バリエーション」、「組換えバリエーション」または「化学的に改変された」ポリヌクレオチドバリエーションもしくはポリペプチドバリエーションを使用することができる。「改変バリエーション」は、下記に記載されるように、保存的または非保存的アミノ酸変化を含むことができる。ポリヌクレオチドの変化は、参照配列によってコードされるポリペプチドにおいて、アミノ酸の置換、付加、欠失、融合およびトランケーションをもたらす。一部の態様の使用は、挿入バリエーション、欠失バリエーション、またはアミノ酸の置換を有する置換バリエーションを含み、バリエーションの基礎であるペプチド配列中に通常存在しないアミノ酸および他の分子の挿入および置換、例えば、限定されるものではないが、ヒトタンパク質中に通常存在しないオルニチンの挿入を含む。「保存的置換」という用語は、ポリペプチドに記載する場合、ポリペプチドの活性を実質的に変更しないポリペプチドのアミノ酸組成の変化を指す。例えば、保存的置換は、アミノ酸残基を、類似する化学的性質（例えば、酸性、塩基性、正もしくは負に荷電、極性または非極性など）を有する異なるアミノ酸残基と置換することを指す。保存的アミノ酸置換としては、ロイシンとイソロイシンまたはバリン、アスパラギン酸とグルタミン酸、またはトレオニンとセリンの置き換えが挙げられる。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換表は、当技術分野において周知である。例えば、以下の6つの群は、互いについて保存的置換であるアミノ酸をそれぞれ含有する：1）アラニン（A）、セリン（S）、スレオニン（T）；2）アスパラギン酸（D）、

40

50

グルタミン酸（E）；3）アスパラギン（N）、グルタミン（Q）；4）アルギニン（R）、リジン（K）；5）イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）；および6）フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、トリプトファン（W）（その全体が参照によって組み入れられるCreighton、Proteins、W. H. Freeman and Company（1984）も参照されたい）。一部の実施形態において、単一のアミノ酸または小パーセンテージのアミノ酸を変更、付加または欠失する個々の置換、欠失または付加も、その変化がペプチドの活性を低減しない場合、「保存的置換」と考えることができる。挿入または欠失は、典型的には、約1～5アミノ酸の範囲である。保存アミノ酸の選択は、ペプチド中の置換されるアミノ酸の場所、例えば、アミノ酸がペプチドの外側にあり、溶媒に露出しているか、または内側にあり、溶媒に露出していないかに基づいて選択することができる。

10

【0154】

溶媒へのその露出を含む、存在するアミノ酸の場所（すなわち、アミノ酸が、溶媒に露出しているか、溶媒に露出していない内部に局在化したアミノ酸と比較して、ペプチドまたはポリペプチドの外面上に存在するか）に基づいて、存在するアミノ酸を置換するアミノ酸を選択することができる。そのような保存的アミノ酸置換の選択は、例えば、Doradora、J. Mol Biol、1999、217、721～739頁ならびにTaylorら、J. Theor. Biol. 119（1986）；205～218頁ならびにS. FrenchおよびB. Robson、J. Mol. Evol. 19（1983）171頁において開示されるように、当技術分野において周知である。したがって、タンパク質またはペプチドの外側におけるアミノ酸（すなわち、溶媒に露出するアミノ酸）に好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、例えば、限定されるものではないが、以下の置換を使用することができる：YとF、TとSまたはK、PとA、EとDまたはQ、NとDまたはG、RとK、GとNまたはA、TとSまたはK、DとNまたはE、IとLまたはV、FとY、SとTまたはA、RとK、GとNまたはA、KとR、AとS、KまたはPの置換。

20

【0155】

代替の実施形態において、タンパク質またはペプチドの内側におけるアミノ酸に好適に包含される保存的アミノ酸置換を選択することもでき、例えば、タンパク質またはペプチドの内側にある（すなわち、アミノ酸は溶媒に露出されない）アミノ酸に好適な保存的置換を使用することができ、例えば、限定されるものではないが、以下の保存的置換を使用することができる：YがFと、TがAまたはSと、IがLまたはVと、WがYと、MがLと、NがDと、GがAと、TがAまたはSと、DがNと、IがLまたはVと、FがYまたはLと、SがAまたはTと、およびAがS、G、TまたはVと置換される場合。一部の実施形態において、非保存的アミノ酸置換はまた、バリエーションの用語内に包含される。

30

【0156】

本発明は、添付の配列表に示される抗体のVHおよび／またはVLドメインのVHおよび／またはVLドメインバリエーションを含む抗体を生成する方法を含む。そのような抗体は、

（i）親抗体のVHドメインのアミノ酸配列中の1つまたはそれ以上のアミノ酸の付加、欠失、置換または挿入を経由して、親抗体のVHドメインのアミノ酸配列バリエーションである抗体のVHドメインを準備することであって、

40

ここで、親抗体のVHドメインが、抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008およびSTIM009のいずれかのVHドメイン、またはそれらの抗体のいずれかの重鎖相補性決定領域を含むVHドメインであること、

（ii）場合により、このようにして提供されたVHドメインをVLドメインと組み合わせ、VH／VLの組み合わせを提供すること、ならびに

（iii）このようにして提供されたVHドメインまたはVH／VLドメインの組み合わせを試験して、1つまたはそれ以上の所望の特徴を有する抗体を特定すること

50

を含む方法によって生成される。

【0157】

所望の特徴としては、ヒトICOSへの結合、マウスICOSへの結合、およびカニクイザルICOSなどの他の非ヒトICOSへの結合が挙げられる。ヒトおよび／またはマウスICOSに対する同等のまたはより高い親和性を有する抗体を特定することができる。他の所望の特徴としては、エフェクターT細胞機能を、免疫抑制性Tregの枯渇を介して間接的に、またはTEフェクター細胞におけるICOSシグナル伝達の活性化を介して直接的に増加させることが挙げられる。所望の特徴を有する抗体を特定することには、その親和性、交差反応性、特異性、ICOS受容体アゴニズム、中和効力および／またはT細胞依存性死滅の促進などの本明細書において記載される機能的特質を有する抗体を特定することを含み、そのいずれかは、本明細書において記載されるアッセイにおいて決定することができる。

10

【0158】

VLドメインが方法に含まれる場合、VLドメインは、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008もしくはSTIM009のいずれかのVLドメインであるか、または親VLドメインのアミノ酸配列中の1つまたはそれ以上のアミノ酸の付加、欠失、置換または挿入を経由して提供されるバリエーションであり、ここで、親VLドメインは、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008およびSTIM009のいずれかのVLドメイン、またはそれらの抗体のいずれかの軽鎖相補性決定領域を含むVLドメインである。

20

【0159】

バリエーション抗体を作成する方法は、場合により、抗体またはVH/VLドメインの組み合わせのコピーを生成することを含む。方法は、得られる抗体を発現させることをさらに含むことができる。場合により、1つまたはそれ以上の発現ベクター中に、所望の抗体のVHおよび／またはVLドメインに対応するヌクレオチド配列を生成することが可能である。宿主細胞における組換え発現を含む発現の好適な方法は、本明細書において詳細に示される。

【0160】

30

1.6.11. コード核酸および発現の方法

単離された核酸は、本発明によるコード抗体を提供することができる。核酸は、DNAおよび／またはRNAである。合成起源のゲノムDNA、cDNA、mRNAもしくは他のRNA、またはその任意の組み合わせは、抗体をコードすることができる。

【0161】

本発明は、上記の少なくとも1つのポリヌクレオチドを含む、プラスミド、ベクター、転写物または発現カセットの形態の構築物を提供する。例示的なヌクレオチド配列は、配列表に含まれる。本明細書において示されるヌクレオチド配列への言及は、文脈が他を必要としない限り、規定される配列を有するDNA分子を包含し、UがTで置換された規定される配列を有するRNA分子を包含する。

40

【0162】

本発明は、抗体をコードする1つまたはそれ以上の核酸を含む組換え宿主細胞も提供する。コードされる抗体を生成する方法は、例えば、核酸を含有する組換え宿主細胞を培養することによる、核酸からの発現を含む。抗体は、このようにして得られ、任意の好適な技法を使用して単離および／または精製され、次いで、必要に応じて使用される。生成の方法は、薬学的に許容される賦形剤などの少なくとも1つの追加の構成要素を含む組成物に生成物を製剤化することを含むことができる。

【0163】

各種の異なる宿主細胞におけるポリペプチドのクローニングおよび発現のための系は周知である。好適な宿主細胞としては、細菌、哺乳動物細胞、植物細胞、糸状菌、酵母およ

50

びバキュロウイルス系、ならびにトランスジェニック植物および動物が挙げられる。

【0164】

原核細胞における抗体および抗体断片の発現は、当技術分野において十分に確立されている。一般的な細菌宿主は、大腸菌である。培養中の真核生物における発現も、生成のための選択肢として当業者に利用可能である。異種ポリペプチドの発現のために当技術分野において利用可能な哺乳動物細胞株としては、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎細胞、NSOマウス黒色腫細胞、YB2/Oラット骨髓腫細胞、ヒト胎児腎細胞、ヒト胎児網膜細胞などが挙げられる。

【0165】

ベクターは、プロモーター配列、ターミネーター配列、ポリアダニル化配列、エンハンサー配列、マーカー遺伝子、および必要に応じて他の配列を含む、適切な調節配列を含むことができる。抗体をコードする核酸は、宿主細胞に導入することができる。核酸は、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン、エレクトロポレーション、リポソーム媒介トランスフェクション、およびレトロウイルスまたは他のウイルス、例えば、ワクシニア、または昆虫細胞についてバキュロウイルスを使用する形質導入を含むさまざまな方法によって、真核細胞に導入することができる。宿主細胞、特に、真核細胞における核酸の導入は、ウイルスまたはプラスミドに基づく系を使用することができる。プラスミド系は、エピソーム的に維持されるか、または宿主細胞にもしくは人工染色体に組み込まれる。組み込みは、単一または複数の遺伝子座で、1つもしくはそれ以上のコピーのランダムまたは標的化組み込みのいずれかによってである。細菌細胞について、好適な技術としては、塩化カルシウム形質転換、エレクトロポレーション、およびバクテリオファージを使用するトランスフェクションが挙げられる。導入に、例えば、遺伝子の発現のための条件下で宿主細胞を培養することにより、核酸を発現させること、次いで場合により、抗体を単離または精製することが続く。

【0166】

本発明の核酸は、宿主細胞のゲノム（例えば、染色体）に組み込まれる。組み込みは、標準的な技法に従って、ゲノムとの組換えを促進する配列の包含によって促進することができる。

【0167】

本発明は、抗体を発現させるために、発現系において、本明細書において記載される核酸を使用することを含む方法も提供する。

【0168】

1.6.12. 治療的使用

本明細書において記載される抗体（例えば、全長抗体またはその抗原結合性断片）は、療法によるヒトまたは動物の身体の処置の方法において使用することができる。抗体は、エフェクターT細胞応答を増加させる使用が見出され、これは、がんまたは固形腫瘍を処置することを含むある範囲の疾患または状態のために、およびワクチン接種の状況において、利益をもたらすものである。増加したTeff応答は、Teff活性に有利になるようにTeffとTregとの間のバランスまたは比をモジュレートする抗体を使用して達成することができる。

【0169】

抗ICOS抗体は、患者における調節性T細胞を枯渇させるためおよび／またはエフェクターT細胞応答を増加させるために使用することができ、患者に投与されて、調節性T細胞を枯渇させることおよび／またはエフェクターT細胞応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置することができる。

【0170】

本発明の抗体、またはそのような抗体分子もしくはそのコード核酸を含む組成物は、任意のそのような方法における使用のために使用または提供される。任意のそのような方法における使用のための医薬の製造のための、抗体、またはそれもしくはそのコード核酸を含む組成物の使用も想定される。方法は、典型的には、抗体または組成物を哺乳動物に投

10

20

30

40

50

与することを含む。好適な製剤および投与の方法は、本明細書の他の場所において記載される。

【0171】

抗体の治療的使用ががんの処置であることも想定される。がんは、固形腫瘍、例えば、腎細胞がん（場合により、腎細胞癌、例えば、明細胞腎細胞癌）、頭頸部がん、黒色腫（場合により、悪性黒色腫）、非小細胞肺がん（例えば、腺癌）、膀胱がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がん、乳がん、精巣胚細胞癌、もしくはリストされたものなどの固形腫瘍の転移であるか、またはこれは、液状の血液学的腫瘍、例えば、リンパ腫（ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、DLBCLなど）もしくは白血病（例えば、急性骨髄性白血病）である。抗ICOS抗体は、黒色腫、頭頸部がんおよび非小細胞肺がん、ならびに中～高の変異負荷を有する他のがんにおける腫瘍排出を増強することができる[26]。一部の実施形態において、がんは、乳がんである。一部の実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。一部の実施形態において、がんは、頭頸部扁平上皮細胞癌である。一部の実施形態において、がんは、陰茎がんである。一部の実施形態において、がんは、膵臓がんである。一部の実施形態において、がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態において、がんは、肝細胞癌である。一部の実施形態において、がんは、食道がんである。一部の実施形態において、がんは、胃がんである。一部の実施形態において、がんは、黒色腫である。一部の実施形態において、がんは、腎細胞癌である。一部の実施形態において、がんは、子宮頸がんである。一部の実施形態において、がんは、進行性がんである。一部の実施形態において、がんは、転移性がんである。

10

20

【0172】

一部の実施形態において、1用量またはそれ以上の用量の抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片による処置は、部分的な抗腫瘍応答をもたらす。一部の実施形態において、1用量またはそれ以上の用量の抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片による処置は、完全な抗腫瘍応答をもたらす。一部の実施形態において、1用量またはそれ以上の用量の抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片および1用量またはそれ以上の用量の抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片による処置は、部分的な抗腫瘍応答をもたらす。一部の実施形態において、1用量またはそれ以上の用量の抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片および1用量またはそれ以上の用量の抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片による処置は、完全な抗腫瘍応答をもたらす。

30

【0173】

一部の実施形態において、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、KY1044のCDR配列を含む。一部の実施形態において、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、KY1044のCDR配列を含む。一部の実施形態において、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、KY1044の重鎖および軽鎖可変ドメイン配列を含む。一部の実施形態において、抗ICOS抗体またはその抗原結合性断片は、KY1044の重鎖および軽鎖配列を含む。一部の実施形態において、抗ICOS抗体は、KY1044である。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。一部の実施形態において、KY1044による処置は、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効性を促進する。

40

【0174】

患者の新生物病変に対する患者の免疫応答を増強することによって、抗ICOS抗体を使用する免疫療法は、潜在的には末期疾患の状況においてさえ、永続的な治療または長期の寛解の見込みを提供する。

【0175】

がんは、疾患の多様な群であるが、抗ICOS抗体は、患者自身の免疫系を活用することによってある範囲の異なるがんを処置する可能性を提供し、これは、がん細胞を正常組織から識別する変異または過剰発現したエピトープの認識により、任意のがん細胞を死滅させる可能性を有する。Teff/Tregバランスをモジュレートすることによって、

50

抗ICOS抗体は、がん細胞の免疫認識および死滅を可能にするか、および／またはそれを促進することができる。したがって、抗ICOS抗体は、多種多様ながんのための有用な治療剤であるが、抗ICOS療法が特に適している、および／または他の治療剤が効果的でない場合に抗ICOS療法が効果的である、特定のカテゴリーのがんが存在する。

【0176】

1つのそのような群は、ICOSリガンドの発現について陽性であるがんである。がん細胞は、黒色腫について記載されているように[27]、ICOSリガンドの発現を獲得することができる。ICOSリガンドの発現は、表面で発現したリガンドがTreg上のICOSに結合し、Tregの拡大および活性化を促進し、それによって、がんに対する免疫応答を抑制するので、選択的な利点を有する細胞を提供する。ICOSリガンドを発現するがん細胞は、それらの生存のために、Tregによる免疫系のこの抑制に依存し、したがって、Tregを標的にする抗ICOS抗体による処置に脆弱であろう。これは、ICOSリガンドを天然に発現する細胞に由来するがんにも適用される。これらの細胞によるICOSリガンドの継続的な発現は、再び、免疫抑制による生存優位性を提供する。ICOSリガンドを発現するがんは、B細胞、樹状細胞および単球などの抗原提示細胞に由来し、本明細書において挙げられたものなどの液状の血液学的腫瘍である。興味深いことに、これらの種類のがんもICOSおよびFOXP3発現が高いことが示されている(TCGAデータ)―実施例6を参照されたい。本明細書における実施例1は、ICOSリガンドを発現する癌性B細胞(A20同系細胞)に由来する腫瘍の処置における例示的な抗ICOS抗体の有効性を実証する。

10

20

【0177】

したがって、抗ICOS抗体は、ICOSリガンドの発現について陽性であるがんを処置する方法において使用することができる。さらに、本発明による抗ICOS抗体で処置されるがんは、ICOSおよび／またはFOXP3の発現について陽性であり、場合によりICOSリガンドも発現するがんである。

【0178】

患者は、例えば、試験試料(例えば、腫瘍生検)を患者から取り、目的のタンパク質の発現を決定することによって、それらのがんが、目的のタンパク質(例えば、ICOSリガンド、ICOSおよび／またはFOXP3)の発現について陽性であるかどうかを決定する試験を受けることができる。がんがそのような目的のタンパク質の1つ、2つまたはすべての発現について陽性として特徴付けられた患者は、抗ICOS抗体による処置のために選択される。本明細書の他の場所において議論されるように、抗ICOS抗体は、単剤療法として、または1つもしくはそれ以上の他の治療剤と組み合わせて使用することができる。

30

【0179】

抗ICOS抗体はまた、がんがCTLA-4、PD-1、PD-L1、CD137、GITRまたはCD73などの免疫チェックポイント分子に対する抗体または他の薬物による処置に不応性である患者に希望を提供する。これらの免疫療法は、一部のがんに対して有効であるが、一部の場合において、がんは応答せず、抗体による継続的な処置に応答しなくなる。免疫チェックポイント阻害剤に対する抗体と共通して、抗ICOS抗体は、患者の免疫系をモジュレートするが、それにもかかわらず、抗ICOS抗体は、そのような他の抗体が失敗する場合に、成功する。A20 B細胞リンパ腫を持つ動物は、抗ICOS抗体で処置されて、腫瘍の成長が低減され、腫瘍が縮小し、実際に身体から腫瘍が除去されたが、抗PD-L1抗体による処置は、対照よりも良好ではなかったことが本明細書において示されている。A20細胞株は、抗CTLA-4に対して抵抗性であることも報告されている[28]。

40

【0180】

したがって、抗ICOS抗体は、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体、抗GITR抗体または抗CD73抗体(のいずれかまたはすべて)などの1つまたはそれ以上の免疫療法による処置に不応性であるがんを処置する方法に

50

において使用することができる。がんは、その抗体または薬物による処置ががんの成長を有意に低減しない場合に、例えば、腫瘍が成長し続けるか、もしくはサイズが低減されない場合に、または応答期間後に腫瘍がその成長を再開する場合に、抗体または他の薬物による処置に不応性であると特徴付けられる。治療剤に対する応答なしは、がん細胞の死滅もしくは成長阻害について試料（例えば、腫瘍生検試料）を試験することによってエクスピボで、および／または療法で処置された患者が処置に応答していないことを観察することによって（例えば、MRIを含むイメージング技術を使用して）臨床状況において、決定される。がんがそのような免疫療法による処置に対して不応性として特徴付けられた患者は、抗ICOS抗体による処置のために選択される。

【0181】

さらに、抗ICOS抗体は、抗CD20抗体による処置に対して抵抗性であるB細胞由来がんを処置するために使用することができる。抗ICOS抗体は、リツキシマブのような抗CD20抗体による療法に応答しなかったか、またはそれに対して抵抗性になったがんのための処置を示す。抗ICOS抗体は、そのようながんのためのセカンドライン（またはさらに、または加えて）処置として使用することができる。抗CD20抗体抵抗性がんは、B細胞がん、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫などのB細胞リンパ腫である。抗CD20に対するがんの抵抗性は、抗CD20抗体によるがん細胞の死滅もしくは成長阻害について試料（例えば、腫瘍生検試料）を試験することによってエクスピボで、および／または抗CD20抗体で処置された患者が処置に応答していないことを観察することによって臨床状況において、決定することができる。あるいは、または加えて、がん（例えば、腫瘍生検試料）は、CD20の発現を評価するために試験することができ、ここで、CD20発現の非存在または低レベルは、抗CD20抗体に対する感受性の喪失を示す。

【0182】

患者から得られた試料は、このようにして試験されて、目的のタンパク質、例えば、ICOSリガンド、ICOS、FOXP3および／または別の治療剤（例えば、抗受容体抗体）が対象とする標的受容体の表面発現が決定することができる。標的受容体は、CD20（リツキシマブなどの抗CD20抗体療法が対象とする）、またはPD1、EGFR、HER2もしくはHER3などの別の受容体である。ICOSリガンド、ICOS、FOXP3の表面発現および／または標的受容体の表面発現の欠如若しくは喪失は、がんが抗ICOS抗体療法に感受性である指標である。抗ICOS抗体は、がんが、ICOSリガンド、ICOS、FOXP3の表面発現および／または標的受容体の表面発現の欠如若しくは喪失によって特徴付けられる、患者への投与を提供することができ、ここで場合により、患者は、抗CTLA4、抗PD1、抗PD-L1、または標的受容体に対する抗体により以前に処置されており、例えば、継続的なまたは再開されたがん細胞成長、例えば、腫瘍サイズの増加によって測定されるように、その抗体による処置に応答しないか、または応答を停止している。

【0183】

任意の好適な方法を用いて、がん細胞試験が、ICOSリガンド、CD20または本明細書において挙げられた他の標的受容体などのタンパク質の表面発現に対して陽性であるかどうかを決定することができる。典型的な方法は、免疫組織化学的検査であり、ここで、細胞の試料（例えば、腫瘍生検試料）を、目的のタンパク質に対する抗体と接触させ、抗体の結合は、標識試薬、典型的には、第1の抗体のFc領域を認識し、蛍光マーカーなどの検出可能な標識を持つ二次抗体を使用して、検出される。試料は、細胞染色または他の標識の検出によって視覚化されるように、少なくとも5%の細胞が標識されている場合、試験に陽性であると言明される。場合により、10%または25%などのより高いカットオフを使用することができる。抗体は、一般に、過剰に使用される。目的の分子に対する試薬抗体は、入手可能であるか、または直接的方法によって作成することができる。ICOSリガンドについて試験するために、抗体MAB1651は、現在、ヒトICOSリガンドを認識するマウスIgGとして、R&D systemsから入手可能である。C

10

20

30

40

50

D20発現について試験するために、リツキシマブを使用することができる。ICOSリガンドまたは目的の標的受容体のmRNAレベルの検出は、代替技法である[27]。

【0184】

腫瘍が抗ICOS抗体による処置に応答することのさらなる指標は、腫瘍微小環境におけるTregの存在である。活性化されたTregは、ICOS高およびFoxp3高の表面発現によって特徴付けられる。腫瘍におけるTregの存在、特に、数の上昇は、どの患者が抗ICOS抗体による処置のために選択されるかのさらなる基礎を提供する。Tregは、腫瘍生検試料においてエキスピボで、例えば、免疫組織化学的検査（上記で記載されたように、標的タンパク質に対する抗体を使用し、それに続いて標識を検出する、Foxp3およびICOSの両方の共発現についてのアッセイ）によって、またはICOSおよびFoxp3に対する標識された抗体を用いるFACSにおける使用のための試料の単一細胞分散によって、検出される。

10

【0185】

抗ICOS抗体は、ウイルス誘発がんなどの感染病原体に関連するがんを処置するために使用することができる。このカテゴリーには、頭頸部扁平上皮細胞癌、子宮頸がん、メルクセル細胞癌などがある。がんに関連するウイルスとしては、HBV、HCV、HPV（子宮頸がん、中咽頭がん）、およびEBV（バーキットリンパ腫、胃がん、ホジキンリンパ腫、他のEBV陽性B細胞リンパ腫、鼻咽頭癌および移植後リンパ増殖性疾患）が挙げられる。国際がん研究機関（Monograph 100B）は、以下の感染病原体に関連する主ながんの部位を特定した：

20

- ・胃：ヘリコバクター・ピロリ
- ・肝臓：B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス（HCV）、タイ肝吸虫、肝吸虫
- ・子宮頸部：HIVを伴うまたは伴わないヒトパピローマウイルス（HPV）
- ・肛門性器（陰茎、外陰部、膣、肛門）：HIVを伴うまたは伴わないHPV
- ・鼻咽頭：エプスタインバーウイルス（EBV）
- ・中咽頭：タバコまたはアルコール摂取を伴うまたは伴わないHPV
- ・カボジ肉腫：HIVを伴うまたは伴わないヒトヘルペスウイルス8型
- ・非ホジキンリンパ腫：H.ピロリ、HIVを伴うまたは伴わないEBV、HCV、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス1型
- ・ホジキンリンパ腫：HIVを伴うまたは伴わないEBV
- ・膀胱：ビルハルツ住血吸虫。

30

【0186】

本発明による抗体は、上記に規定されたがんなどのこれらの感染病原体のいずれかに関連するか、またはそれによって誘発されるがんを処置するために使用することができる。

【0187】

エフェクターT細胞応答の刺激はまた、感染性疾患に対する免疫および／または患者における感染性疾患からの回復に寄与する。そのため、抗ICOS抗体は、抗体を患者に投与することによって感染性疾患を処置するために使用することができる。

【0188】

感染性疾患としては、病原体、例えば、細菌性、真菌性、ウイルス性または原生動物性病原体によって引き起こされるものが挙げられ、処置は、病原体感染に対する患者における免疫応答を促進することである。細菌性病原体の例は、結核である。ウイルス性病原体の例は、B型肝炎およびHIVである。原性生物性病原体の例は、マラリアを引き起こすプラスモジウム属種、例えば、熱帯熱マラリア原虫である。

40

【0189】

抗体は、感染症、例えば、本明細書において挙げられた任意の病原体による感染症を処置するために使用することができる。感染症は、持続性または慢性感染症である。感染症は、局所的または全身的である。病原体と免疫系との間の長時間の接触は、免疫系の消耗もしくは耐性の発達（例えば、Tregの増加したレベル、およびTreg：TeffバランスがTregに有利に傾くことにより現れる）、ならびに／または提示された病原体

50

抗原の進化および改変により病原体による免疫回避をもたらす。これらの機能は、がんにおいて起こると考えられるものと類似するプロセスを反映する。抗ICOS抗体は、Teffに有利になるTreg:Teff比および／または本明細書において記載される他の効果のモジュレーションによる、病原体による感染症、例えば、慢性感染症を処置するための治療的アプローチを提示する。

【0190】

処置は、感染性疾患または感染症を有すると診断されている患者の処置である。あるいは、処置は、予防的であり、本明細書の他の場所において記載されるように、例えば、ワクチンとして、疾患への罹患を防御するために患者に投与される。

【0191】

免疫応答、特に、IFN γ 依存性全身性免疫応答が、アルツハイマー病および、一部として神経炎症性構成要素を共有する他のCNSの病状の処置のために有益であることも提案されている[29]。WO2015/136541号は、抗PD-1抗体を使用するアルツハイマー病の処置を提案した。抗ICOS抗体は、場合により1つまたはそれ以上の他の免疫モジュレーター（例えば、PD-1に対する抗体）と組み合わせて、アルツハイマー病または他の神経変性疾患の処置において使用することができる。

【0192】

1.6.13. 併用療法

抗CTLA4、抗PD1または抗PDL1、特にFcエフェクター機能を有するものなどの免疫モジュレート抗体による処置は、免疫抑制細胞が高度に発現するICOSのさらなる枯渇が有益である環境を作出することができる。抗ICOS抗体を、その治療効果を増強するそのような免疫モジュレーターと組み合わせることは有益である。

【0193】

免疫モジュレート抗体（例えば、抗PDL-1、抗PD-1、抗CTLA-4）で処置された患者は、特に、抗ICOS抗体による処置から利益を受ける。これについての1つの理由は、免疫モジュレート抗体が、患者におけるICOS陽性Treg（例えば、腫瘍内Treg）の数を増加させることである。この効果はまた、組換えIL-2などのある特定の他の治療剤でも観察される。抗ICOS抗体は、別の治療剤による患者の処置から生じるICOS+Treg（例えば、腫瘍内Treg）におけるサージまたは上昇を低減および／または反転させることができる。抗ICOS抗体による処置のために選択された患者は、したがって、第1の治療剤による処置を既に受けている患者であり、第1の治療剤は、抗体（例えば、免疫モジュレーター抗体）または患者においてICOS+Tregの数を増加させる他の薬剤（例えば、IL-2）である。

【0194】

抗ICOS抗体と組み合わせることができる免疫モジュレーターとしては、PDL1（例えば、アベルマブ）、PD-1（例えば、ペムブロリズマブまたはニボルマブ）またはCTLA-4（例えば、イピリムマブまたはトレメリマブ）のいずれかに対する抗体が挙げられる。抗ICOS抗体は、ピディリズマブと組み合わせることができる。他の実施形態において、抗ICOS抗体は、抗CTLA-4抗体と組み合わされて投与されず、および／または場合により、抗CTLA-4抗体ではない治療用抗体と組み合わせて投与される。

【0195】

例えば、抗ICOS抗体は、抗PDL1抗体との併用療法において使用することができる。好ましくは、抗ICOS抗体は、ADCC、ADCPおよび／またはCDCを媒介するものである。好ましくは、抗PDL1抗体は、ADCC、ADCPおよび／またはCDCを媒介するものである。そのような併用療法の例は、抗ICOS抗体と抗PDL1抗体の投与であり、ここで、両方の抗体は、エフェクター陽性定常領域を有する。そのため、抗ICOS抗体および抗PDL1抗体は両方とも、ADCC、CDCおよび／またはADCPを媒介することが可能である。Fcエフェクター機能および定常領域の選択は、本明細書の他の場所において詳細に記載されるが、一例として、抗ICOSヒトIgG1は、

10

20

30

40

50

抗PD-L1ヒトIgG1と組み合わせることができる。抗ICOS抗体および／または抗PD-L1抗体は、野生型ヒトIgG1定常領域と組み合わせることができる。あるいは、抗体のエフェクター陽性定常領域は、増強されたエフェクター機能、例えば、増強されたCDC、ADCCおよび／またはADCPのために操作されているものである。野生型ヒトIgG1配列およびエフェクター機能を変更する変異を含む抗体の定常領域の例は、本明細書の他の場所において詳細に議論される。

【0196】

抗ICOS抗体が組み合わせることができる抗PD-L1抗体としては、以下が挙げられる：

- ・場合により、エフェクター陽性ヒトIgG1として、PD-1のPD-L1への結合を阻害するか、および／またはPD-L1を阻害する、抗PD-L1抗体；
- ・PD-1のPD-L1および／またはPD-L2への結合を阻害する抗PD-1抗体；
- ・PD-L1へのPD-1結合を阻害するヒトIgG1抗体である、アベルマブ。WO2013/079174号を参照されたい；
- ・変異L234A、L235Aおよび331を有するバリエーションヒトIgG1抗体である、デュルバルマブ（または「MED14736」）。WO2011/066389号を参照されたい；
- ・変異N297A、D356EおよびL358Mを有するバリエーションヒトIgG1抗体である、アテゾリズマブ。US2010/0203056号を参照されたい；
- ・変異S228Pを含むヒトIgG4抗体である、BMS-936559。WO2007/005874号を参照されたい。

【0197】

一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブを含む。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。

【0198】

抗PD-L1抗体の多数のさらなる例は、本明細書において開示され、他のものは、当技術分野において公知である。本明細書において挙げられる抗PD-L1抗体の多くについての特徴付けデータは、両方とも参照によって本明細書に組み入れられるUS9,567,399号およびUS9,617,338号において公開されている。抗PD-L1抗体の例は、US9,567,399号またはUS9,617,338号に示されるような、1D05、84G09、1D05 HC変異体1、1D05 HC変異体2、1D05 HC変異体3、1D05 HC変異体4、1D05 LC変異体1、1D05 LC変異体2、1D05 LC変異体3、411B08、411C04、411D07、385F01、386H03、389A03、413D08、413G05、413F09、414B06または416E01のいずれかのHCDRおよび／またはLCDRを含むVHおよび／またはVLドメインを有する。抗体は、これらの抗体のいずれかのVHおよびVLドメインを含むことができ、場合により、これらの抗体のいずれかの重鎖および／または軽鎖アミノ酸配列を有する重鎖および／または軽鎖を含むことができる。これらの抗PD-L1抗体のVHおよびVLドメインは、本明細書の他の場所においてさらに記載される。

【0199】

抗PD-L1抗体のさらなる例は、KN-035、CA-170、FAZ-053、M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504、またはWO2017/034916号、WO2017/020291号、WO2017/020858号、WO2017/020801号、WO2016/111645号、WO2016/197367号、WO2016/061142号、WO2016/149201号、WO2016/000619号、WO2016/160792号、WO2016/022630号、WO2016/007235号、WO2015/179654号、WO2015/173267号、WO2015/181342号、WO2015/109124号、WO2015/112805号、WO2015

／061668号、WO2014／159562号、WO2014／165082号、WO2014／100079号、WO2014／055897号、WO2013／181634号、WO2013／173223号、WO2013／079174号、WO2012／145493号、WO2011／066389号、WO2010／077634号、WO2010／036959号、WO2010／089411号およびWO2007／005874号のいずれかにおいて開示される抗PD-L1抗体のHCDRおよび／またはLCDRを含むVHおよび／またはVLドメインを有する。抗体は、これらの抗体のいずれかのVHおよびVLドメインを含むことができ、場合により、これらの抗体のいずれかの重鎖および／または軽鎖アミノ酸配列を有する重鎖および／または軽鎖を含むことができる。抗PD-L1との併用療法において使用される抗ICOS抗体は、本明細書において開示される本発明の抗体である。あるいは、抗ICOS抗体は、以下の刊行物のいずれかにおいて開示される抗ICOS抗体のCDR、またはVHおよび／もしくはVLドメインを含むことができる：

10

WO2016154177号、US2016304610号—例えば、抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710または35A9S89のいずれか；

WO16120789号、US2016215059号—例えば、422.2および／またはH2L5として公知の抗体；

20

WO14033327号、EP2892928号、US2015239978号—例えば、314-8として公知の抗体および／またはハイブリドーマCNCM I-4180から生成される抗体；

WO12131004号、EP2691419号、US9376493号、US20160264666—例えば、抗体Icos145-1および／またはハイブリドーマCNCM I-4179によって生成される抗体；

WO10056804—例えば、抗体JMAb 136または「136」；

WO9915553号、EP1017723B1号、US7259247号、US7132099号、US7125551号、US7306800号、US7722872号、WO05103086号、EP1740617号、US8318905号、US8916155号—例えば、抗体MIC-944または9F3；

30

WO983821号、US7932358B2号、US2002156242号、EP0984023号、EP1502920号、US7030225号、US7045615号、US7279560号、US7226909号、US7196175号、US7932358号、US8389690号、WO02070010号、EP1286668号、EP1374901号、US7438905号、US7438905号、WO0187981号、EP1158004号、US6803039号、US7166283号、US7988965号、WO0115732号、EP1125585号、US7465445号、US7998478号—例えば、任意のJMAb抗体、例えば、JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141のいずれか、例えば、JMAb136；

40

WO2014／089113号—例えば、抗体17G9；

WO12174338号；

US2016145344号；

WO11020024号、EP2464661号、US2016002336号、US2016024211号、US8840889号；

US8497244号。

【0200】

抗ICOS抗体は、場合により、WO2016154177号において開示される37

50

A10S713のCDRを含む。これは、37A10S713のVHおよびVLDメインを含むことができ、場合により、37A10S713の抗体の重鎖および軽鎖を有することができる。

【0201】

抗ICOS抗体と免疫モジュレーターの組み合わせは、単剤療法と比較して、増加した治療効果を提供し、より低い用量の免疫モジュレーターで治療的利益を達成することを可能にする。そのため、例えば、抗ICOS抗体と組み合わせて使用される抗体（例えば、抗PD-L1抗体、場合により、イピリマブまたはアテゾリズマブ）は、より通常の用量の10mg/kgではなく、3mg/kgで投薬される。抗PD-L1抗体または他の抗体の投与レジメンは、3週間ごとに90分の期間にわたる、合計で4用量の静脈内投与を含むことができる。

10

【0202】

抗ICOS抗体は、抗PD-L1抗体による処置に対する腫瘍の感受性を増加させるために使用することができ、これは、抗PD-L1抗体が治療的利益を示す用量の低減として認識される。そのため、抗ICOS抗体は、患者におけるがんまたは腫瘍を処置するために有効な抗PD-L1抗体の用量を低減するために、患者に投与することができる。抗ICOS抗体の投与は、抗PD-L1抗体が抗ICOSなしで投与される場合の投薬量と比較して、その患者に対する抗PD-L1抗体投与の推奨投薬量または必要な投薬量を、例えば、75%、50%、25%、20%、10%以下、低減することができる。患者は、本明細書において記載される併用療法において、抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体の投与によって処置される。

20

【0203】

抗PD-L1を抗ICOSと組み合わせる利益は、単独療法としてのその使用と比較した場合に、それぞれの薬剤の投薬量の低減に拡張される。抗PD-L1抗体を使用して、抗ICOS抗体が治療的利益を示す用量を低減することができ、そのため、患者におけるがんまたは腫瘍を処置するために有効な抗ICOS抗体の用量を低減するために、患者に投与することができる。そのため、抗PD-L1抗体は、抗ICOS抗体が抗PD-L1なしで投与される場合の投薬量と比較して、その患者に対する抗ICOS抗体投与の推奨投薬量または必要な投薬量を、例えば、75%、50%、25%、20%、10%以下、低減することができる。患者は、本明細書において記載される併用療法において、抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体の投与によって処置される。

30

【0204】

本明細書の他の場所において議論されるように、抗PD-L1抗体、特に、エフェクター陽性Fcを有する抗体による処置は、Teff細胞におけるICOSの発現を増加させないように見える。これは、エフェクター陽性抗ICOS抗体と組み合わせてそのような抗体を投与する場合に有利であり、ここで、TeffにおけるICOS発現の増加は、不必要に、これらの細胞を抗ICOS抗体による枯渇に対してより感受性にする。抗PD-L1との組み合わせにおいて、したがって、抗ICOS療法は、Tregと比較して、Teff上のICOSの差次的発現を活用し、枯渇のためにICOS高Tregを優先的に標的にすることができる。これは、次に、Teffの抑制を軽減し、患者におけるエフェクターT細胞応答を促進する正味の効果を有する。T細胞上のICOSの発現に対する免疫チェックポイント分子を標的化する効果も以前に研究されており—参考文献[30]の図S6Cを参照されたい（補助資料）、ここで、CTLA-4抗体および／または抗PD-1抗体による処置は、ICOSを発現するCD4+ Tregのパーセンテージを増加させることが報告された。TregおよびTeffにおけるICOS発現に対する治療剤の効果は、抗ICOS抗体と組み合わせた使用のための適切な薬剤の選択における因子であり、抗ICOS抗体の効果は、Treg対Teffに対するICOSの高い差次的発現が存在する条件下で増強されることに留意する。

40

【0205】

本明細書において記載されるように、抗ICOS抗体の単回用量は、特に、抗PD-L

50

1 抗体などの他の治療剤との組み合わせにおいて、治療効果を提供するのに十分である。腫瘍療法において、この単回用量の利益についての根本的な理由は、少なくとも部分的に、腫瘍の微小環境を十分にリセットまたは変化させて、免疫攻撃および／または述べたものなどの他の免疫モジュレーターの効果に対して腫瘍をより感受性にするることによって、抗ICOS抗体がその効果を媒介することである。腫瘍微小環境のリセットは、例えば、ICOS陽性腫瘍浸潤Tregの枯渇により引き金が引かれる。そのため、例えば、患者は、抗ICOS抗体の単回用量、それに続いて抗PD-L1抗体1用量またはそれ以上の用量で処置される。処置の期間、例えば、6か月または1年にわたって、抗ICOS抗体は、単回用量で投与することができるが、他の薬剤、例えば、抗PD-L1抗体は、場合により、その処置の期間にわたって、複数回投与することができ、好ましくは、少なくとも1回のそのような用量は、抗ICOS抗体による処置後に投与される。

10

【0206】

併用療法のさらなる例としては、抗ICOS抗体と以下との組み合わせが挙げられる：
－ アデノシンA2A受容体のアンタゴニスト（「A2AR阻害剤」）；
－ CD137アゴニスト（例えば、アゴニスト抗体）；
－ トリプトファンの分解を触媒する酵素のインドールアミン-2，3ジオキシゲナーゼのアンタゴニスト（「IDO阻害剤」）。IDOは、樹状細胞およびマクロファージにおいて活性化される免疫チェックポイントであり、免疫抑制／寛容性に寄与する。

【0207】

抗ICOS抗体は、IL-2（例えば、アルデスロイキンなどの組換えIL-2）との併用療法において使用することができる。IL-2は、高用量（HD）で投与することができる。典型的なHD IL-2療法は、療法のサイクルあたり、500，000 IU/kg超のボラス注入、例えば、600，000または720，000 IU/kgのボラス注入を含み、ここで、10～15回のそのようなボラス注入は、5～10時間の間の間隔で、例えば、最大で15回のボラス注入は、8時間ごとに与えられ、およそ14～21日ごとに、最大で6～8サイクルの療法サイクルが繰り返される。HD IL-2療法は、腫瘍、特に、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）および腎細胞癌の処置において成功しているが、その使用は、重度の有害効果を引き起こす高毒性のIL-2に限定される。

20

【0208】

高用量のIL-2による処置は、がん患者におけるICOS陽性Tregの集団を増加させることが示されている[31]。HD IL-2療法の最初のサイクル後のICOS+Tregのこの増加は、より悪い臨床転帰と相関し、より高いICOS+Tregの数は、より悪い予後と相関することが報告された。IL-2バリエーションのF42Kは、ICOS+Treg細胞のこの望ましくない増加を回避するための代替療法として提案されている[32]。しかしながら、別のアプローチは、セカンドライン治療剤として本発明に従って抗体を使用することによるICOS+Tregの増加を活用することである。

30

【0209】

IL-2療法を抗ICOS抗体と組み合わせ、ICOSを高度に発現するTregを標的にする抗ICOS抗体の能力を利用して、これらの細胞を阻害し、IL-2療法を受けている患者の予後を改善することは有益である。IL-2および抗ICOS抗体の同時的投与は、処置される患者集団における有害事象を回避または低減しながら、応答割合を増加させることができる。組み合わせは、IL-2単剤療法と比較して、IL-2をより低い用量で使用することを許容し、臨床的利益（例えば、腫瘍成長の低減、固形腫瘍の排出および／または転移の低減）を保持または増強しながら、IL-2療法から生じる有害事象のリスクまたはレベルを低減することができる。この方法において、抗ICOSの追加は、高用量（HD）または低用量（LD）のIL-2にかかわらず、IL-2を受けている患者の処置を改善することができる。

40

【0210】

50

したがって、本発明の一態様は、抗ICOS抗体を患者に投与することによる患者を処置する方法であって、患者が、IL-2、例えば、HD IL-2でも処置される、方法を提供する。本発明の別の態様は、患者の処置における使用のための抗ICOS抗体であり、ここで、患者は、IL-2、例えば、HD IL-2でも処置される。抗ICOS抗体は、セカンドライン療法として使用することができる。そのため、患者は、IL-2で処置された患者、例えば、少なくとも1サイクルのHD IL-2療法を受けている患者、およびICOS+ Tregの増加したレベルを有する患者である。アッセイは、本明細書の他の場所において記載される免疫組織化学的検査またはFACSを使用して、がん細胞の試料、例えば、腫瘍生検試料において行われて、ICOS、Foxp3、ICOSL、および場合により目的の1つまたはそれ以上のさらなるマーカーに陽性の細胞を検出することができる。方法は、IL-2処置後にICOS+ Tregの増加したレベルを有する患者を決定することを含むことができ（例えば、末梢血において、または腫瘍生検において）、ここで、増加したレベルは、患者が抗ICOS抗体による処置から利益を受けるであろうことを示す。Tregの増加は、対照（未処置）個体またはIL-2療法前の患者と比べてである。上昇したTregを有するそのような患者は、継続的なIL-2処置単独から利益を受けないが、抗ICOS抗体およびIL-2療法の組み合わせ、または抗ICOS抗体単独による治療に対して治療的利益を提供する群を示す。そのため、患者がICOS+ Tregの増加したレベルを有するという陽性決定後、抗ICOS抗体および／またはさらなるIL-2療法を投与することができる。抗ICOS抗体による処置は、そのような患者における他のT細胞集団と比べて、ICOS+ Tregを選択的に標的にし、枯渇させる。これは、これらの細胞によって媒介される免疫抑制を軽減し、それによって標的細胞、例えば、腫瘍細胞または感染細胞に対するTeffの活性を増強することによって、治療効果を提供する。

10

20

30

40

50

【0211】

抗ICOS抗体およびIL-2による併用療法は、本明細書において記載される任意の治療適応症のために、特に、腫瘍、例えば、転移性黒色腫などの黒色腫、または腎細胞癌を処置するために使用することができる。そのため、一例において、抗ICOS抗体で処置される患者は、転移性黒色腫を呈し、IL-2、例えば、HD IL-2療法またはLD IL-2療法で処置されている患者である。

【0212】

一般に、抗ICOS抗体が、第1の治療剤（例えば、免疫モジュレーター抗体）または他の薬剤（例えば、IL-2）による処置を受けている患者に投与される場合、抗ICOS抗体は、第1の治療剤の投与の最小期間後、例えば、24時間後、48時間後、72時間後、1週間後または2週間後に投与することができる。抗ICOS抗体は、第1の治療剤の投与後2、3、4または5週間以内に投与することができる。これは、どんな時にもいずれかの薬剤の追加投与を排除しないが、患者のためのコンプライアンスを容易にし、コストを低減するために、投与される処置の数を最小限に抑えることが望ましい。むしろ、投与の相対的なタイミングは、それらの併用効果を増強するように選択され、第1の治療剤は、抗ICOS抗体の効果が特に有利である免疫学的環境（例えば、ICOS+ Tregの上昇、または下記で議論される抗原放出）を作出する。そのため、第1の治療剤および次に抗ICOS抗体の逐次投与は、第1の薬剤が作用するための時間を可能にし、抗ICOS抗体がその増強された効果を示すことができるインビボ条件を作出する。同時または逐次併用処置を含むさまざまな投与レジメンは、本明細書において記載され、必要に応じて利用することができる。第1の治療剤が、患者におけるICOS+ Tregの数を増加させるものである場合、患者のための処置レジメンは、患者が増加した数のICOS+ Tregを有することを決定すること、および次いで、抗ICOS抗体を投与することを含むことができる。

【0213】

述べたように、併用療法における抗ICOS抗体の使用は、治療剤の有効用量および／または患者におけるICOS+ Tregを増加させる治療剤の反対の有害効果を低減す

る利点を提供することができる。またさらなる治療的利益は、「免疫細胞死」により標的細胞からの抗原の放出を引き起こす第1の治療剤を選択すること、および抗ICOS抗体と組み合わせて第1の治療剤を投与することにより達成することができる。述べたように、抗ICOS抗体の投与は、その後、第1の治療剤の投与が続き、2つの薬剤の投与は、上記で議論されたようにある特定の時間枠によって分離されている。

【0214】

免疫細胞死は、アポトーシスとは対照的な、細胞死の認識される方式である。これは、細胞からのATPおよびHMGB1の放出、ならびに細胞膜上のカルレティキュリンの露出によって特徴付けられる[33、34]。

【0215】

標的組織または標的細胞における免疫細胞死は、抗原提示細胞による細胞の貪食を促進し、標的細胞からの抗原の提示をもたらす、これは次に、抗原特異的Teff細胞を誘導する。抗ICOS抗体は、Teff細胞上のICOSのアゴニストとして作用することによって、Teff応答の大きさおよび／または期間を増加させることができる。加えて、抗ICOS抗体が、Fcエフェクター機能が有効である場合（例えば、ヒトIgG1抗体）、抗ICOS抗体は、抗原特異的Tregの枯渇を引き起こす。そのため、これらの効果のいずれかまたは両方の組み合わせにより、TeffとTreg細胞との間のバランスは、Teff活性の増強に有利になるようにモジュレートされる。抗ICOS抗体と、標的組織または細胞型において、例えば、腫瘍またはがん細胞において免疫細胞死を誘導する処置との組み合わせは、それによって、標的組織または細胞に対する患者における免疫応答を促進し、ワクチン抗原がインビボで生じるワクチン接種の形態を示す。

【0216】

したがって、本発明の一態様は、患者のがん細胞に対する患者のインビボワクチン接種により患者におけるがんを処置する方法である。本発明の別の態様は、そのような方法における使用のための抗ICOS抗体である。抗ICOS抗体は、がん細胞の免疫細胞死を引き起こす療法により患者を処置し、抗原の抗原特異的エフェクターT細胞への提示をもたらすこと、および抗ICOS抗体を患者に投与することを含み、抗ICOS抗体が、がん細胞に対する抗原特異的エフェクターT細胞応答を増強する、方法において使用することができる。

【0217】

免疫細胞死を誘導する処置としては、放射線（例えば、UVC光またはγ線を使用する細胞のイオン化照射）、化学療法剤（例えば、オキサリプラチン、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、イダルビシンもしくはミトキサントロン、BKチャネルアゴニスト、例えば、フロレチンもしくはピマール酸、ボルテゾミブ、心臓性グリコシド、シクロホスファミド、GADD34／PP1阻害剤とマイトマイシン、PDTとヒペリシン、ポリイノシンーポリシチジン酸、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、またはタブシガルジンとシスプラチン）、および腫瘍関連抗原に対する抗体が挙げられる。腫瘍関連抗原は、同じ組織の非腫瘍細胞、例えば、HER2、CD20、EGFRと比べて、腫瘍細胞によって過剰発現される任意の抗体である。好適な抗体としては、ハーセプチン（抗HER2）、リツキシマブ（抗CD20）またはセツキシマブ（抗EGFR）が挙げられる。

【0218】

そのため、一部の実施形態において、抗ICOS抗体を1つまたはそれ以上のそのような処置と組み合わせることが有利である。場合により、抗ICOS抗体は、そのような処置を既に受けている患者に投与される。抗ICOS抗体は、免疫細胞死を誘導する処置のある期間後、例えば、24時間後、48時間後、72時間後、1週間後または2週間後、例えば、処置の24～72時間後に投与することができる。抗ICOS抗体は、処置後2、3、4または5週間以内に投与することができる。併用療法のための他のレジメンは、

本明細書の他の場所において議論される。

【0219】

「インビボワクチン接種」は上記に記載したが、腫瘍細胞を処置して、エクスビボで免疫細胞死を誘導することも可能であり、その後、細胞は、患者に再導入される。患者に対して直接免疫細胞死を誘導する薬剤または処置を投与するよりもむしろ、処置された腫瘍細胞が患者に投与される。患者の処置は、上記に記載した投与レジメンに従うことができる。

【0220】

既に述べたように、抗ICOS抗体の単回用量は、治療利益を提供するのに十分である。そのため、本明細書において記載される処置の方法において、抗ICOS抗体は、場合により、単回用量として投与される。抗ICOS抗体の単回用量は、がんなどの疾患におけるその後の有益な効果を伴って、患者においてTregを枯渇させることができる。Tregの一過性アブレーションが、腫瘍進行を低減すること、確立された腫瘍および転移を処置すること、ならびに生存を延長することを含む、抗腫瘍効果を有すること、ならびにそれが腫瘍照射の治療効果を増強することができることが以前に報告されている[35]。単回用量の抗ICOSの投与は、そのようなTreg枯渇を提供し、放射線療法などの組み合わせで使用される他の治療アプローチの効果を増強するために使用することができる。

【0221】

1.6.14. PD-L1に対する抗体

抗ICOS抗体と組み合わせた使用のためのPD-L1に対する抗体は、本明細書において記載されるように別々の治療剤としてまたは多重特異性抗体においてにかかわらず、任意の抗PD-L1抗体の抗原結合部位を含むことができる。抗PD-L1抗体の多数の例は、本明細書において開示され、他のものは、当技術分野において公知である。本明細書において挙げられた抗PD-L1抗体の多くについての特徴付けデータは、両方とも参照によって本明細書に組み入れられるUS9,567,399号およびUS9,617,338号において公開されている。

【0222】

1D05は、配列番号27 (IMGT) または配列番号30 (Kabat) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28 (IMGT) または配列番号31 (Kabat) のCDRH2アミノ酸配列および配列番号29 (IMGT) または配列番号32 (Kabat) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号33の重鎖可変領域(V_H)アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号34である。1D05は、配列番号37 (IMGT) または配列番号40 (Kabat) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号38 (IMGT) または配列番号41 (Kabat) のCDRL2アミノ酸配列および配列番号39 (IMGT) または配列番号42 (Kabat) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域(V_L)アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号35である(重鎖核酸配列 配列番号36)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45である(軽鎖核酸配列 配列番号46)。

【0223】

84G09は、配列番号7 (IMGT) または配列番号10 (Kabat) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号8 (IMGT) または配列番号11 (Kabat) のCDRH

2 アミノ酸配列および配列番号 9 (IMGT) または配列番号 12 (Kabatt) の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 13 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_H ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 14 である。84G09 は、配列番号 17 (IMGT) または配列番号 20 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 18 (IMGT) または配列番号 21 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 19 (IMGT) または配列番号 22 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 23 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_L ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 24 である。V_H ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。V_L ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 15 である (重鎖核酸配列 配列番号 16)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 25 である (軽鎖核酸配列 配列番号 26)。

10

【0224】

1D05 HC 変異体 1 は、配列番号 27 (IMGT) または配列番号 30 (Kabatt) の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 28 (IMGT) または配列番号 31 (Kabatt) の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 29 (IMGT) または配列番号 32 (Kabatt) の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 47 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC 変異体 1 は、配列番号 37 (IMGT) または配列番号 40 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 38 (IMGT) または配列番号 41 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 39 (IMGT) または配列番号 42 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 43 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_L ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 44 である。V_H ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。V_L ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 45 である (軽鎖核酸配列 配列番号 46)。

20

30

【0225】

1D05 HC 変異体 2 は、配列番号 27 (IMGT) または配列番号 30 (Kabatt) の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 28 (IMGT) または配列番号 31 (Kabatt) の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 29 (IMGT) または配列番号 32 (Kabatt) の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 48 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC 変異体 2 は、配列番号 37 (IMGT) または配列番号 40 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 38 (IMGT) または配列番号 41 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 39 (IMGT) または配列番号 42 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 43 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_L ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 44 である。V_H ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合

40

50

せることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45である（軽鎖核酸配列 配列番号46）。

【0226】

1D05 HC変異体3は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号49の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体3は、配列番号37（IMGT）または配列番号40（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号38（IMGT）または配列番号41（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列および配列番号39（IMGT）または配列番号42（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45である（軽鎖核酸配列 配列番号46）。

【0227】

1D05 HC変異体4は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号342の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体4は、配列番号37（IMGT）または配列番号40（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号38（IMGT）または配列番号41（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列および配列番号39（IMGT）または配列番号42（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45である（軽鎖核酸配列 配列番号46）。

【0228】

1D05 LC変異体1は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号33の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号34である。1D05 LC変異体1は、配列番号37（IMGT）または配列番号40（Kabatt）のCDR

L1 アミノ酸配列および配列番号 39 (IMGT) または配列番号 42 (Kabat) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 50 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。1D05 LC 変異体 1 の CDR L2 配列は、配列番号 50 の VL 配列から、Kabat または IMGT システムによって定義される通りである。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205 もしくは配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 35 である (重鎖核酸配列 配列番号 36)。

10

【0229】

1D05 LC 変異体 2 は、配列番号 27 (IMGT) または配列番号 30 (Kabat) の CDR H1 アミノ酸配列、配列番号 28 (IMGT) または配列番号 31 (Kabat) の CDR H2 アミノ酸配列および配列番号 29 (IMGT) または配列番号 32 (Kabat) の CDR H3 アミノ酸配列を含む、配列番号 33 の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 34 である。1D05 LC 変異体 2 は、配列番号 37 (IMGT) または配列番号 40 (Kabat) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 38 (IMGT) または配列番号 41 (Kabat) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 39 (IMGT) または配列番号 42 (Kabat) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 51 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 35 である (重鎖核酸配列 配列番号 36)。

20

30

【0230】

1D05 LC 変異体 3 は、配列番号 27 (IMGT) または配列番号 30 (Kabat) の CDR H1 アミノ酸配列、配列番号 28 (IMGT) または配列番号 31 (Kabat) の CDR H2 アミノ酸配列および配列番号 29 (IMGT) または配列番号 32 (Kabat) の CDR H3 アミノ酸配列を含む、配列番号 33 の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 34 である。1D05 LC 変異体 3 は、配列番号 37 (IMGT) または配列番号 40 (Kabat) の CDR L1 アミノ酸配列および配列番号 39 (IMGT) または配列番号 42 (Kabat) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 298 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。1D05 LC 変異体 3 の CDR L2 配列は、配列番号 298 の VL 配列から、Kabat または IMGT システムによって定義される通りである。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 44 である。VH ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205 もしくは配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。VL ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、2

40

50

33、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号35である（重鎖核酸配列 配列番号36）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45である（軽鎖核酸配列 配列番号46）。

【0231】

411B08は、配列番号52（IMGT）または配列番号55（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号53（IMGT）または配列番号56（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号54（IMGT）または配列番号57（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号58の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号59である。411B08は、配列番号62（IMGT）または配列番号65（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号63（IMGT）または配列番号66（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列および配列番号64（IMGT）または配列番号67（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号68の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号69である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号60である（重鎖核酸配列 配列番号61）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号70である（軽鎖核酸配列 配列番号71）。

10

20

【0232】

411C04は、配列番号72（IMGT）または配列番号75（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号73（IMGT）または配列番号76（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号74（IMGT）または配列番号77（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号78の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号79である。411C04は、配列番号82（IMGT）または配列番号85（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号83（IMGT）または配列番号86（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列および配列番号84（IMGT）または配列番号87（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号88の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号89である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号80である（重鎖核酸配列 配列番号81）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号90である（軽鎖核酸配列 配列番号91）。

30

40

【0233】

411D07は、配列番号92（IMGT）または配列番号95（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号93（IMGT）または配列番号96（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号94（IMGT）または配列番号97（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号98の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号99である。411D07は、配列番号102（IMGT）または配列番号105（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列

50

、配列番号103 (IMGT) または配列番号106 (Kabat) のCDRL2アミノ酸配列および配列番号104 (IMGT) または配列番号107 (Kabat) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号108の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VLドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号109である。VHドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。VLドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号100である (重鎖核酸配列 配列番号101)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号110である (軽鎖核酸配列 配列番号111)。

10

【0234】

385F01は、配列番号112 (IMGT) または配列番号115 (Kabat) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号113 (IMGT) または配列番号116 (Kabat) のCDRH2アミノ酸配列および配列番号114 (IMGT) または配列番号117 (Kabat) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号118の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VHドメインの重鎖核酸配列は、配列番号119である。385F01は、配列番号122 (IMGT) または配列番号125 (Kabat) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号123 (IMGT) または配列番号126 (Kabat) のCDRL2アミノ酸配列および配列番号124 (IMGT) または配列番号127 (Kabat) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号128の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VLドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号129である。VHドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。VLドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号120である (重鎖核酸配列 配列番号121)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号130である (軽鎖核酸配列 配列番号131)。

20

30

【0235】

386H03は、配列番号152 (IMGT) または配列番号155 (Kabat) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号153 (IMGT) または配列番号156 (Kabat) のCDRH2アミノ酸配列および配列番号154 (IMGT) または配列番号157 (Kabat) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号158の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VHドメインの重鎖核酸配列は、配列番号159である。386H03は、配列番号162 (IMGT) または配列番号165 (Kabat) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号163 (IMGT) または配列番号166 (Kabat) のCDRL2アミノ酸配列および配列番号164 (IMGT) または配列番号167 (Kabat) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号168の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VLドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号169である。VHドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。VLドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配

40

50

列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 160 である（重鎖核酸配列 配列番号 161）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 170 である（軽鎖核酸配列 配列番号 171）。

【0236】

389A03 は、配列番号 172 (IMGT) または配列番号 175 (Kabatt) の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 173 (IMGT) または配列番号 176 (Kabatt) の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 174 (IMGT) または配列番号 177 (Kabatt) の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 178 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_H ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 179 である。389A03 は、配列番号 182 (IMGT) または配列番号 185 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 183 (IMGT) または配列番号 186 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 184 (IMGT) または配列番号 187 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 188 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_L ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 189 である。V_H ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。V_L ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 180 である（重鎖核酸配列 配列番号 181）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 190 である（軽鎖核酸配列 配列番号 191）。

【0237】

413D08 は、配列番号 132 (IMGT) または配列番号 135 (Kabatt) の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 133 (IMGT) または配列番号 136 (Kabatt) の CDRH2 アミノ酸配列および配列番号 134 (IMGT) または配列番号 137 (Kabatt) の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号 138 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_H ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 139 である。413D08 は、配列番号 142 (IMGT) または配列番号 145 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 143 (IMGT) または配列番号 146 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列および配列番号 144 (IMGT) または配列番号 147 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 148 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_L ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 149 である。V_H ドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 または配列番号 534 と組み合わせることができる。V_L ドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 および 538 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は配列番号 140 である（重鎖核酸配列 配列番号 141）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 150 である（軽鎖核酸配列 配列番号 151）。

【0238】

413G05 は、配列番号 238 (IMGT) または配列番号 241 (Kabatt) の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 239 (IMGT) または配列番号 242 (Kabatt)

t) の C D R H 2 アミノ酸配列および配列番号 2 4 0 (I M G T) または配列番号 2 4 3 (K a b a t) の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 4 4 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 2 4 5 である。4 1 3 G 0 5 は、配列番号 2 4 8 (I M G T) または配列番号 2 5 1 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 2 4 9 (I M G T) または配列番号 2 5 2 (K a b a t) の C D R L 2 アミノ酸配列および配列番号 2 5 0 (I M G T) または配列番号 2 5 3 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 5 4 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 2 5 5 である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 3 4 0、配列番号 5 2 4、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 8、配列番号 5 3 0、配列番号 5 3 2 または配列番号 5 3 4 と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 2 0 7、2 0 9、2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 7、2 1 9、2 2 1、2 2 3、2 2 5、2 2 7、2 2 9、2 3 1、2 3 3、2 3 5、2 3 7、5 3 6 および 5 3 8 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 2 4 6 である (重鎖核酸配列 配列番号 2 4 7)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 2 5 6 である (軽鎖核酸配列 配列番号 2 5 7)。

10

【 0 2 3 9 】

4 1 3 F 0 9 は、配列番号 2 5 8 (I M G T) または配列番号 2 6 1 (K a b a t) の C D R H 1 アミノ酸配列、配列番号 2 5 9 (I M G T) または配列番号 2 6 2 (K a b a t) の C D R H 2 アミノ酸配列および配列番号 2 6 0 (I M G T) または配列番号 2 6 3 (K a b a t) の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 6 4 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 2 6 5 である。4 1 3 F 0 9 は、配列番号 2 6 8 (I M G T) または配列番号 2 7 1 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 2 6 9 (I M G T) または配列番号 2 7 2 (K a b a t) の C D R L 2 アミノ酸配列および配列番号 2 7 0 (I M G T) または配列番号 2 7 3 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 7 4 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 2 7 5 である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 5、配列番号 3 4 0、配列番号 5 2 4、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 8、配列番号 5 3 0、配列番号 5 3 2 または配列番号 5 3 4 と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号 2 0 7、2 0 9、2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 7、2 1 9、2 2 1、2 2 3、2 2 5、2 2 7、2 2 9、2 3 1、2 3 3、2 3 5、2 3 7、5 3 6 および 5 3 8 と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 2 6 6 である (重鎖核酸配列 配列番号 2 6 7)。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 2 7 6 である (軽鎖核酸配列 配列番号 2 7 7)。

20

30

【 0 2 4 0 】

4 1 4 B 0 6 は、配列番号 2 7 8 (I M G T) または配列番号 2 8 1 (K a b a t) の C D R H 1 アミノ酸配列、配列番号 2 7 9 (I M G T) または配列番号 2 8 2 (K a b a t) の C D R H 2 アミノ酸配列および配列番号 2 8 0 (I M G T) または配列番号 2 8 3 (K a b a t) の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 8 4 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 2 8 5 である。4 1 4 B 0 6 は、配列番号 2 8 8 (I M G T) または配列番号 2 9 1 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 2 8 9 (I M G T) または配列番号 2 9 2 (K a b a t) の C D R L 2 アミノ酸配列および配列番号 2 9 0 (I M G T) または配列番号 2 9 3 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 2 9 4 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 2 9 5 である。V_Hドメイ

40

50

ンは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号286である（重鎖核酸配列配列番号287）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号296である（軽鎖核酸配列配列番号297）。

10

【0241】

416E01は、配列番号343（IMGT）または配列番号346（Kabat）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号344（IMGT）または配列番号347（Kabat）のCDRH2アミノ酸配列および配列番号345（IMGT）または配列番号348（Kabat）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号349の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号350である。416E01は、配列番号353（IMGT）または配列番号356（Kabat）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号354（IMGT）または配列番号357（Kabat）のCDRL2アミノ酸配列および配列番号355（IMGT）または配列番号358（Kabat）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号359の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号360である。V_Hドメインは、本明細書において記載される重鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532または配列番号534と組み合わせることができる。V_Lドメインは、本明細書において記載される軽鎖定常領域配列のいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536および538と組み合わせることができる。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号351である（重鎖核酸配列配列番号352）。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号361である（軽鎖核酸配列配列番号362）。

20

30

【0242】

一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブを含む。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。

【0243】

1.6.15. 抗体-薬物コンジュゲート

抗ICOS抗体は、細胞傷害剤のキャリアとして使用して、Tregを標的化することができる。腫瘍微小環境（TME）に位置するTregは、ICOSを強く発現する（米国特許第9,957,323号を参照されたい）。ICOSは、腫瘍内Teffまたは末梢Tregにおいてよりも、腫瘍内Tregにおいてより強く発現される。そのため、毒性薬物またはプロドラッグで標識された抗ICOS抗体は、TMEにおいて優先的にTregを標的化して、毒性ペイロードを送達し、それらの細胞を選択的に阻害する。細胞傷害剤のそのような標的化は、Tregの免疫抑制効果を除去するための追加の経路を提供し、それによって、Teff活性に有利になるようにTreg:Teffバランスを変更し、本明細書において議論される他の治療アプローチ（例えば、TregのFcエフェクター媒介阻害、エフェクターT細胞のアゴニズム）のいずれか1つまたはそれ以上の代替として、またはそれと組み合わせて使用することができる。

40

【0244】

したがって、本発明は、細胞傷害薬またはプロドラッグにコンジュゲートされている抗ICOS抗体を提供する。プロドラッグの場合において、プロドラッグは、細胞傷害剤が

50

生じるように、TMEまたは治療活性の他の標的部位において活性化可能である。活性化は、例えば、光吸収材コンジュゲートを活性化する近赤外光を使用して、光活性化などの引き金に応答する[36]。プロドラッグの空間選択的活性化は、腫瘍内Tregにおける高ICOS発現と組み合わせて、抗体-薬物コンジュゲートの細胞傷害効果をさらに増強して、これらの細胞に非常に選択的である細胞傷害効果を提供する。

【0245】

抗体-薬物コンジュゲートにおける使用のために、細胞傷害薬またはプロドラッグは、好ましくは、血液中での抗体-薬物コンジュゲートの循環の間、非免疫原性および非毒性である（休止状態または不活性）。好ましくは、細胞傷害薬（または、活性化される場合、プロドラッグ）は、強力であり、例えば、薬物の4つの分子のうち2つで、標的細胞を死滅させるために十分である。光活性化可能なプロドラッグは、シリカフタロシアニン（silicaphthalocyanine）色素（IRDye 700 DX）であり、これは、近赤外光の曝露後に、細胞膜に致死的な損傷を誘導する。細胞傷害薬としては、モノメチルアウリスチンEなどの抗有糸分裂剤、およびマイタンシン誘導体、例えば、メルタンシン、DM1、エムタンシンなどの微小管阻害剤が挙げられる。

【0246】

薬物（またはプロドラッグ）の抗体へのコンジュゲーションは、通常、リンカーを介してである。リンカーは、切断可能リンカー、例えば、ジスルフィド、ヒドラゾンまたはペプチド連結である。カテプシン切断可能リンカーが使用することができ、その結果、薬物は、腫瘍細胞において、カテプシンによって放出される。あるいは、非切断可能リンカー、例えば、チオエーテル連結を使用することができる。追加の付着基および／またはスペーサーも、含まれる。

【0247】

抗体薬物コンジュゲート中の抗体は、そのような断片の小さなサイズが、組織部位（例えば、固形腫瘍）への浸透を支援することができるので、抗体断片、例えば、Fab'2または本明細書において記載される他の抗原結合性断片である。

【0248】

本発明による抗ICOS抗体は、イムノサイトカインとして提供される。抗ICOS抗体はまた、併用療法において、イムノサイトカインとともに投与することができる。いくつかの抗体の例は、抗ICOSとの併用療法における使用のために本明細書において記載され、これらのいずれか（例えば、抗PD-L1抗体）は、本発明における使用のためのイムノサイトカインとして提供される。イムノサイトカインは、IL-2などのサイトカインにコンジュゲートされた抗体分子を含む。抗ICOS:IL-2コンジュゲートおよび抗PD-L1:IL-2コンジュゲートは、したがって、本発明のさらなる態様である。

【0249】

IL-2サイトカインは、高($\alpha\beta\gamma$)親和性IL-2受容体および／または中親和性($\alpha\beta$)IL-2受容体で活性を有する。イムノサイトカインにおいて使用されるIL-2は、ヒト野生型IL-2、または1つもしくはそれ以上のアミノ酸の欠失、置換もしくは付加を有するバリエーションIL-2サイトカイン、例えば、N末端で1~10アミノ酸の欠失を有するIL-2である。他のIL-2バリエーションは、変異R38AまたはR38Qを含む。

【0250】

抗PD-L1イムノサイトカインの例は、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含み、ここで、重鎖は、N末端からC末端の方向で、

a) CDRH1、CDRH2およびCDRH3を含むV_Hドメイン；ならびに

b) 重鎖定常領域；

を含み、

軽鎖は、N末端からC末端の方向で、

c) CDR L1、CDR L2およびCDR L3を含むV_Lドメイン；

- d) 軽鎖定常領域 (C_L) ;
 - e) 場合により、リンカー (L) ; ならびに
 - f) IL-2 サイトカイン ;
- を含み、

V_HドメインおよびV_Lドメインは、ヒトPD-L1に特異的に結合する抗原結合部位によって構成され ;

イムノサイトカインは、モチーフX₁GS GX₂Y GX₃X₄FD (配列番号609) (ここで、X₁、X₂およびX₃は、独立して、任意のアミノ酸であり、X₄は、存在するか、または非存在のいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸である) を含むCDRH3を含むV_Hドメインを含む。

【0251】

V_HおよびV_Lドメインは、本明細書において挙げられた任意の抗PD-L1抗体のV_HおよびV_Lドメイン、例えば、1D05のV_HおよびV_Lドメインである。

【0252】

IL-2は、ヒト野生型またはバリエーションIL-2である。

【0253】

1.6.16. ワクチン接種

抗ICOS抗体は、ワクチン組成物において提供されるか、またはワクチン調製物とともに共投与される。ICOSは、T濾胞性ヘルパー細胞形成および胚中心反応に関与する[37]。そのため、アゴニストICOS抗体は、ワクチン有効性を増強する分子アジュバントとしての潜在的な臨床有用性を有する。抗体は、B型肝炎、マラリア、HIVに対するワクチンなどの多数のワクチンの保護有効性を増加させるために使用することができる。

【0254】

ワクチン接種の状況において、抗ICOS抗体は、一般に、Fcエフェクター機能を欠き、したがって、ADCC、CDCまたはADCPを媒介しないものである。抗体は、Fc領域を欠くか、またはエフェクターがゼロの定常領域を有するフォーマットで提供される。場合により、抗ICOS抗体は、1つもしくはそれ以上の種類のFc受容体に結合するが、ADCC、CDCもしくはADCP活性を誘導しないか、または野生型ヒトIgG1と比較して、より低いADCC、CDCおよびADCP活性を示す、重鎖定常領域を有することができる。そのような定常領域は、ADCC、CDCまたはADCP活性の引き金を引く原因となる特定のFc受容体に結合することができないか、またはより低い親和性でそれに結合することができる。あるいは、細胞のエフェクター機能が、ワクチン接種の状況において許容されるまたは所望される場合、抗ICOS抗体は、Fcエフェクター機能が陽性である重鎖定常領域を含むことができる。IgG1、IgG4およびIgG4・PEフォーマットのいずれかは、例えば、ワクチン接種レジメンにおいて抗ICOS抗体のために使用することができ、好適なアイソタイプおよび抗体定常領域の他の例は、本明細書の他の場所においてより詳細に示される。

【0255】

1.6.17. 製剤および投与

抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであるが、好ましくは、治療的使用のためのモノクローナル抗体として提供される。それらは、場合により異なる結合特異性の抗体を含む、他の抗体の混合物の一部として提供される。

【0256】

本発明による抗体、およびコード核酸は、通常、単離された形態で提供される。そのため、抗体、V_Hおよび／またはV_Lドメイン、ならびに核酸は、それらの天然環境またはそれらの生成環境から精製されて提供される。単離された抗体および単離された核酸は、それらが天然で会合する材料、例えば、それらがインビボ、またはそのような調製がインビトロでの組換えDNA技術によってである場合にそれらが調製される環境 (例えば、細胞培養) において見出される、他のポリペプチドまたは核酸を含まないか、または実質的

10

20

30

40

50

に含まない。場合により、単離された抗体または核酸は、（１）それとともに通常見出されるであろう少なくとも一部の他のタンパク質を含まない、（２）同じ起源由来、例えば、同じ種由来の他のタンパク質を実質的に含まない、（３）異なる種由来の細胞によって発現される、（４）少なくとも約５０パーセントのポリヌクレオチド、脂質、炭水化物、もしくはそれが天然で会合する他の材料から分離されている、（５）それが天然で関連しないポリペプチドと作動可能に会合する（共有結合性または非共有結合性相互作用によって）、または（６）天然に存在しない。

【０２５７】

抗体または核酸は、希釈剤またはアジュバントとともに製剤化され、さらに実用的な目的のために単離され、例えば、それらは、イムノアッセイにおける使用のためにマイクロタイタープレートにコーティングするために使用される場合、担体と混合され、療法において使用される場合、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合される。本明細書の他の場所において記載されるように、他の活性成分も、治療用調製物に含まれる。抗体は、インビボで天然に、もしくはＣＨＯ細胞などの異種真核細胞の系によって、グリコシル化されるか、またはそれらは（例えば、原核細胞における発現によって生成される場合）アグリコシル化される。本発明は、改変されたグリコシル化パターンを有する抗体を包含する。一部の適用において、望ましくないグリコシル化部位を除去する改変は有用であり、または例えばフコース部分の除去は、ＡＤＣＣ機能を増加させることができる〔３８〕。他の適用において、ガラクトシル化の改変は、ＣＤＣを改変するために行うことができる。

10

20

【０２５８】

典型的には、単離された生成物は、所与の試料の少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２５％または少なくとも約５０％を構成する。抗体は、治療的使用、診断的使用、予防的使用、研究的使用または他の使用を妨げる、その天然環境または生成環境において見出されるタンパク質またはポリペプチドまたは他の混入物を実質的に含まない。

【０２５９】

抗体は、その生成環境（例えば、天然または組換え）の構成要素から、特定、分離および／または回収することができる。単離された抗体は、その生成環境からのすべての他の構成要素との会合を含んでおらず、例えば、その結果、抗体は、ＦＤＡの承認可能な標準または承認標準まで単離されている。その生成環境の混入構成要素、例えば、組換えトランスフェクト細胞から生じるものは、典型的には、抗体についての研究的使用、診断的使用または治療的使用を妨げる材料であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含む。一部の実施形態において、抗体は、（１）例えば、Ｌowry法によって決定される抗体の９５重量％超まで、一部の実施形態において、９９重量％超まで；（２）スピニングカップシークエネーター（spinning cup sequenator）の使用によって、Ｎ末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るために十分な度合いまで、または（３）クーマシーブルーもしくは銀染色を使用して、非還元条件または還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥによって均一となるまで、精製される。単離された抗体は、抗体の天然の環境の少なくとも１つの構成要素が存在しないので、組換え細胞内の生体内原位置に抗体を含む。しかしながら、通常、単離された抗体またはそのコード核酸は、少なくとも１つの精製工程によって調製される。

30

40

【０２６０】

本発明は、本明細書において記載される抗体を含む治療用組成物を提供する。そのような抗体をコードする核酸を含む治療用組成物も提供される。コード核酸は、本明細書の他の場所においてより詳細に記載され、ＤＮＡおよびＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡを含む。本明細書において記載される治療的方法において、抗体をコードする核酸および／またはそのような核酸を含有する細胞の使用は、抗体それ自身を含む組成物に対する代替として（またはそれに加えて）使用することができる。抗体をコードする核酸を含有する細胞であって、場合により、核酸がゲノムに安定的に組み込まれている細胞は、このようにして、

50

患者における治療的使用のための医薬となる。抗ICOS抗体をコードする核酸は、ヒトBリンパ球、場合により、意図される患者に由来し、エクスピボで改変されたBリンパ球に導入することができる。場合により、メモリーB細胞が使用される。コード核酸を含有する細胞の患者への投与は、抗ICOS抗体を発現することができる細胞のリザーバーを提供し、これは、単離された核酸または単離された抗体の投与と比較して、より長期間にわたって治療的利益を提供することができる。

【0261】

組成物は、好適な担体、賦形剤、および改善された移動、送達、耐容性などを提供するために製剤に組み込まれる他の薬剤を含有することができる。数多くの適切な製剤は、すべての製薬化学者に公知の処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Paにおいて見出すことができる。これらの製剤は、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、オイル、脂質、ベシクル（LIPOFECTINT（商標）など）を含有する脂質（カチオン性またはアニオン性）、DNAコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油型および油中水型エマルジョン、エマルジョンcarb wax（さまざまな分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、ならびにcarb waxを含有する半固体混合物を含む。Powellら「Compendium of excipients for parenteral formulations」PDA（1998）J Pharm Sci Technol 52：238～311も参照されたい。組成物は、抗体または核酸を医療用注射緩衝液および／またはアジュバントと組み合わせることができる。

【0262】

抗体またはそれらのコード核酸は、患者への所望の投与の経路のために、例えば、注射用の液体（場合により、水溶液）に製剤化される。さまざまな送達システムは、公知であり、本発明の医薬組成物を投与するために使用することができる。導入の方法としては、限定されるものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外および経口経路が挙げられる。皮下投与のために抗体を製剤化するには、典型的には、静脈内調製物と比較して、それらをより少ない体積に濃縮することを必要とする。本発明による抗体の高い効力は、皮下製剤を実用化するのに十分に低い用量でのそれらの使用に役立ち、あまり強力ではない抗ICOS抗体と比較して利点を示す。

【0263】

組成物は、任意の好都合な経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮または皮膚粘膜内層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）を通した吸収によって、投与することができ、他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与することができる。投与は、全身的または局所的である。

【0264】

医薬組成物は、ベシクル、特に、リポソームで送達することもできる（Langer（1990）Science 249：1527～1533頁；Treatら（1989）in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer、Lopez BeresteinおよびFidler（編）、Liss、New York、353～365頁；Lopez-Berestein、同書、317～327頁を参照されたい；一般に同書を参照されたい）。

【0265】

ある特定の状況において、医薬組成物は、制御放出システムで送達することができる。一実施形態において、ポンプを使用することができる（Langer、上記；Sefton（1987）CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14：201頁を参照されたい）。別の実施形態において、ポリマー材料を使用することができる；Medical Applications of Controlled Release、LangerおよびWise（編）、CRC Pres.、Boca Raton、Fla.（1974）を参照されたい。さらに別の実施形態において、制御放出システムは、組

成物の標的の近位に置くことができ、そのため、全身用量のほんの一部しか必要としない（例えば、Goodson、in Medical Applications of Controlled Release、上記、第2巻、115～138頁、1984を参照されたい）。

【0266】

注射用調製物は、静脈内、皮下、皮内および筋肉内注射、点滴などのための剤形を含むことができる。これらの注射用調製物は、公に知られた方法によって調製することができる。例えば、注射用調製物は、例えば、上記に記載された抗体またはその塩を、注射剤のために通常使用される無菌水性媒体または油性媒体に、溶解、懸濁または乳化することによって、調製することができる。注射のための水性媒体として、例えば、生理的食塩水、グルコースおよび他の補助剤を含有する等張溶液などがあり、これは、アルコール（例えば、エタノール）、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤〔例えば、ポリソルベート80、HCO-50（硬化ヒマシ油のポリオキシエチレン（50モル）付加物）〕などのような適切な可溶化剤と組み合わせる使用することができる。油性媒体として、例えば、ゴマ油、ダイズ油などが用いられ、これは、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどのような可溶化剤と組み合わせる使用することができる。このようにして調製された注射剤は、適切なアンプルに充填することができる。本発明の医薬組成物は、標準的な針および注射器を用いて、皮下または静脈内に送達することができる。処置が、臨床における使用に制限されないことが想定される。したがって、無針デバイスを使用する皮下注射も有利である。皮下送達に関して、ペン型送達デバイスは、容易に、本発明の医薬組成物の送達における適用を有する。そのようなペン型送達デバイスは、再利用可能であるか、または使い捨てである。再利用可能なペン型送達デバイスは、一般に、医薬組成物を含有する交換可能なカートリッジを利用する。カートリッジ内の医薬組成物のすべてが投与され、カートリッジが空になると、空のカートリッジは、容易に廃棄し、医薬組成物を含有する新しいカートリッジと交換することができる。次いで、ペン型送達デバイスは、再利用することができる。使い捨てペン型送達デバイスにおいて、交換可能なカートリッジは存在しない。むしろ、使い捨てペン型送達デバイスは、デバイス内のリザーバーに保持された医薬組成物で事前に充填されている状態で販売される。リザーバーの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。多数の再利用可能なペン型送達デバイスおよび自動注入装置送達デバイスは、本発明の医薬組成物の皮下送達における適用を有する。例としては、ほんの数例を挙げると、必ず限定されるものではないが、AUTOPEN（商標）（Owen Mumford, Inc.、Woodstock、UK）、DISETRONIC（商標）ペン（Disetronic Medical Systems、Burghdorf、Switzerland）、HUMALOG MIX 75/25（商標）ペン、HUMALOG（商標）ペン、HUMALIN 70/30（商標）ペン（Eli Lilly and Co.、Indianapolis、Ind.）、NOVOPEN（商標）I、IIおよびIII（Novo Nordisk、Copenhagen、Denmark）、NOVOPEN JUNIOR（商標）（Novo Nordisk、Copenhagen、Denmark）、BD（商標）ペン（Becton Dickinson、Franklin Lakes、N. J.）、OPTIPEN（商標）、OPTIPEN PRO（商標）、OPTIPEN STARLET（商標）、ならびにOPTICLIK（商標）（Sanofi-Aventis、Frankfurt、Germany）が挙げられる。本発明の医薬組成物の皮下送達における適用を有する使い捨てペン型送達デバイスの例としては、必ず限定されるものではないが、SOLOSTAR（商標）ペン（Sanofi-Aventis）、FLEXPEN（商標）（Novo Nordisk）およびKWIKPEN（商標）（Eli Lilly）が挙げられる。

【0267】

有利には、上記に記載された経口または非経口使用のための医薬組成物は、活性成分の用量を適合させるのに適した単位用量で剤形に調製される。単位用量におけるそのような

剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル剤）、坐剤などが挙げられる。含有される前述の抗体の量は、一般に、単位用量の剤形あたり約 5 ～ 約 500 mg；特に、注射剤の形態において、前述の抗体は、約 5 ～ 約 100 mg で、他の剤形について、約 10 ～ 約 250 mg で含有される。

【0268】

抗体、核酸またはそれを含む組成物は、バイアル、注射器、IV 容器または注射デバイスなどの医療用容器に含有される。ある例において、抗体、核酸または組成物は、インビトロにあり、滅菌容器中にある。ある例において、本明細書において記載される治療的方法における使用のための抗体、包装および使用説明書を含むキットが提供される。

【0269】

本発明の一態様は、本発明の抗体または核酸、およびその例が上記にリストされる 1 つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物である。「薬学的に許容される」とは、米国連邦政府または州政府の規制機関によって承認されたもしくは承認可能であること、または米国薬局方もしくはヒトを含む動物における使用のための他の一般に認識される薬局方にリストされていることを指す。薬学的に許容される担体、賦形剤またはアジュバントは、薬剤、例えば、本明細書において記載される任意の抗体または抗体鎖と一緒に患者に投与することができ、治療量の薬剤を送達するのに十分な用量で投与される場合に、その薬理学的活性を破壊せず、非毒性である。

【0270】

一部の実施形態において、抗ICOS 抗体は、本発明による組成物における単独の活性成分である。そのため、組成物は、抗体からなるか、または抗体と 1 つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤からなる。しかしながら、本発明による組成物は、場合により、1 つまたはそれ以上の追加の活性成分を含む。抗ICOS 抗体と組み合わせられる薬剤の詳細な記載は、本明細書の他の場所において提供される。場合により、組成物は、組み合わせられた調製物中、例えば、抗ICOS 抗体および 1 つまたはそれ以上の他の抗体を含む単一製剤中に、複数の抗体（またはコード核酸）を含有する。本発明による抗体または核酸とともに投与することが所望される他の治療剤としては、鎮痛剤が挙げられる。任意のそのような薬剤または薬剤の組み合わせは、組み合わせられた調製物または別々の調製物にかかわらず、本発明による抗体または核酸と組み合わせ投与することができ、またはそれを有する組成物で提供することができる。本発明による抗体または核酸は、別の治療剤または挙げられたものなどの薬剤と、別々におよび逐次的に、または同時に、および場合により組み合わせられた調製物として、投与される。

【0271】

特定の治療適応症における使用のための抗ICOS 抗体は、許容される標準治療と組み合わせることができる。そのため、抗がん処置のために、抗体療法は、例えば、化学療法、外科手術および放射線療法も含む処置レジメンにおいて用いることができる。放射線療法は、罹患組織に直接または全身に送達される、単回用量または分割用量である。

【0272】

複数の組成物は、別々にまたは同時に投与することができる。別々の投与は、異なる時間で、例えば、少なくとも 10、20、30、もしくは 10 ～ 60 分離れて、または 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12 時間離れて投与される 2 つの組成物を指す。24 時間離れて、またはさらに長く離れて組成物を投与することもできる。あるいは、2 つ以上の組成物は、同時に、例えば、10 分未満または 5 分未満離れて投与することができる。同時に投与される組成物は、一部の態様において、構成要素のそれぞれについて類似のまたは異なる持続放出メカニズムありまたはなしで、混合物として投与することができる。

【0273】

抗体およびそれらのコード核酸は、治療剤として使用することができる。本明細書における患者は、一般に、哺乳動物、典型的には、ヒトである。抗体または核酸は、例えば、本明細書において挙げられた任意の投与経路によって、哺乳動物に投与することができる

10

20

30

40

50

。

【0274】

投与は、通常、「治療有効量」であり、これは、患者に利益を示すのに十分な、それが投与される所望の効果を生じる量である。正確な量は、処置の目的に依存し、公知の技法を使用して、当業者によって確認される（例えば、Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照されたい）。処置の処方、例えば、投薬量の決定などは、一般開業医および他の医師の責任の範囲内であり、処置されている疾患の症状の重症度および／またはその進行に依存する。抗体または核酸の治療有効量または好適な用量は、そのインビトロ活性および動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の試験動物における有効投薬量のヒトへの外挿のための方法は公知である。

10

【0275】

本明細書における実施例において記載されるインビボ研究によって示されるように、抗ICOS抗体は、驚くべき低用量を含む、ある範囲の用量で有効である。驚くべきことに、これらの前臨床研究を考慮して、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）の体重あたりの低い用量または抗ICOS抗体（例えば、KY1044）の低い固定用量は、さまざまながんにわたって、ヒト患者における部分的なまたは完全な抗腫瘍活性を生じるのに有効であった。

20

【0276】

抗ICOS抗体（例えば、全長抗体またはその抗原結合性断片）は、以下の用量あたりの値または範囲の1つの量で対象に投与することができる：

約10 μ g / kg 体重～約3 mg / kg 体重、
約10 μ g / kg 体重～約1 mg / kg 体重、
約10 μ g / kg 体重～約0.3 mg / kg 体重、
約10 μ g / kg 体重～約0.1 mg / kg 体重、または
約10 μ g / kg 体重～約30 μ g / kg 体重。

【0277】

成人ヒトにおける一定用量について、好適な用量は、約10 mg 以下、9 mg 以下もしくは約8 mg 以下、例えば、約8 mg、約7 mg、約6 mg、約5 mg、約4 mg、約3 mg、約2.4 mg、約2 mg、約1 mg、約0.8 mg もしくは約0.5 mg、またはその間の任意の値である。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約0.5～10 mg 投与される。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約0.5～8 mg 投与される。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約0.8～8 mg 投与される。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約0.8～2.4 mg 投与される。

30

【0278】

一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約8 mg 投与される。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約2.4 mg 投与される。一部の実施形態において、対象は、抗ICOS抗体（例えば、KY1044）を用量あたり約0.8 mg 投与される。

40

【0279】

本明細書において記載される処置の方法において、1用量またはそれ以上の用量を投与することができる。一部の場合において、単回用量は、長期間利益を達成するために有効である。そのため、方法は、単回用量の抗体、そのコード核酸または組成物を投与することを含むことができる。あるいは、複数回用量は、通常、逐次的に、および数日、数週間または数か月のある期間離れて、投与することができる。抗ICOS抗体は、2～6週間、例えば、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごとまたは6週間ごとの間隔で、対象に繰り返し投与することができる。一部の実施形態において、抗ICOS抗体は、

50

3週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態において、抗ICOS抗体は、6週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態において、KY1044は、3週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態において、KY1044は、6週間ごとに対象に投与される。場合により、抗ICOS抗体は、1か月に1回、またはそれより少ない頻度で、例えば、2か月ごとまたは3か月ごとに対象に投与することができる。したがって、患者を処置する方法は、単回用量の抗ICOS抗体を対象に投与し、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、投与を繰り返さないこと、場合により、少なくとも12か月間、投与を繰り返さないことを含むことができる。

【0280】

一部の実施形態において、抗ICOS抗体、例えば、KY1044は、少なくとも6か月間対象に投与される。一部の実施形態において、抗ICOS抗体、例えば、KY1044は、6か月間対象に投与される。一部の実施形態において、抗ICOS抗体、例えば、KY1044は、少なくとも12か月間対象に投与される。一部の実施形態において、抗ICOS抗体、例えば、KY1044は、12か月間対象に投与される。一部の実施形態において、抗ICOS抗体、例えば、KY1044は、12か月よりも長く対象に投与される。

【0281】

一部の実施形態において、KY1044は、3週間ごとに、少なくとも6か月間、例えば、6か月間、12か月間、または12か月よりも長く対象に投与される。

【0282】

同等の治療効果は、1用量または複数の用量の抗ICOS抗体のいずれかを使用して行うことができ、これは、腫瘍微小環境をリセットするのに有効である抗体の単回用量の結果である。医師は、抗ICOS抗体の投与レジメンを、疾患の状態および抗ICOS抗体が組み合わされている任意の他の治療剤または治療方策（例えば、外科手術、放射線療法など）を考慮して、疾患および治療中の患者に合わせることができる。一部の実施形態において、有効用量の抗ICOS抗体は、例えば、3週間ごとに1回、2週間ごとに1回または毎週1回などの1か月に1回よりも高い頻度で投与される。抗ICOS抗体による処置は、少なくとも1か月、少なくとも6か月または少なくとも1年の期間にわたって投与される複数回用量を含むことができる。複数回用量は、同じまたは異なる。

【0283】

本明細書において使用される場合、「処置する (treat)」、「処置 (treatment)」、「処置すること (treating)」または「回復 (amelioration)」という用語は、治療的処置を指し、ここで、その目的は、疾患または障害に関連する状態の進行または重症度を、反転させること、軽減すること、回復させること、阻害すること、減速させることまたは止めることである。「処置すること」という用語は、状態、疾患または障害の少なくとも1つの有害効果または症状を低減することまたは軽減することを含む。1つまたはそれ以上の症状または臨床マーカーが低減される場合に、処置は、一般に、「有効」である。あるいは、疾患の進行が低減または停止される場合に、処置は「有効」である。すなわち、「処置」は、症状またはマーカーの改善だけではなく、処置がない場合に予想されるものと比較して、症状の休止、または少なくとも進行もしくは悪化を減速することも含む。有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されるものではないが、検出可能もしくは検出不能にかかわらず、1つもしくはそれ以上の症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の進行の遅延もしくは減速、疾患状態の回復もしくは緩和、寛解（部分的もしくは全体的にかかわらず）、および／または死亡率の減少が挙げられる。疾患の「処置」という用語は、疾患の症状または副作用の除去を提供すること（緩和的処置を含む）も含む。有効である処置について、完全な治癒は企図されない。方法は、ある特定の態様において、同様に、治療を含むことができる。本発明の文脈において、処置は、予防的処置である。

【0284】

一部の実施形態において、「処置すること」は、調節性T細胞 (Treg) を枯渇させ

ることおよび／またはエフェクターＴ細胞（Ｔ_{eff}）応答を増加させることによる療法に適した疾患または状態を処置することを含む。本明細書において使用される場合、そのような疾患または状態としては、限定されるものではないが、腫瘍および／またはがんが挙げられる。一部の実施形態において、がんは、進行性および／または転移性がんである。

【０２８５】

本明細書において使用される場合、ｍｇでの投薬量に関する「約」は、述べられた値が１．５ｍｇ未満である場合に、述べられた値のプラスまたはマイナス０．１ｍｇを指し、述べられた値が少なくとも１．５ｍｇである場合に、述べられた値のプラスまたはマイナス０．５ｍｇを指す。

【０２８６】

１．６．１８．Ｔ細胞療法

ＷＯ２０１１／０９７４７７号は、場合により、Ｔ_h１７分極化剤、例えば、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、中和抗ＩＦＮγおよび／または抗ＩＬ－４の存在下で、Ｔ細胞の集団を、一次活性シグナルを提供する第１の薬剤（例えば、抗ＣＤ３抗体）およびＩＣＯＳを活性化する第２の薬剤（例えば、抗ＩＣＯＳ抗体）と接触させることによって、Ｔ細胞を作成するおよび増やすための抗ＩＣＯＳ抗体の使用を記載している。本明細書において記載される抗ＩＣＯＳ抗体は、そのような方法において使用されて、Ｔ細胞集団を提供することができる。培養され、増やされた、治療活性（例えば、抗腫瘍活性）を有するＴ細胞の集団を作成することができる。ＷＯ２０１１／０９７４７７号において記載されるように、そのようなＴ細胞は、免疫療法によって患者を処置する方法において治療的に使用することができる。

【０２８７】

１．６．１９．治療薬候補としての抗ＩＣＯＳ抗体についての形態的アッセイ

候補治療薬の抗ＩＣＯＳ抗体が固相にカップリングされ、ＩＣＯＳ発現Ｔ細胞と接触する場合に、それらが細胞において形態的变化を誘導することができたことが観察された。抗ＩＣＯＳ抗体で最初にコーティングされたウェルへのＩＣＯＳ＋Ｔ細胞の添加の際に、細胞は、それらの初期の円形形状から変化して、紡錘状の形状を取り、抗体コーティング表面に伸びて接着するのが見られた。この形態的变化は、対照抗体において観察されなかった。また、この効果は、用量依存性があることが見出され、表面上の抗体の濃度が増加するにつれて、より速くおよび／またはより顕著な形状の変化が起こった。形状の変化は、ＩＣＯＳに結合するＴ細胞のおよび／または抗ＩＣＯＳ抗体によるアゴニズムの代替指標を提供する。アッセイは、Ｔ細胞表面上でＩＣＯＳの多量体化を促進する抗体を特定するために使用することができる。そのような抗体は、治療薬候補のアゴニスト抗体を示す。好都合には、このアッセイによって提供される視覚的指標は、特に多くの数の、抗体または細胞をスクリーニングする簡素な方法である。アッセイは、ハイスループットシステムにおいて実行されるように自動化することができる。

【０２８８】

したがって、本発明の一態様は、ＩＣＯＳに結合する抗体を選択するための、場合により、ＩＣＯＳアゴニスト抗体を選択するための、アッセイであり、アッセイは、以下を含む：

試験ウェルの基材に固定化された（付着または接着した）抗体のアレイを準備すること；

ＩＣＯＳ発現細胞（例えば、活性化された初代Ｔ細胞またはＭＪ細胞）を試験ウェルに添加すること；

細胞の形態を観察すること；

円形からウェル内の基材に対して平らになる細胞の形状の変化を検出すること；ここで、形状の変化は、抗体が、ＩＣＯＳに結合する抗体、場合によりＩＣＯＳアゴニスト抗体であることを示すこと、および

試験ウェルから抗体を選択すること。

【0289】

アッセイは、場合により、並行して、例えば、96ウェルプレートフォーマットで、試験のための異なる抗体をそれぞれ含有する複数の試験ウェルを用いて実行することができる。基材は、好ましくは、ウェルの内側表面である。そのため、それに対する細胞の平坦化が観察される二次元の表面が提供される。例えば、ウェルの底および／または壁は、抗体でコーティングすることができる。抗体の基材への繋ぎ止めは、抗体の定常領域を介してである。

【0290】

ICOSに結合しないことが公知の抗体、好ましくは、使用されるICOS発現細胞の表面上の抗原に結合しない抗体などの陰性対照を含むことができる。アッセイは、形態的変化の度合いを定量化すること、および複数の抗体が試験される場合、1つまたはそれ以上の他の試験抗体よりも大きな形態的变化を誘導する抗体を選択することを含むことができる。

10

【0291】

抗体の選択は、目的の試験ウェル中に存在する抗体をコードする核酸を発現させること、またはその抗体のCDRもしくは抗原結合ドメインを含む抗体を発現させることを含むことができる。抗体は、場合により、再フォーマットされて、例えば、選択された抗体、例えば、抗体断片または異なる定常領域を含む抗体の抗原結合ドメインを含む抗体を提供することができる。選択された抗体は、好ましくは、ヒトIgG1定常領域、または本明細書において記載される他の定常領域とともに提供される。選択された抗体は、1つまたはそれ以上の追加成分を含む組成物にさらに製剤化することができ、好適な医薬製剤は、本明細書の他の場所において議論される。

20

【0292】

本発明のさまざまなさらなる態様および実施形態は、本開示を考慮して、当業者に明らかであろう。参照された任意の特許または特許出願の公開された米国対応物を含む、本明細書において挙げられたすべての文献は、それらの全体が、参照によって本明細書に組み入れられる。

【実施例】

【0293】

1.7. 実験例

抗ICOS抗体の作成、特徴付けおよび性能は米国特許第9,957,323号において以前に開示された。

30

【0294】

1.8. 実施例1：マウスにおけるA20腫瘍成長に対する抗ICOS Abの単剤療法有効性

抗ICOS抗体 STIM001 mIgG2aおよびSTIM003 mIgG2aは、マウスA20同系モデルにおいてインビボで単剤療法として使用された場合に、強い抗腫瘍有効性をそれぞれ示した。

【0295】

1.8.1. 材料および方法

有効性研究は、皮下A20細胞肉腫モデル(ATCC、TIB-208)を使用して、BALB/cマウスにおいて行った。A20細胞株は、老齢のBALB/cAnNマウスにおいて見出された自発的細胞新生物に由来するBALB/c B細胞リンパ腫株である。この細胞株は、ICOSLに陽性であることが報告されている。

40

【0296】

BALB/cマウスは、Charles River UKによって、>18グラムで供給され、特定の無菌条件下で収容した。合計で 5×10^5 個のA20細胞(P20を下回る継代数)を、マウスの右脇腹に皮下注射した。A20細胞を、インビトロで継代し、PBSで2回洗浄し、10%のウシ胎児血清で補充されたRPMIに再懸濁した。細胞生存率が、腫瘍細胞注射の時に、85%を上回っていることを確認した。他に明記されな

50

い限り、抗体またはアイソタイプの投与を、腫瘍細胞注射後 8 日目から開始した。

【0297】

STIM001 および STIM003 抗ICOS抗体を、マウスIgG2aアイソタイプフォーマットで作成した。マウス交差反応性抗PD-L1抗体 (AbW) も、同じアイソタイプフォーマット (マウスIgG2a) で作成した。STIM001、STIM003 および抗PD-L1抗体を、腫瘍細胞移植後 8 日目から開始して、週に 2 回、200 μg のそれぞれの抗体で、腹腔内 (IP) 投薬した (8 ~ 29 日目の間に 3 週間投薬)。動物の体重および腫瘍体積を、腫瘍細胞注射の日から週に 3 回測定した。腫瘍体積を、改変楕円体式 1 / 2 (長さ × 幅²) の使用によって計算した。マウスは、それらの腫瘍が 12 mm の平均直径に達するまで、研究が継続された。実験を、腫瘍細胞移植後 43 日目に止めた。腫瘍成長を、モニターし、アイソタイプ対照 (mIgG2a) 抗体で処置された動物の腫瘍と比較した。処置群を、下記の表 E20 に示す。

10

【0298】

【表 1】

群	動物の数	処置レジメン (週に 2 回、3 週間、7 用量)
1	8	mIgG2a アイソタイプ対照 200 μg/マウス/各用量
2	8	抗 PD-L1 mIgG2a (AbW) 200 μg/マウス/各用量
3	8	抗 ICOS mIgG2a STIM001 200 μg/マウス 各用量
4	8	抗 ICOS mIgG2a STIM003 200 μg/マウス/各用量

20

表 E20. A20 研究のための処置群.

【0299】

1. 8. 2. 結果

A20 腫瘍モデルにおける STIM001 または STIM003 (mIgG2a) いずれかの単剤療法投与は、完全な抗腫瘍応答を生じた (図 3、図 4)。STIM001 または STIM003 のいずれかを投与されたすべての動物は、疾患が治癒した。これは、アイソタイプ対照および PD-L1 mIgG2a 群の結果と対照的である (図 1、図 2)。まれなケースにおいて、腫瘍の退縮が、アイソタイプ対照 (自発的退縮) および抗 PD-L1 群の一部の動物について観察されたが、抗ICOS抗体による処置は、有意に高い有効性を生じた。研究の最後に、8 頭の対照動物のうち 3 頭、および 8 頭の抗 PD-L1 処置動物のうち 2 頭は、腫瘍を有していなかった。しかしながら、STIM001 または STIM003 のいずれかで処置されたすべての動物は、研究の最後に腫瘍がなく (両群において 8 頭のマウスのうち 8 頭)、抗ICOS抗体を使用して 100% の治癒を示した。

30

【0300】

1. 9. 実施例 2: 抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体の組み合わせについての J558 骨髓腫同系モデルにおけるインビボでの強い抗腫瘍有効性

抗ICOS抗体 STIM003 mIgG2a および抗PD-L1抗体 AbW mIgG2a を、J558 腫瘍モデルにおいて、個々におよび組み合わせて投与した。これは、骨髓腫の同系マウスモデルである。抗ICOS抗体は、単剤療法として、または抗PD-L1 との組み合わせで投薬された場合に、腫瘍成長を阻害することが分かった。

40

【0301】

1. 9. 1. 材料および方法

抗腫瘍有効性研究を、皮下 J558 形質細胞腫: 骨髓腫細胞株 (ATCC、TIB-6) を使用して、Balb/c マウスにおいて行った。Balb/c マウスは、Charles

50

es River UKによって、6～8週齢および>18gで供給され、特定の無菌条件下で収容した。合計で 5×10^6 個の細胞（P15を下回る継代数）を、マウスの右脇腹に皮下注射（100μl）した。他に明記されない限り、腫瘍注射後11日目に、動物を腫瘍サイズに基づいて無作為化し、処置を開始した。J558細胞を、TrypLE（商標）Express Enzyme（ThermoFisher）を使用することによってインビトロで継代し、PBSで2回洗浄し、10%のウシ胎児血清で補充されたDMEMに再懸濁した。細胞生存率が、腫瘍細胞注射の時に、90%を上回っていることを確認した。

【0302】

処置を、腫瘍が約140mm³の平均体積に達した時に開始した。次いで、動物を類似する平均腫瘍サイズを有する4つの群に割り当てた（投薬群について、表E-21を参照されたい）。福祉（まれ）または腫瘍サイズに起因して動物を研究から除かなければならなかった場合を除いて、マウス交差反応性である両方の抗体を、11日目（腫瘍細胞移植後）から3週間、週に2回、IP投薬した（図8）。対照として、動物の群（n=10）に、生理食塩水溶液を使用して、同じ時に投薬した。併用群について、STIM003および抗PD-L1抗体の両方を、それぞれ、60μgおよび200μg（0.9%生理食塩水中）で、同時にIP投薬した。腫瘍成長を、37日にわたってモニターし、生理食塩水で処置された動物の腫瘍と比較した。動物の体重および腫瘍体積を、腫瘍細胞注射の日から週に3回測定した。腫瘍体積を、改変楕円体式1/2（長さ×幅²）の使用によって計算した。マウスは、それらの腫瘍が12mm³の平均直径に達するまで、またはまれな場合において、腫瘍潰瘍化の発生が観察された時（福祉）まで、研究が継続された。

【0303】

【表2】

群	動物の数	処置レジメン 11日目から週に2回
1	10	生理食塩水
2	8	抗PD-L1 mIgG2a 200 μg (AbW)
3	8	抗ICOS STIM003 mIgG2a/抗PD-L1 mIgG2a (AbW)の組み合わせ 60 μg/200 μg (それぞれ)
4	8	抗ICOS STIM003 mIgG2a 60 μg

表 E21. J558 有効性研究のための処置群.

【0304】

1.9.2. 結果

J558同系腫瘍は、非常に攻撃的であり、生理食塩水対照群のすべての動物（n=10）は、腫瘍サイズに起因して、21日目までに研究から除かなければならなかった。抗STIM003 mIgG2aおよび抗PD-L1 mIgG2aは両方とも、それぞれ、37.5%および75%の疾患が治癒した動物で、このモデルにおいて、単剤療法として良好な有効性を実証した。重要なことには、2つの抗体の組み合わせは、37日目までに、100%の動物において、形質細胞腫瘍の拒絶をもたらした。データを図8に示す。

【0305】

1.10. 実施例3：抗PD1の投与は、抗PD-L1抗体よりも有意にTILにおけるICOS発現を増加させる。

【0306】

薬力学的研究を、確立されたCT26腫瘍を保持する動物において行って、腫瘍浸潤リ

ンパ球（TIL）のサブセットにおけるICOS発現に対する抗PD-L1または抗PD-1抗体による処置の効果を評価した。以下の抗体を比較した：

- ・抗PD-L1 AbW mIgG1 [限定的なエフェクター機能]
- ・抗PD-L1 AbW mIgG2a [エフェクター機能を有する]
- ・抗PD-L1 10F9. G2ラットIgG2b [エフェクター機能を有する]
- ・抗PD1抗体RMT1-14ラットIgG2a [エフェクターがゼロ]。

【0307】

処置されたマウスの腫瘍を、単離し、単一細胞に解離し、CD45、CD3、CD4、CD8、FOXP3およびICOSについて染色した。

【0308】

1.10.1. 材料および方法

ラット抗PD-1 RMP1-14 IgG2a（BioXCell；カタログ番号：BE0146）、ラット抗PD-L1 10F9. G2 IgG2b（Bio-Legend；カタログ番号：124325）ならびに抗PD-L1 AbW mIgG1およびmIgG2aを、腫瘍細胞移植後13および15日目に130μgをi.p.投薬することによって、CT26腫瘍モデルにおいて試験した。16日目に、動物を選別し、マウス腫瘍をFACS分析のために採取した。腫瘍を、マウス腫瘍解離キット（Miltenyi Biotec）を使用して解離し、ホモジネートした。得られた細胞懸濁液を、70μMのフィルターを通して澄清化し、ペレット化し、96ウェルプレートにおいて、2百万個細胞／ウェルでFACS緩衝液に再懸濁した。細胞懸濁液を、抗16/32mAb（eBioscience）とともにインキュベートし、すべてeBioscience Ltd. から入手したCD3（17A2）、CD45（30-F11）、CD4（RM4-5）、CD8（53-6.7）およびICOS（7E.17G9）に特異的なFACS抗体で染色した。細胞を、LiveDead Yellow fixable生存色素（Life technologies）でも染色した。Foxp3の細胞内染色について、試料を固定し、透過処理し、Foxp3に特異的な抗体（eBioscience、FJK-16s）で染色した。試料をPBSに再懸濁し、データを、Attuneフローサイトメーター（Invitrogen）において取得し、FlowJo V10ソフトウェア（TreeStar）を使用して分析した。

【0309】

1.10.2. 結果

抗PD1および抗PD-L1抗体による処置は、測定時点でICOSを発現するCD8細胞およびT Regのパーセンテージのわずかな増加のみをもたらした。しかしながら、抗PD1ラットIgG2aに応答して、ICOS発現の明確で有意な（生理食塩水処理群を超える）増加（dMFIの増加）が、ICOS+ve CD8細胞の表面上で観察された。ICOS発現は、CD4エフェクターおよびCD4 T Reg細胞において上方調節されるが、これは統計学的有意性には達しなかったことも指摘した。この抗PD1抗体は、抗PD-L1 mIgG2aで辛うじて見られたCD8エフェクター細胞上のICOS発現の著しい増加を誘導した。同様に、抗PD-L1抗体の異なるフォーマットを比較する場合、処置された動物の一部において、最低のエフェクター機能を有する抗体（mIgG1）が、エフェクター機能を有する抗体（mIgG2aおよびratIgG2b）と比較した場合に、エフェクターCD8およびCD4細胞におけるより高いICOS発現と関連したことが観察され、これはまれに見られた。図9を参照されたい。

【0310】

エフェクターCD8/CD4 T細胞におけるICOS発現の増加は、抗ICOS抗体によって、これらの細胞を枯渇により感受性にする効果を有する（例えば、STIM003 mIgG2aによるマウスの処置において）。エフェクターCD8およびCD4 T細胞におけるより低いICOS誘導を示す抗体は、抗ICOS抗体と組み合わせる使用のために好ましい。この研究からのデータは、抗PD-L1エフェクター陽性抗体が、抗ICOSエフェクター陽性抗体との組み合わせに特に好適であることを示し、本明細書にお

10

20

30

40

50

ける他の実施例において報告された抗 P D L 1 m I g G 2 a を S T I M 0 0 3 m I g G 2 a と組み合わせる場合に観察される抗腫瘍有効性を反映する。

【0311】

1. 1. 1. 実施例 4 : B 細胞リンパ腫同系モデルにおけるインビボでの単回用量の抗 I C O S 抗体単剤療法の強い抗腫瘍有効性

この実験は、単剤療法としての S T I M 0 0 3 m I g G 2 a の抗腫瘍有効性を確認する。強い抗腫瘍有効性は、S T I M 0 0 3 m I g G 2 a の短い曝露後に実証された。

【0312】

1. 1. 1. 1. 材料および方法

有効性研究は、皮下 A 2 0 細胞肉腫モデル (A T C C 番号 C R L - T I B - 2 0 8) を使用して、B A L B / c マウスにおいて行った。B A L B / c マウスは、C h a r l e s R i v e r U K によって、6 ~ 8 週齢および > 1 8 g で供給され、特定の無菌条件下で収容した。合計で 5×10^5 個の A 2 0 細胞 (P 2 0 を下回る継代数) を、マウスの右脇腹に皮下注射した。処置を、下記の表に示されるように、腫瘍細胞注射後 8 日目に開始した。A 2 0 細胞を、T r y p L E (商標) E x p r e s s E n z y m e (T h e r m o f i s h e r) を使用することによってインビトロで継代し、P B S で 2 回洗浄し、10 % のウシ胎児血清で補充された R P M I に再懸濁した。細胞生存率が、腫瘍細胞注射の時に、8 5 % を上回っていることを確認した。S T I M 0 0 3 m I g G 2 a を、 $60 \mu\text{g}$ (20g の動物について $3 \text{mg} / \text{kg}$ と同等) の単回用量 (S D) または $60 \mu\text{g}$ の複数回用量 (M D、週に 2 回、3 週間) のいずれかとして使用した。2 つのスケジュールに
20
応答して観察された抗腫瘍有効性を、生理食塩水で「処置された」動物 (M D、週に 2 回、3 週間) のものと比較した。抗体を、0. 9 % の生理食塩水中 $1 \text{mg} / \text{ml}$ として、腹腔内 (I P) 投薬した。動物の体重および腫瘍体積を、腫瘍細胞注射の日から週に 3 回測定した。腫瘍体積を、改変楕円体式 $1 / 2$ (長さ $\times$ 幅²) の使用によって計算した。マウスは、それらの腫瘍が 1 2 mm の平均直径に達するまで、またはまれに腫瘍潰瘍化の発生が観察された時 (福祉) まで、研究が継続された。

【0313】

【表 3】

群	動物の数	処置レジメン (IP 注射)
1	10	生理食塩水(8 日目から複数回用量、週に 2 回、3 週間)
2	10	STIM003 mIgG2 A (8 日目から複数回用量、週に 2 回、3 週間)
3	10	STIM003 mIgG2 A (8 日目に単回用量)

表 E23-1. 処置群.

【0314】

1. 1. 1. 2. 結果

複数回用量および単回用量の S T I M 0 0 3 m I g G 2 a は両方とも、エンドポイント (4 1 日目) での腫瘍成長の徴候なしの動物の数によって示されるように、強く有意な単剤療法の抗腫瘍有効性をもたらした。S D は、リンパ芽球性 A 2 0 B 細胞を注射された、10 頭の動物のうち 7 頭の疾患からの治癒をもたらした一方で、複数回用量は、10 頭の動物のうち 9 頭の治癒をもたらした。生理食塩水処置群におけるすべての動物は、腫瘍サイズに起因して、40 日目までに研究から除かれなければならなかった。図 10 を参照されたい。

【0315】

人道的なエンドポイントの生存統計を、G r a p h P a d P r i s m V 7 . 0 を使用して、カプランマイヤー曲線 (図 1 1) から計算した。このアプローチを使用して、処

10

20

30

40

50

置が生存の改善に関連したかを決定した。ハザード比（マンテル-ヘンツェル）値およびそれらの関連するP値（ログランク マンテル-コックス）を、下記の表に示す。

【0316】

【表4】

ハザード比 (マンテル-ヘンツェル)	MD 対生理食塩水	SD 対生理食塩水	MD 対 SD
比(およびその逆数)	0.09995	0.1076	0.5314
比の95%CI	0.02604～0.3837	0.02856～0.4052	0.05522～5.115
P値	0.0008	0.001	0.5842

10

表 E23-1. 図 11 の Kaplan-Meier 曲線に対応する、ハザード比(マンテル-ヘンツェル) 値およびそれらの関連する P 値(ログランク マンテル-コックス)。

【0317】

1. 12. 実施例 5 : CT-26 腫瘍保持動物における抗 ICOS 抗体の時間および用量 依存性効果

20

この実施例は、CT-26 腫瘍を保持するマウスにおいて、免疫細胞に対する抗 ICOS 抗体の効果を評価する薬力学的研究の結果を示す。異なる組織由来の T および B 細胞サブタイプを、STIM003 mIgG2a の単回投与後に、FACS によって分析した。

【0318】

1. 12. 1. 方法

CT-26 腫瘍保持動物に、腫瘍細胞移植後 12 日目に、200 μg、60 μg または 6 μg の生理食塩水または STIM003 を i.p. 投与した。腫瘍組織、血液、腫瘍流入領域リンパ節 (TDLN) および脾臓を、処置後 1、2、3、4 および 8 日目に採取した。腫瘍を、マウス腫瘍解離キット (Miltenyi Biotec) を使用して、解離して、単一細胞懸濁液にした。脾臓組織を、穏やかな MACS 解離を使用して解離し、赤血球を、RBC 溶解緩衝液を使用して溶解した。腫瘍流入領域リンパ節を、機械的にばらばらにして、単一細胞懸濁液にした。得られた細胞懸濁液を、組織に応じて、70 μM または 40 μM のいずれかのフィルターを通して澄清化し、次いで、細胞を、RPMI 完全培地中で 2 回洗浄し、最後に、氷冷 FACS 緩衝液に再懸濁した。総血液を血漿チューブに収集し、赤血球を、RBC 溶解緩衝液を使用して溶解し、細胞を、RPMI 完全培地中で 2 回洗浄し、最後に、氷冷 FACS 緩衝液に再懸濁した。全ての組織からの単一細胞懸濁液を、FACS 分析のために、96 ディープウェルプレートに分配した。細胞を、Live Dead Fixable Yellow 生存色素 (Life technologies) で染色した。細胞懸濁液を、抗 CD16 / CD32 mAb (eBioscience) とともにインキュベートし、すべて eBioscience Ltd. から入手した CD3 (17A2)、CD45 (30-F11)、CD4 (RM4-5)、CD8 (53-6.7)、CD25 (PC61.5)、ICOSL (HK5.3)、B220 (RA3-6B2)、Ki-67 (SOLA15)、CD107a (eBio1D4B)、IFN-γ (XMG1.2)、TNF-α (MP6-XT22)、Foxp3 (FJK-16s) および ICOS (7E.17G9) に特異的な FACS 抗体で染色した。FACS によるサイトカイン読み取りのために、腫瘍からの単一細胞懸濁液を、ブレフェルジン-A の存在下、4 時間、24 ウェルプレートに蒔いた。細胞内染色のために、試料を、固定し、透過処理し、特異的抗体で染色した。試料を最後に PBS に再懸濁し、データを、Attune フローサイトメーター (Invitrogen) において取得し、FlowJo V10 ソフトウェア (TreeStar) を使用して分析した。

30

40

50

【0319】

結果を下記に示し、議論する。

【0320】

1. 12. 2. ICOS発現は、CT26モデルにおいて、腫瘍内Treg上で高いICOSを発現する腫瘍浸潤リンパ球(TIL)のパーセンテージを、脾臓、血液およびTDLNにおける免疫細胞のパーセンテージと比較した場合、我々は、他の組織に対して、CT-26腫瘍の微小環境においてより多くの免疫細胞が、ICOSを発現したことを実証した。より重要なことには、すべての組織およびすべての時点におけるICOS陽性Treg細胞のパーセンテージは、ICOSに対して陽性のCD4またはCD8エフェクターT細胞のパーセンテージよりも高かった。重要なことには、ICOSについてのdMFI(相対発現)も、類似する発現のランキングに従い、腫瘍内Tregは、他のTILサブタイプに対して、ICOS発現に対して高度に陽性であった。興味深いことに、この実験の時間枠内で、ICOS⁺ TILのパーセンテージの著しい変化は存在しなかった。類似の結果は、脾臓およびTDLNにおいても見られた。他方で、血液中において、ICOS発現は、Tエフェクター細胞において比較的安定であるが、実験の過程の間にTreg上で増加する。データは、より多くの細胞が、腫瘍微小環境においてICOSを発現し、これらの陽性細胞も、それらの表面上でより多くのICOS分子を発現したことを実証した。より重要なことには、TILにおけるTregは、ICOSに対して高度に陽性である。図12を参照されたい。

10

【0321】

1. 12. 3. STIM003投与に応答する腫瘍内Treg細胞の強い枯渇
STIM003 mIgG2a抗体に反応して、TMEにおけるTreg細胞(CD4+CD25+Foxp3)の強く迅速な枯渇が存在した。Tregは、他のT細胞サブセットと比較して、高いICOS発現を有するので、エフェクター機能を有する抗ICOS抗体が、これらの細胞を優先的に枯渇させると予想される。より低い用量のSTIM003(20gの動物について0.3mg/kgに対応する6μg)で、Tregの継続的な枯渇が存在し、3日目までに、ほとんどのTregがTMEから枯渇した。興味深いことに、8日目までに、Treg細胞は、TMEを再増殖し、次いで、生理食塩水処置動物において観察されたレベルをわずかに上回るレベルに達する。より低い用量でのTreg細胞の再増殖は、Ki-67+ CD4 T細胞の観察された増加によって証拠付けられるように、TMEにおけるCD4 T細胞の浸潤の増加に寄与する。6μgよりも高い用量で、この研究において分析された最後の時点(8日目)までの完全なTreg枯渇によって示されるように、Treg細胞の長期間の枯渇が存在した。一方で、血液中では、すべての用量で、Treg細胞の一過性の枯渇が存在した。重要なことには、8日目まで、すべての処置動物は、生理食塩水処置動物と比較した場合に、血液中でのTreg細胞の類似する(または6μg用量についてより高い)レベルを有していた。データを図13に示す。とりわけ、およびCTLA-4抗体の枯渇について以前に公開されたデータと類似して、脾臓またはTDLN組織において、Treg細胞のパーセンテージの有意な変化は存在せず、Treg細胞が、これらの器官における枯渇から保護されることを示唆した。

20

30

40

【0322】

まとめると、TMEにおけるTreg細胞の強い枯渇は、動物あたり6μg程度の低い用量で、CT-26モデルにおいて達成された。しかしながら、60μgの用量は、STIM003 mIgG2a注射後最大で8日間、長期間の枯渇をもたらした。これは、より高い用量(200μg)を使用することによって改善されなかった。

【0323】

1. 12. 4. STIM003 mIgG2aはCD8:TregおよびCD4:Treg比を増加させた

Teff:Treg比に対するSTIM003の効果を図14に示す。

【0324】

50

STIM003 mIgG2aは、CD8:Treg比だけでなくCD4eff:Treg比も増加させた。すべての処置用量が、TeffとTregの比の増加に関連したが、60μg(20gの動物について3mg/kgと同等)の中間用量は、処置後8日目まで、最も高い比に関連した。

【0325】

興味深いことに、6μg用量で、比は、4日目まで高かったが、処置後8日目までに、それらは、生理食塩水処置動物のものと一致していた。これは、処置後8日目までこの用量について観察されたTregの再増殖によって説明することができる。他方で、60または200μgの用量で、TeffとTregの比は、すべての時点で高いままであった。これは、これらの用量でのTregの長期間の枯渇によって説明される。とりわけ、より高い用量(200μg)で、長期間のTreg枯渇にもかかわらず、8日目まで中程度の比の改善のみが存在した。これは、STIM003の高い濃度でのICOS^{INT}エフェクター細胞の一部の枯渇によって説明することができる。

10

【0326】

要するに、データは、すべての試験された用量でのTreg枯渇および増加したエフェクター:Treg比を実証した。しかしながら、60μg(約3mg/kg)の用量は、Tregの長期間の枯渇、および最も高いTeffとTregの比の両方を達成し、これは、抗腫瘍免疫応答を開始するための最も好ましい免疫状況に関連するであろう。興味深いことに、類似のパターンが、血液中で観察され、60μgの中間用量は、最も高いTeffとTregの比に関連した。重要なことには、血液中において、比の改善は、最も早い時点(3日目と4日目との間)で観察された。

20

【0327】

1.12.5. STIM003に応答したエフェクター細胞の活性化

腫瘍浸潤Tエフェクター細胞上でのCD107aの表面発現は、細胞傷害活性を達成し、それを示す細胞についての信頼性のあるマーカーとして以前に特定された[39]。本研究において、STIM003は、Tregの枯渇に加えて、TMEにおいて、エフェクターT細胞の細胞傷害活性を刺激することができることを確認するためにこのマーカーを用いた。興味深いことに、処置後8日目に、STIM003のすべての用量で、CD4およびCD8エフェクターT細胞区画の両方におけるCD107aの表面発現の増加が存在した。さらにまた、CD4およびCD8T細胞の両方における表面上でのCD107a発現のこの上方調節は、200μgの投薬で改善が見られなかったため、動物に60μgを投薬した場合に、プラトーであると思われた。

30

【0328】

TMEにおけるエフェクター細胞の活性化をさらに実証するために、CD4およびCD8TILによるサイトカイン放出を、FACSによって分析した。予想されるように、本明細書における前の実施例において示されたインビトロアゴニズムデータと一致して、すべての用量のSTIM003 mIgG2aは、エフェクターCD4およびCD8T細胞による炎症促進性サイトカインIFN-γおよびTNF-α産生を促進した。炎症促進性サイトカイン産生の誘導は、60μgの用量で高いと思われた。実際に、60μgのSTIM003は、CD4T細胞によるサイトカイン産生を有意に増加させた。類似の傾向が、TMEにおけるエフェクターCD8T細胞による炎症性サイトカインIFN-γおよびTNF-α産生について見られた。データを図15に示す。

40

【0329】

まとめると、すべての用量のSTIM003は、(1)それらの表面上の脱顆粒マーカーCD107aの存在、および(2)T細胞によるTh1サイトカイン(IFNγおよびTNFα)の産生によって示されるように、TMEにおけるT細胞活性化をもたらした。これは、STIM003が、TMEにおいて免疫状況に強い影響を及ぼし、Treg細胞の枯渇の二重の役割を果たし、TEフェクター細胞の死滅活性を刺激することを示す。

【0330】

1.12.6. ヒト用量の推定

50

マウスにおいて見られた前臨床有効性データに基づいて、対応する生物学的表面積（BSA）に基づいて、ヒト患者に適切な臨床用量の初期予測を行うことができる〔40〕。

【0331】

例えば、 3 mg/kg （ $60\text{ }\mu\text{g}$ ）であるマウスにおける抗ICOS IgGの用量を取り、参考文献〔40〕の方法に従うと、ヒトに対する対応する用量は、 0.25 mg/kg である。

【0332】

Mosteller式を使用して、 60 kg および 1.70 m の個体について、BSAは 1.68 m^2 である。 mg/kg の用量に 35.7 （ $60/1.68$ ）の係数を掛けて、 15 mg の固定用量が得られる。 80 kg の個体について、対応する固定用量は、 20 mg であろう。

【0333】

用量を、臨床試験におけるヒト療法のために調整して、安全で有効な処置レジメンを決定することができる。

【0334】

1.13. 実施例6：腫瘍試料からのデータのバイオインフォマティクス分析

本発明によるがんの1つの標的群は、ICOS+免疫抑制Tregの相対的に高いレベルに関連するがんのものである。

【0335】

高い含有量のTregに関連するがんの種類を特定するために、トランスクリプトームデータを、がんゲノムアトラス（TCGA）公開データセットから入手し、ICOSおよびFOX P3発現レベルについて分析した。TCGAは、多くの異なるがんの種類について蓄積された目録作成されたゲノムおよびトランスクリプトミクスデータを有する大規模研究であり、実質的な試料のメタデータと一緒に、変異、コピー数変異、mRNAおよびmiRNA遺伝子発現、ならびにDNAメチル化を含む。

【0336】

遺伝子セット富化分析（GSEA）を以下の通り実施した。TCGAコンソーシアムの一部として収集された遺伝子発現RNA配列データを、 $\log_2(\text{normalized_count}+1)$ としてUCSC Xena Functional Genomics Browserからダウンロードした。非腫瘍組織試料をデータセットから除去し、9732試料から20530遺伝子についてのデータを残した。〔41〕からのアルゴリズム、および既定の遺伝子セット内の遺伝子についての富化スコアを計算する〔42〕におけるその実装を使用して、遺伝子レベルカウントをそれぞれの試料についての遺伝子セットスコアに置き換えた。目的の遺伝子セットを、ICOSおよびFOX P3の両方を含むものとして定義した。試料を、原発性疾患によって群分けし、それぞれの群についてのssGSEAスコアを、33の原発性疾患群にわたって比較した。最も高い中央値スコアを示した疾患群が、リンパ性新生物のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胸腺腫、頭頸部扁平上皮細胞癌であることを見出したが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、高いスコアリングのサブセットと群中央値を下回る残りのスコアリングを伴う、スコアのマルチモーダルな分布を示した。

【0337】

ICOSおよびFOX P3発現についての最高から最低のssGSEAスコアのランク順で、トップ15のがんの種類は以下であった：

DLBC（n=48）	リンパ性新生物のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
THYM（n=120）	胸腺腫
HNSC（n=522）	頭頸部扁平上皮細胞癌
TGCT（n=156）	精巣胚細胞性腫瘍
STAD（n=415）	胃腺癌
SKCM（n=473）	皮膚の皮膚黒色腫
CESC（n=305）	子宮頸部扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌

L U A D (n = 5 1 7) 肺腺癌
L A M L (n = 1 7 3) 急性骨髄性白血病
E S C A (n = 1 8 5) 食道癌
L U S C (n = 5 0 2) 肺扁平上皮細胞癌
R E A D (n = 9 5) 直腸腺癌
C O A D (n = 2 8 8) 結腸腺癌
B R C A (n = 1 1 0 4) 浸潤性乳癌
L I H C (n = 3 7 3) 肝臓の肝細胞癌
【 0 3 3 8 】

ここで、nは、TCGAデータセットにおけるそのがんの種類についての患者試料の数である。本明細書において記載される抗ICOS抗体は、これらのおよび他のがんの処置のために使用することができる。

【 0 3 3 9 】

相対的に高いレベルのICOS+免疫抑制Tregに関連し、PD-L1をさらに発現するがんは、抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体の組み合わせによる処置に特に十分に応答することができる。適切な処置レジメンおよびこの目的の抗体は、先述の記載において既に詳述している。

【 0 3 4 0 】

前と同じようにしてTCGAデータセットを使用して、ICOSおよびFOXP3についての富化スコアを、Spearmanのランク補正を使用して、PD-L1の発現レベルと相関させ、原発性疾患の適応症によって群分けした。p値をそれぞれの群について計算し、0.05のp値（ボンフェローニの多重比較補正）を、統計学的有意として取った。ICOS/FOXP3とPD-L1発現との間の最も高い相関を有する疾患群は以下であった：

T G C T (n = 1 5 6) 精巣胚細胞性腫瘍
C O A D (n = 2 8 8) 結腸腺癌
R E A D (n = 9 5) 直腸腺癌
B L C A (n = 4 0 7) 膀胱尿路上皮癌
O V (n = 3 0 8) 卵巣漿液性嚢胞腺癌
B R C A (n = 1 1 0 4) 浸潤性乳癌
S K C M (n = 4 7 3) 皮膚の皮膚黒色腫
C E S C (n = 3 0 5) 子宮頸部扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌
S T A D (n = 4 1 5) 胃腺癌
L U A D (n = 5 1 7) 肺腺癌

【 0 3 4 1 】

患者は、それらのがんがICOS+免疫抑制TregおよびPD-L1の発現と関連することを決定するアッセイに従って、処置のために選択することができる。そこでのがんの種類について、上記のように、高い相関スコアが存在し、ICOS+免疫抑制Tregの1つおよびPD-L1の発現が存在する（例えば、閾値を上回る）ことを決定するのに十分である。PD-L1免疫組織化学的アッセイをこの状況において使用することができる。

【 0 3 4 2 】

1. 14. 実施例7：さらなる抗ICOS抗体の評価

CL-74570およびCL-61091抗体配列を合成し、HEK細胞においてIgG1フォーマットで発現させた。

【 0 3 4 3 】

これらの抗体の機能的特徴付けを、BC上清ではなく精製IgG1を使用するアッセイを適合させるための改変を伴って、以前に記載されたようにして（例えば、米国特許第9,957,323号の実施例6を参照されたい）、HTRFアッセイを使用して行った。HEK細胞から発現されたヒトIgG1抗体を含有する5μLの上清を、BC上清の

代わりに使用し、総体積を、前のように、H T R F 緩衝液を使用して、ウェルあたり最大で $20\ \mu\text{L}$ にした。ヒト I g G 1 抗体を、陰性対照として使用した。両方の抗体は、式 1 を使用して計算された通り、ヒトおよびマウス I C O S への結合について 5 % よりも高い効果を示し、したがって、このアッセイにおいて試験に陽性であることを確認した。

【0344】

これらの抗体が C H O - S 細胞の表面上で発現されるヒトおよびマウス I C O S に結合する能力を、M i r r o r b a l l アッセイを使用してさらに確認した。このアッセイにおいて、抗 I C O S I g G 1 を含有する $5\ \mu\text{L}$ の上清を、384 M i r r o r b a l l 黒色プレート (C o r n i n g) のそれぞれのウェルに移した。抗 I C O S 抗体の結合を、すべてのウェルに対して $0.8\ \text{mg}/\text{mL}$ の濃度で、アッセイ緩衝液 (P B S + 1 % の B S A + 0.1 % のアジ化ナトリウム) に希釈された $10\ \mu\text{L}$ のヤギ抗ヒト 488 (J a c k s o n I m m u n o r e s e a r c h) を添加することによって検出した。

10

【0345】

陽性対照ウェルについて、アッセイ媒体に $2.2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で希釈された $5\ \mu\text{L}$ の参照抗体を、プレートに添加した。陰性対照ウェルについて、アッセイ媒体に $2.2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で希釈された $5\ \mu\text{L}$ のハイブリッド対照 I g G 1 を、プレートに添加した。 $10\ \mu\text{M}$ の D R A Q 5 (T h e r m o s c i e n t i f i c) を、アッセイ緩衝液に再懸濁された 0.4×10^6 個 $/\text{mL}$ の細胞に添加し、 $5\ \mu\text{L}$ をすべてのウェルに添加した。プレートを、4度で2時間インキュベートした。

20

【0346】

500 ~ 700 個の単一細胞の集団から、M i r r o r b a l l プレートリーダー (T T P L a b t e c h) を使用し、A l e x a f l u o r 488 (励起 $493\ \text{nm}$ 、発光 $519\ \text{nm}$) を測定して、蛍光強度を測定した。アッセイシグナルを、中央値 (F L 2) 平均強度として測定した。

【0347】

総結合を、 $2.2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ のアッセイ濃度で参照抗体を使用して定義した。非特異的結合を、 $2.22\ \mu\text{g}/\text{mL}$ のアッセイ濃度でハイブリッド対照 h I g G 1 を使用して定義した。両抗体は、1 パーセントよりも高い効果を示し、したがって、このアッセイにおいて試験に陽性であることを確認した。

効果パーセント = $\frac{(\text{試料ウェル} - \text{非特異的結合})}{(\text{総結合} - \text{非特異的結合})} \times 100$

30

【0348】

C L - 74570 および C L - 61091 のそれぞれも、フローサイトメトリーによって決定されるように、C H O - S 細胞において発現されるヒトおよびマウス I C O S への結合を実証した。F A C S スクリーニングを、B C T 上清ではなく精製 I g G 1 を使用して行った。両抗体は、h I C O S、m I C O S および W T C H O 細胞への陰性対照の結合の幾何平均の平均を > 10 倍上回る結合を示した。

【0349】

40

50

【表 5】

一次スクリーニング				二次スクリーニング		
HTRF (タンパク質)		Mirrorball (ICOS CHO 細胞)		FACS		
ヒト 1:100 希釈	マウス 1:100 希釈	ヒト 1:100 希釈	マウス 1:100 希釈	ヒト ICOS CHO (1:10 希釈)	マウス ICOS CHO (1:10 希釈)	
効果パー セント[%]	効果パー セント [%]	効果パー セント [%]	効果パー セント [%]	結合%- APC	結合%-APC	クローン ID
94.42	60.86	107.02	127.03	122.97	96.41	CL-74570
83.43	76.65	54.14	113.10	19.08	62.94	CL-61091

表 E26-1. CL-74570 および CL-61091 の機能的特徴付け.

【0350】

1.15. 実施例 8：KY1044 の臨床試験フェーズ I / II 非盲検研究。

単一薬剤として、およびアテゾリズマブと組み合わせた、二重作用メカニズムを有する抗ICOS抗体のKY1044のフェーズ I / II 非盲検研究を、進行悪性腫瘍を有する成人患者において行った。参加者は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumoursバージョン1.1 (RECIST 1.1) によって決定される測定可能な疾患（測定不能の疾患は、フェーズ I においてのみ許容された）を有していた進行性／転移性悪性腫瘍を有する患者を含んでおり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインに従って、それらの疾患に対する臨床上の利益を付与することが公知の利用可能な療法が存在しなかったか、またはそれらがそのような利用可能な選択肢をすべて使い尽くした場合に適格であった。

【0351】

1.15.1. 方法

研究群：

KY1044 単剤療法 フェーズ I：KY1044 単剤療法 用量漸増
KY1044 およびアテゾリズマブ フェーズ I：KY1044 およびアテゾリズマブの組み合わせ 用量漸増
KY1044 単剤療法 フェーズ II：KY1044 単剤療法
KY1044 およびアテゾリズマブ フェーズ II：KY1044 およびアテゾリズマブの組み合わせ

【0352】

フェーズ I：進行性／転移性悪性腫瘍、および好ましい適応症（非小細胞肺癌（NSCLC）、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC）、肝細胞癌（HCC）、黒色腫、子宮頸がん、食道がん、胃がん、腎細胞癌、膵臓がんおよびトリプルネガティブ乳がん）を有する参加者。

【0353】

フェーズ II KY1044 単一薬剤：抗腫瘍活性の徴候（完全奏功（CR）、部分奏功（PR）、またはPRについての資格がない腫瘍縮小を伴う耐久性のある安定疾患（SD））が単一薬剤としてのKY1044の用量漸増の間に見られなかった適応症の進行性／転移性悪性腫瘍を有する参加者。

【0354】

フェーズ II アテゾリズマブと組み合わせたKY1044：下記の選択された適応症および／またはフェーズ I において有望な活性を示した適応症の進行性／転移性悪性腫瘍

を有する参加者：

NSCLC（抗PD-（L）1療法ナীবおよび事前処置）

胃（抗PD-（L）1療法ナীবおよび事前処置）

HNSCC（抗PD-（L）1療法ナীবおよび事前処置）

食道（抗PD-（L）1療法ナীবおよび事前処置）

子宮頸部（抗PD-（L）1療法ナীবおよび事前処置）

抗腫瘍活性の徴候が、KY1044をアテゾリズマブと組み合わせて用いるフェーズIにおいて観察された適応症。

【0355】

進行性／転移性悪性腫瘍を有する患者は、疾患進行または許容されない毒性まで3週間ごとにIV注入によって、単一薬剤として、または1200mgの抗PD-L1抗体アテゾリズマブと組み合わせた、KY1044の用量漸増を受けた。用量漸増は、改変された毒性の確率間隔設計によってガイドされた。主要な目的は、安全性、耐容性、および最大耐用量を決定することであった。耐容性を示したコホートは、その後、より多くの対象で強化した。有害事象（AE）を、Common Terminology Criteria for Adverse Eventsバージョン5（CTCAE v5）に従って分類し、有効性の測定を、最初の16週間は8週間ごと、次いで12週間ごとに、Response Evaluation Criteria in Solid Tumorsバージョン1.1（RECIST v1.1）に従って行った。

【0356】

1.15.2. 患者組み入れ基準：

参加者は、以下の追加の組み入れ基準のすべてを満たさなければならない：

1. 抗PD-（L）1および／または抗PD-L1阻害剤による以前の療法は、以前の抗PD-（L）1および／または抗PD-L1指向性療法に起因する任意の毒性が療法の中止に至らなかった場合、許容される；
2. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）一般状態0～1；
3. 12週間よりも長い平均余命；ならびに
4. 生検に適した疾患の部位、および処置する施設のガイドラインに従って腫瘍生検についての候補である。

【0357】

1.15.3. 患者除外基準：

患者は以下の除外基準のいずれかを有してはならない：

1. 症候性中枢神経系（CNS）転移、もしくは局所的CNS指向性療法を必要とするCNS転移、または研究処置の初回用量の2週間前以内のコルチコステロイドの漸増用量の存在；
2. 他のモノクローナル抗体および／またはそれらの賦形剤に対する重度の過敏性反応の病歴；
3. 抗アテゾリズマブ抗体を中和する既知の存在（アテゾリズマブで以前に処置された患者について）；
4. 範囲外の検査値を有する：クレアチニン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、好中球絶対数（ANC）、血小板数、ヘモグロビン；
5. 損なわれた心臓機能または臨床的に重要な心臓疾患；
6. 公知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）、活動性B型肝炎ウイルス（HBV）または活動性C型肝炎ウイルス（HCV）感染；
7. この研究において処置されるもの以外の悪性腫瘍疾患；
8. 治験責任医師の判断において、安全性の懸念、臨床研究手順の順守、または研究結果の解釈に起因する、臨床研究における参加を防止する、任意の医学的状態；
9. 急性自己免疫疾患または自己免疫疾患の文書化された病歴；
10. 皮膚発疹について適切に処置されなかったか、または内分泌疾患に対する代替療法

10

20

30

40

50

を受けていない、抗PD-(L)1処置を以前に経験した参加者は除外されなければならない；

11. 薬物誘発性間質性肺炎の病歴、または現在間質性肺炎を有する参加者；
12. 全身ステロイド療法または任意の免疫抑制療法。局所的、吸入、経鼻および眼科用ステロイドは禁止されない；
13. 研究処置の初回用量の4週間以内の感染性疾患に対する生弱毒化ワクチンの使用；
14. 研究処置の初回用量の4週間以内の抗CTLA4、抗PD-(L)1処置；
15. T細胞共刺激またはチェックポイント経路を特異的に標的にする任意の他の抗体または薬物と組み合わせた抗CTLA4抗体による事前処置；
16. 以前のがん療法に起因するCommon Terminology Criteria for Adverse Eventsバージョン5 (CTCAE v5) の $\geq$ グレード2の毒性（脱毛症、末梢神経障害および聴覚毒性を除く、これは、CTCAE v5の $\geq$ グレード3である場合除かれる）の存在；
17. 骨痛または局所的に痛みを伴う腫瘍塊の処置のためなどの限定的な部位への緩和的放射線療法を除く、研究処置の初回用量の2週間以内の放射線療法。処置に対する応答についての評価を可能にするために、フェーズIIパートに登録された参加者は、照射されていない測定可能な疾患が残ったままでなければならない；ならびに
18. 妊娠中または授乳中の女性。

【0358】

1.15.4. 投薬

KY1044を、0.8mg、2.4mg、8mg、24mg、80mgまたは240mgの用量で、3週間ごとに、単一薬剤として、または1200mgのアテゾリズマブと組み合わせて投与した。

【0359】

1.15.5. 中間結果

103人の患者を研究に登録した（0.8～240mgの範囲の用量での6つのコホートにおける単剤療法として38人の患者、および0.8～80mgの用量での5つのコホートにおけるアテゾリズマブとの組み合わせとして65人の患者）。それぞれ、単一薬剤および併用コホートにおいて、63%および55%の患者は、 ≥ 4 の以前の抗がん療法を受けていた。

【0360】

すべてのコホートは、処置の最初の21日の間、用量制限毒性（DLT）なしで終了した。KY1044単一薬剤コホートにおいて、47.4%の患者は、処置関連AE（TRAE）を経験し、すべてグレード1または2であった。併用コホートにおいて、TRAEは、58%の患者において観察された。＜8%の患者において起こった $\geq$ グレード3の8件のTRAEとは別に、ほとんどのTRAEは、グレード1または2であった。注入関連反応の発熱およびリンパ球減少は、 $\geq 10\%$ の患者において、最も一般的に起こったTRAEであった。投薬の中断に至るTRAEは、単一薬剤コホートにおいて1人の患者、併用コホートにおいて4人の患者で起こった。1人の患者のみ、併用に関連すると考えられた筋炎に起因して処置を中断した。

【0361】

69人の患者からの予備的なKY1044のデータは、薬物動態（PK）モデル予測と一致した。

【0362】

1.15.6. 結論：

これらの結果は、KY1044が、単一薬剤およびアテゾリズマブとの組み合わせとして、十分に耐受性を示したことを示す。

【0363】

1.16. 実施例9：フェーズI／II多施設試験からの臨床試験の予備的な薬力学的マーカー

10

20

30

40

50

長期的血液試料を使用して、K Y 1 0 4 4 標的関与レベルを循環における薬力学的 (P D) 性質と相関させた。

【0364】

1. 16. 1. 方法：

実施例 8 において記載されたフェーズ I / II の対象を、用量漸増および富化コホートに登録して、3 週間ごとの単剤療法 (0.8 ~ 240 mg) および 3 週間ごとのアテゾリズマブ (1200 mg) との組み合わせ (0.8 ~ 80 mg) としての K Y 1 0 4 4 の効果を評価した。末梢血単核細胞 (P B M C)、血漿および腫瘍生検を、最初の 3 サイクルにわたって収集して、標的関与および K Y 1 0 4 4 の作用機序 (M o A) を確認した。試料の分析は以下を含んでいた：チップサイトメトリーによる循環 T 細胞受容体占有；P B M C および腫瘍試料の処置前および処置後のトランスクリプトミクス分析；ならびに循環サイトカイン (例えば、G M - C S F および T N F α) の評価。

10

【0365】

1. 16. 2. 中間結果：

P B M C において評価されたように、T 細胞上の完全 / 持続的な I C O S 標的関与を、より高いフラット用量の 8 ~ 240 mg の K Y 1 0 4 4 を受けた対象において確認したが、部分的 / 一過性飽和が、より低いフラット用量 (0.8 ~ 2.4 mg) を受けた対象において観察された。I C O S 標的関与を、患者血液の血漿試料からのチップサイトメトリーによって測定される、C D 4 メモリー細胞における占有パーセンテージとして定量化した。標的関与は、アテゾリズマブによって影響を受けなかった。図 16 A および 16 B は、異なる用量レベルを受けている患者についての C D 4 メモリーにおける占有パーセンテージを示す。

20

【0366】

K Y 1 0 4 4 依存性アゴニズムを、循環サイトカインレベルを測定することによって間接的に評価した。G M - C S F および T N F α レベルを、最初の 3 サイクルにわたって評価し、ベースラインでの値と比較した。投薬後の G M - C S F の一過性誘導は、0.8 mg および 2.4 mg の K Y 1 0 4 4 を投薬された対象において明白であったが、最小限の誘導が、8 mg 以上の用量で観察された。図 17 A を参照されたい。投薬後の T N F α の一過性誘導も、0.8 mg および 2.4 mg 用量の K Y 1 0 4 4 を投薬された対象において明白であったが、最小限の誘導が、8 mg 以上の用量で観察された。図 17 B を参照されたい。処置と I F N γ レベルとの間の関連は観察されなかった。

30

【0367】

1. 16. 3. 結論：

より低い用量の K Y 1 0 4 4 (0.8 mg および 2.4 mg) は、部分的な受容体占有をもたらし、処置後により強い G M - S C F および T N F α シグナルを誘導した。完全未満の受容体占有を達成する量の K Y 1 0 4 4 の投薬は、したがって、より高い用量レベルと比較して、より低い用量レベルの反復投与におけるサイトカインレベルの投薬後のより高いピークを伴って、パルス状サイトカイン応答を生じる限りにおいて、有利である。

【0368】

1. 17. 実施例 10：長期的薬力学的データは予想される K Y 1 0 4 4 の作用機序を確認する

40

長期的試料を使用して、K Y 1 0 4 4 標的関与レベルを腫瘍微小環境 (T M E) における薬力学的 (P D) 性質 (例えば、二重の作用機序) と相関させた。

【0369】

1. 17. 1. 方法

実施例 8 において記載されたフェーズ I / II の対象を、用量漸増および富化コホートに登録して、3 週間ごとの単剤療法 (0.8 ~ 240 mg) および 3 週間ごとのアテゾリズマブ (1200 mg) との組み合わせ (0.8 ~ 80 mg) としての K Y 1 0 4 4 の効果を評価した。末梢血単核細胞 (P B M C)、血漿および腫瘍生検を、最初の 3 サイクルにわたって収集して、標的関与および K Y 1 0 4 4 の作用機序 (M o A) を確認した。試

50

料の分析は以下を含んでいた：腫瘍試料の免疫組織化学的検査（IHC）（ICOS、FOXP3およびCD8）および循環T細胞免疫プロファイリング。

【0370】

1. 17. 2. 中間結果：

免疫細胞プロファイリングは、一部の集団において変化を示したが、末梢ICOS+細胞の有意な枯渇は存在しなかった。対照的に、腫瘍生検におけるICOS+ / FOXP3+細胞の処置前および処置後のIHC分析は、ICOS+ TregのKY1044用量依存性低減、およびTMEにおけるCD8+ T細胞の維持を確認し、最も高い腫瘍内ICOS+ Treg枯渇は、8mg以上の用量で観察された。KY1044は、ICOS+ Tregを低減し、TMEにおいてすべての試験された用量でCD8とICOS+ Tregの比を改善し、8mg以上のKY1044用量を受けている対象からプラトーになった。これらの結果は、KY1044指向性アゴニズムが、部分的ICOS受容体占有を達成した用量であるより低い用量（0.8mgおよび2.4mg）で最も明白であることを示す。

10

【0371】

1. 17. 3. 結論：

長期的PDデータは、KY1044の作用機序、すなわち、ICOS+ Treg枯渇、およびTMEにおけるCD8+ / ICOS+ Treg比の増加だけでなく、T細胞共刺激も確認した。これらの結果は、実施例9において報告された結果と一緒に、KY1044の二重作用機序をサポートする。理論に縛られないが、より低い用量のKY1044（例えば、<8mg、例えば、2.4mgまたは0.8mg）は、サイトカイン応答の増加（炎症促進性サイトカインGM-CSFおよびTNFαの増加）を刺激し、同時に、腫瘍内のICOS+ Tregの低減およびCD8とICOS+ Tregの比の改善を媒介する。

20

【0372】

1. 18. 実施例11：フェーズI / II試験からの中間結果：併用療法に対する部分奏功および完全奏功。

【0373】

1. 18. 1. 方法

使用される方法は、実施例8において列挙される。

30

【0374】

1. 18. 2. 患者組み入れ基準：

患者は、実施例8に記載されたようにして登録した。

【0375】

1. 18. 3. 中間結果：

フェーズI / IIからの中間結果は、抗腫瘍活性の徴候を示す。部分奏功（PR）または完全奏功（CR）が、試験において観察された。文書化される目的の応答は以下を含む：

トリプルネガティブ乳がん（TNBC）におけるCR 2.4mgのKY1044+1200mgのatezo

40

TNBCにおけるPR 2.4mgのKY1044+1200mgのatezo

頭頸部扁平上皮細胞癌におけるPR 8mgのKY1044+1200mgのatezo

陰茎がんにおけるPR 2.4mgのKY1044+1200mgのatezo

膵臓がんにおけるPR 0.8mgのKY1044+1200mgのatezo

【0376】

これらの患者に（1200mgのアテゾリズマブとともに）投与されるKY1044の用量を示す。

【0377】

完全奏功を、以下の通り、RECIST 1.1およびirRESISTに従って定義した：完全奏功（CR）：すべての標的病変の消失。任意の病理学的リンパ節（標的また

50

は非標的にかかわらず)は、 $<10\text{ mm}$ の短軸の低減を有していなければならない。CR：すべての非標的病変の消失、および(適用可能な場合)腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は、非病理学的なサイズでなければならない($<10\text{ mm}$ の短軸)。

【0378】

部分奏功を、以下の通り、RECIST 1.1およびiRESISTに従って定義した：部分奏功(PR)：直径のベースライン合計を参照して取る、標的病変の直径の合計の少なくとも30%の減少。CRなし/PDなし：1つもしくはそれ以上の非標的病変の持続、および/または(適用可能な場合)正常範囲を上回る腫瘍マーカーレベルの維持。

【0379】

1.18.4. 結論：

抗ICOS抗体KY1044は、抗PD-L1抗体療法の有効性を促進する。

【0380】

1.19. 実施例12：フェーズI/I I試験からの中間結果：処置期間。

【0381】

1.19.1. 方法

使用される方法は、実施例8において列挙される。簡潔には、進行性/転移性悪性腫瘍を有する患者は、疾患進行または許容されない毒性まで3週間ごとにIV注入によって、単一薬剤として、または1200mgの抗PD-L1抗体アテゾリズマブと組み合わせた、KY1044の用量を受けた。

【0382】

1.19.2. 患者組み入れ基準：

患者は、実施例8に記載されたようにして登録した。

【0383】

1.19.3. 中間結果：

すべての登録患者について処置期間の中央値は9週間であった。 ≥ 16 週間の処置期間は、それぞれ、単一薬剤および併用コホートにおける24%(9/38)および27%(17/64)の患者で観察された。単剤療法および併用療法についての処置期間に対するさらなるデータを図18Aに提供する。例えば、図18Aは、 ≥ 20 週間の処置期間が、単剤療法としてKY1044で処置された患者の18%(7/38)で、および併用療法で処置された患者の10%(11/110)で観察されたことを示す。

【0384】

図18Bにおいて、図18Aにおけるデータは、部分的または完全飽和(受容体占有)に従ってさらに階層化され、これは、それぞれ、より低い(0.8または2.4mg)またはより高い($\geq 8\text{ mg}$)用量のKY1044によって得られた。 ≥ 20 週間の処置期間は、単剤療法としてKY1044のより低い用量(0.8mgまたは2.4mg)を受けた患者の22%(2/9)で観察され、これは、部分的な受容体占有をもたらした。 ≥ 20 週間の処置期間は、単剤療法としてKY1044のより高い用量($\geq 8\text{ mg}$)を受けた患者の17%(5/29)で観察された。 ≥ 20 週間の処置期間は、アテゾリズマブ(1200mg)と組み合わせたKY1044のより低い用量(0.8mgまたは2.4mg)を受けた患者の8%(4/49)で観察された。 ≥ 20 週間の処置期間は、アテゾリズマブ(1200mg)と組み合わせたKY1044のより高い用量($\geq 8\text{ mg}$)を受けた患者の11%(7/61)で観察された。図18Bを参照されたい。さらに、 ≥ 20 週間の処置期間は、部分的な受容体占有をもたらす用量のKY1044(0.8mgまたは2.4mgのKY1044)を受けた患者の10%(6/58)で観察された。 ≥ 20 週間の処置期間は、完全な受容体占有をもたらす用量($\geq 8\text{ mg}$)のKY1044を受けた患者の13%(12/90)で観察された。図18Cを参照されたい。

【0385】

1.19.4. 結論：

これらのデータは、特に抗PD-L1抗体療法との組み合わせにおいて、より低い用量(例えば、0.8mg、2.4mg)の抗ICOS抗体KY1044の驚くべき有効性を

10

20

30

40

50

サポートする。

【0386】

1.20. 実施例13：HNSCC患者におけるアテゾリズマブと組み合わされたKY1044

【0387】

1.20.1. 方法

研究のこの段階において、フェーズ2コホート（2コホート、PD-L1ナীবおよび事前処置）は、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC）を有するptsにおいて開始されている。およそ40のptsを、それぞれのコホートに登録する。使用される方法は、実施例8において列挙される。有効性の測定を、最初の16週間は8週間ごと、次いで12週間ごとに、Response Evaluation Criteria in Solid Tumoursバージョン1.1（RECIST v1.1）に従って行い、有害事象（AE）を、Common Terminology Criteria for Adverse Eventsバージョン5（CTCAE v5）に従って分類する。

10

【0388】

1.20.2. 組み入れ／除外基準

重要な組み入れ基準：抗PD-L1療法ナীবおよび事前処置、進行性疾患のための全身療法の1～2の治療経験、組織学的に文書化された進行性／転移性悪性腫瘍、RECIST 1.1によって測定可能な疾患、生検に適した疾患の部位。

重要な除外基準：CNS転移、活動性自己免疫疾患、著しい心臓疾患および／またはQT延長、ステロイド療法、または任意の免疫抑制療法。

20

【0389】

1.20.3. 中間結果：

KY1044は、十分な耐容性を示し、HNSCC処置についての活性の初期徴候を示した。研究のフェーズ1段階において、療法の5つの治療経験（ニボルマブを含む）において進行したHPV+HNSCCを有する59歳男性患者は、部分奏功（42%の腫瘍縮小）を経験し、これはサイクル26の1日目（C26D1）現在で、および>20か月間の処置において、依然として保持されていた（2022年2月10日現在）。

【0390】

1.20.4. 結論：

頭頸部がんにおける腫瘍内TregにおけるICOSの強い発現（Sainson Rら Cancer Immunol Res. 8、2020：1568～82）、および>20か月の処置期間での1人のHNSCC患者における有望な臨床活性（Patel MRら J Clinical Oncology 39、2021（補遺15；要約2624）は、HNSCCがKY1044についての好ましい適応症であることを示唆する（SAR445256）。

30

【0391】

参考文献

1 Hutloff A, et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. Nature. 1999 Jan. 21; 397(6716):263-6.

40

2 Beier K C, et al. Induction, binding specificity and function of human ICOS. Eur J Immunol. 2000 December; 30(12):3707-17.

3 Coyle A J, et al. The CD28-related molecule ICOS is required for effective T cell-dependent immune responses. Immunity. 2000 July; 13(1):95-105.

4 Dong C, et al. ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. Nature. 2001 Jan. 4; 409(6816):97-101.

5 Mak T W, et al. Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell-depe

50

ndent B cell responses. *Nat Immunol.* 2003 August; 4(8):765-72.

6 Swallow M M, Wallin J J, Sha W C. B7h, a novel costimulatory homolog of B7.1 and B7.2, is induced by TNFalpha. *Immunity.* 1999 October; 11(4):423-32.

7 Wang S, et al. Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS. *Blood.* 2000 Oct. 15; 96(8):2808-13.

8 Conrad C, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in the tumor microenvironment: A dangerous liaison. *Oncoimmunology.* 2013 May 1; 2(5):e2388.

9 Simpson et al., Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J. Exp. Med.* 210(9):1695-1710 2013

10 Fu T, He Q, Sharma P. The ICOS/ICOSL pathway is required for optimal antitumor responses mediated by anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2011 Aug. 15; 71(16):5445-54.

11 Fan X, Quezada S A, Sepulveda M A, Sharma P, Allison J P. Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy. *J Exp Med.* 2014 Apr. 7; 211(4):715-25.

12 Carthon, B. C., et al. Preoperative CTLA-4 blockade: Tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 16:2861-2871.

13 Liakou C I, et al. CTLA-4 blockade increases IFNgamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Sep. 30; 105(39):14987-92.

14 Vonderheide, R. H., et al. 2010. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin. Cancer Res.* 16:3485-3494.

15 Preston C C, et al., The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One* November 14; 8(11):e80063.

16 Hodi F S, et al., Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *PNAS* 2008 Feb. 26; 105(8):3005-10

17 Chattopadhyay et al., Structural Basis of Inducible Costimulatory Ligand Function: Determination of the Cell Surface Oligomeric State and Functional Mapping of the Receptor Binding Site of the Protein, *J. Immunol.* 177(6):3920-3929 2006

18 Lefranc M P, IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains, *Dev Comp Immunol.* 27(1):55-77 2003

19 Gul et al., "Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer", *Cancer Res.*, 75(23), Dec. 1, 2015

20 Lazar et al., 2006, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, March 14; 103(11):4005-10

21 Dall et al., *Immunol* 2002; 169:5171-5180

22 Natsume et al., 2009, *Drug Des. Devel. Ther.*, 3:7-16 or by Zhou Q., *Biotechnol. Bioeng.*, 2008, February 15, 99(3):652-65)

23 Shields et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, March 2; 276(9):6591-604)

10

20

30

40

50

- 24 Idusogie et al., J. Immunol., 2001, 166:2571-2575
- 25 Natsume et al., 2008, Cancer Res., 68: 3863-3872
- 26 Alexandrov L B, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013 Aug. 22; 500(7463):415-21
- 27 Martin-Orozco et al., Melanoma Cells Express ICOS Ligand to Promote the Activation and Expansion of T-Regulatory Cells, Cancer Research 70(23):9581-9590 2010
- 28 Houot et al., Therapeutic effect of CD137 immunomodulation in lymphoma and its enhancement by Treg depletion, Blood 114:3431-3438 2009 10
- 29 Baruch K. et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. Nat Med 22(2):137-137 2016
- 30 Curran et al., PD01 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumours, PNAS 107(9):4275-4280 2010
- 31 Sim et al., IL-2 therapy promotes suppressive ICOS+ Treg expansion in melanoma patients, J Clin Invest 2014
- 32 Sim et al., IL-2 variant circumvents ICOS+ regulatory T cell expansion and promotes NK cell activation, Cancer Immunol Res 2016 20
- 33 Kroemer et al. Immunologic Cell Death in Cancer Therapy, Ann Rev Immunol. 31:51-72 2013
- 34 Galluzzi, Zitvogel & Kroemer Canc. Imm. Res. 4:895-902 2016
- 35 Bos et al., Transient regulatory T cell ablation deters oncogene-driven breast cancer and enhances radiotherapy, J Exp Med 210(11):2434-2446 2013
- 36 Sato et al., Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy, Science Translational Medicine 8(352) 2016
- 37 Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. Immunity. 2014 Oct. 16; 41(4):529-42. 30
- 38 Shields et al. (2002) JBC 277:26733
- 39 Lee et al, Nature Biotechnology, 32:6-363, 2014
- 40 Yusa K, Zhou L, Li M A, Bradley A, Craig N L. A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications, Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Jan. 25
- 41 Kilpatrick et al., Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS; Hybridoma; 16(4):381-9 Aug. 1997
- 42 Simpson, T. R. et al., Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. The Journal of experimental medicine, 210(9):1695-710 2013 40
- 43 Selby, M. J. et al., Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. Cancer immunology research, 1(1):32-42 2013.
- 44 Rubio V., et al. Ex vivo identification, isolation and analysis of tumor-cytolytic T cells. Nat Med. 2003 November; 9(11):1377-82.
- 45 Nair & Jacob., A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016; 7:27-31
- 46 D. A. Barbie, et al., "Systematic RNA interference reveals that on 50

cogenic KRAS-driven cancers require TBK1.,” Nature, vol. 462, no. 7269, pp. 108-12, 2009

47 S. Hanzelmann, R. Castelo, and J. Guinney, “GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data,” BMC Bioinformatics, vol. 14, no. 1, p. 7, 2013

【0392】

1. 21. 配列

1. 21. 1. 抗体STIM001

VHドメインヌクレオチド配列：配列番号367

```
CAGGTTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGGCTGAGGTGAAGAAGC
CTGGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTA
CACCTTTTCCACCTTTGGTATCACCTGGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAGCGCTT
ACAATGGTGACACAACTATGCACAGAATCTCCAGGGGCAG
AGTCATCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGGCCAAGGGGACCACGGGTCACCGTCTCC
TCA
```

VHドメインアミノ酸配列：配列番号366

```
QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFSTFGITWVRQA
PGQGLEWMGWISAYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARSSSGHYYYYGMDVWVGQGTTVTVS
```

VH CDR1アミノ酸配列：GYTFSTFG 配列番号363

VH CDR2アミノ酸配列：ISAYNGDT 配列番号364

VH CDR3アミノ酸配列：ARSSSGHYYYYGMDV 配列番号365

VLドメインヌクレオチド配列：配列番号374

```
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCA
CCCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGTCTAGTCA
GAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACCTATTTGGATTGG
TACCTGCGAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
TTTTGGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGGTCCCTGACAGGTT
CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
ACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTTGGAAATTTATTACTGCA
TGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTTCGGCGGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAA
```

VLドメインアミノ酸配列：配列番号373

```
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNEYNYLDW
YLQKPGQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK I
TRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTTKVEIK
```

VL CDR1アミノ酸配列：QSL LHSNEYNY 配列番号370

VL CDR2アミノ酸配列：LGS 配列番号371

VL CDR3アミノ酸配列：MQSLQTPLT 配列番号372

【0393】

1. 21. 1. 2. 抗体STIM002

VHドメインヌクレオチド配列：配列番号381

```
CAGGTTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGC
CTGGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTA
CACCTTTTACCAGCTATGGTTTTCAGCTGGGGTGCGACAGGCC
```

CCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT
ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCTTGTAGATCTGACGACACGGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTTCGGGGAC
CCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGGCCAAGGGACCACGGGTC
ACCGTCTCCTCA

VHドメインアミノ酸配列：配列番号380

QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKKASGYTFFTSYGFSWVRQA
PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWVGQGTTV
TVSS

10

VH CDR1アミノ酸配列：GYTFFTSYG 配列番号377

VH CDR2アミノ酸配列：ISAYNGNT 配列番号378

VH CDR3アミノ酸配列：ARSTYFYGSGTLYGMDV 配列番号379

VLドメインヌクレオチド配列：388

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA
CCCCTGGAGAGCCGGCCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCA
GAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACCTGTTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
ATTTGGGTTTCTACTCGGGCCCTCCGGGGTTCCCTGACAGGTT
CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTTGGGGTTTATTACTGCA
TGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTTGGCCAGGGGGAC
CAAGCTGGAGATCAAA

20

訂正STIM002 VLドメインヌクレオチド配列：配列番号519

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA
CCCCTGGAGAGCCGGCCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCA
GAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACCTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
ATTTGGGTTTCTACTCGGGCCCTCCGGGGTTCCCTGACAGGTT
CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTTGGGGTTTATTACTGCA
TGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCAGTTTTTGGCCAGGGGGAC
CAAGCTGGAGATCAAA

30

VLドメインアミノ酸配列：配列番号387

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDW
YLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFDPDRFSGSGSGSTDFTLKI
SRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFQGQGTKLEIK

VL CDR1アミノ酸配列：QSLLHSDGYNY 配列番号384

VL CDR2アミノ酸配列：LGS 配列番号385

VL CDR3アミノ酸配列：MQALQTPLS 配列番号386

40

【0394】

1.21.1.3.抗体STIM002-B

VHドメインヌクレオチド配列：配列番号395

CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTTGAGGTTGAAGAAGC
CTGGGGCCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTA
CACCTTTACCAAGCTATGGTTTTCAGCTGGGGTGCAGAGGCC
CCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT
ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGGCAG

50

AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTTCGGGGAC
CCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGGCCAAGGGACCAACGGTCA
ACCGTCTCCTCA

VHドメインアミノ酸配列：配列番号394

QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGFSWVRQA
PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTV
TVSS

VH CDR1アミノ酸配列：GYTFTSYG 配列番号391

VH CDR2アミノ酸配列：ISAYNGNT 配列番号392

VH CDR3アミノ酸配列：ARSTYFYGSGTLYGMDV 配列番号393

VLドメインヌクレオチド配列：配列番号402

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCA
CCCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCGAGGTCTAGTCA
GAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACCTGTTTGGATTGG
TACCTGCGAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
ATTTGGGTTTCTACTCGGGCCTCCGGGGTTCCCTGACAGGTT
CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCA
TGCAAGCTCTACAACACTCCGTGCGAGTTTGGCCAGGGGAC
CAAGCTGGAGATCAAA

VLドメインアミノ酸配列：配列番号401

DIVMTQSP LSLPVT PGEPA SISC RSSQS LLHSDGYNC LDW
YLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGF PDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVGVY YCMQALQT PCSI FQGQGT KLEIK

VL CDR1アミノ酸配列：QSLLHSDGYNC 配列番号398

VL CDR2アミノ酸配列：LGS 配列番号399

VL CDR3アミノ酸配列：MQALQT PCSI 配列番号400

【0395】

1.21.1.4.抗体STIM003

VHドメインヌクレオチド配列：配列番号409

GAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGT
CACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCCAAGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA
ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCCAAGAACTCCCTGTAT
CTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCCTTGT
ATTACTGTGCGAGGGGATTTCTATGGTTTCGGGGAGTTATTA
TCACGTTCCCTTTTGACTACTGGGGGCCAGGGAATCCTGGTCA
ACCGTCTCCTCA

訂正STIM003 VHドメインヌクレオチド配列：配列番号521

GAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGT
CACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCCAAGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA
ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCCAAGAACTCCCTGTAT

10

20

30

40

50

CTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGGCCTTGT
ATTACTGTGCGAGGGATTCTATGGTTTCGGGGAGTTATTA
TCACGTTTCCTTTTGA CTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTC
ACCGTCTCCTCA

VHドメインアミノ酸配列：配列番号408

EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSSWVRQA
PGKGLEWVSGINWNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCARDIFYGSGSYHVPFDYWGQGILV
TVSS

VH CDR1アミノ酸配列：GVTFDDYG 配列番号405

VH CDR2アミノ酸配列：INWNGGDT 配列番号406

VH CDR3アミノ酸配列：ARDFYGS GSYHVPFDY 配列番号407

VLドメインヌクレオチド配列：配列番号416

GAAATTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGGACCCCTGTCTTTGT
CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCGAGGGCCAGTCA
GAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCA
GCAGGGCCACTGGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCGATGG
GTCTGGGACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTTCAGTGTTACTGTCAACCAGTATGATA
TGTCACCATTCACCTTTCGGGCCCTGGGACCAAAGTGGATAT
CAAA

VLドメインアミノ酸配列：配列番号415

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQK
RGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGDGS GTDFTLSISRLE
PEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIK

VL CDR1アミノ酸配列：QSVSRSY 配列番号412

VL CDR2アミノ酸配列：GAS 配列番号413

VL CDR3アミノ酸配列：HQYDMSPFT 配列番号414

【0396】

1. 21. 1. 5. 抗体STIM004

VHドメインヌクレオチド配列：

GAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGAGGTGTGGGTACGGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGAGCCTCTGGACT
CACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGGTCCGCCCAAGTT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA
ATGGTGATAACACAGATTATGCGAGACTCTGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCCAAGAACTCCCTGTAT
CTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGGCCTTGT
ATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTTCGGGGAGTTATTA
TAACGTTTCCTTTTGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTC
ACCGTCTCCTCA 配列番号423

VHドメインアミノ酸配列：

EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSSWVRQV
PGKGLEWVSGINWNGDNTDYADSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQGTLLV
TVSS 配列番号422

VH CDR1アミノ酸配列：GLTFDDYG 配列番号419

VH CDR2アミノ酸配列：INWNGDNT 配列番号420

VH CDR3アミノ酸配列：ARDYYGS GSYYNVPFDY 配列番号421

10

20

30

40

50

V L ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 3 1

G A A A T T G T G T T G A C G C A G T C T C C A G G C A C C C T G T C T T T G T
C T C C A G G G G A A A G A G C C A C C C T C T C C T G C A G G G C C A G T C A
G A G T G T T A G C A G C A G C T A C T T A G C C T G G T A C C A G C A G A A A
C C T G G C C A G G C T C C C A G G C T C C T C A T A T A T G G T G C A T C C A
G C A G G G C C A C T G G C A T C C C A G A C A G G T T C A G T G G C A G T G G
G T C T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G A A G A C T G G A G
C C T G A A G A T T T T G C A G T G T A T T A C T G T C A G C A G T A T G G T A
G T T C A C C A T T C A C T T C G G C C C T G G G A C C A A A G T G G A T A T C
A A A

10

上記 V L ドメインヌクレオチド配列によってコードされる V L ドメインアミノ酸配列。

訂正 V L ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 3 0

G A A A T T G T G T T G A C G C A G T C T C C A G G C A C C C T G T C T T T G T
C T C C A G G G G A A A G A G C C A C C C T C T C C T G C A G G G C C A G T C A
G A G T G T T A G C A G C A G C T A C T T A G C C T G G T A C C A G C A G A A A
C C T G G C C A G G C T C C C A G G C T C C T C A T A T A T G G T G C A T C C A
G C A G G G C C A C T G G C A T C C C A G A C A G G T T C A G T G G C A G T G G
G T C T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G A A G A C T G G A G
C C T G A A G A T T T T G C A G T G T A T T A C T G T C A G C A G T A T G G T A
G T T C A C C A T T C T T C G G C C C T G G G A C C A A A G T G G A T A T C A A
A

20

訂正 V L ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 3 2

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K
P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I R R L E
P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P F F G P G T K V D I K

V L CDR1 アミノ酸配列：Q S V S S S Y 配列番号 4 2 6

V L CDR2 アミノ酸配列：G A S 配列番号 4 2 7

V L CDR3 アミノ酸配列：Q Q Y G S S P F 配列番号 4 2 8

【0 3 9 7】

1. 21. 1. 6. 抗体 S T I M 0 0 5

30

V H ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 3 9

C A G G T T C A G T T G G T G C A G T C T G G A G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A A T A G T T A T G G T A T C A T C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A G C G T T C
A C A A T G G T A A C A C A A A C T G T G C A C A G A A G C T C C A G G G T A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A C A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G C T G A G G A G C C T G A G A A C T G A C G A C A C G G C C G T G T
A T T A C T G T G C G A G A G C G G G T T A C G A T A T T T T G A C T G A T T T
T T C C G A T G C T T T T G A T A T C T G G G G C C A C G G G A C A A T G G T C
A C C G T C T C T T C A

40

V H ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 3 8

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F N S Y G I I W V R Q A
P G Q G L E W M G W I S V H N G N T N C A Q K L Q G R V T M T T D T S T S T A Y
M E L R S L R T D D T A V Y Y C A R A G Y D I L T D F S D A F D I W G H G T M V
T V S S

V H CDR1 アミノ酸配列：G Y T F N S Y G 配列番号 4 3 5

V H CDR2 アミノ酸配列：I S V H N G N T 配列番号 4 3 6

V H CDR3 アミノ酸配列：A R A G Y D I L T D F S D A F D I 配列番号 4 3 7

V L ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 4 6

50

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A T
C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C G G G C A A G T C A
G A A C A T T A A T A A C T T T T T A A A T T G G T A T C A G C A G A A A G A A
G G G A A A G G C C C T A A G C T C C T G A T C T A T G C A G C A T C C A G T T
T G C A A A G A G G G A T A C C A T C A A C G T T C A G T G G C A G T G G A T C
T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G T C T G C A A C C T
G A A G A T T T T G C A A C T T A C A T C T G T C A A C A G A G C T A C G G T A
T C C C G T G G G T C G G C C A A G G G A C C A A G G T G G A A A T C A A A

V L ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 4 5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q N I N N F L N W Y Q Q K E
G K G P K L L I Y A A S S L Q R G I P S T F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y I C Q Q S Y G I P W V G Q G T K V E I K

V L C D R 1 アミノ酸配列：Q N I N N F 配列番号 4 4 2

V L C D R 2 アミノ酸配列：A A S 配列番号 4 4 3

V L C D R 3 アミノ酸配列：Q Q S Y G I P W 配列番号 4 4 4

【 0 3 9 8 】

1 . 2 1 . 1 . 7 . 抗体 S T I M 0 0 6

V H ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 5 3

C A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C A A G C
C T G G A G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T
C A C C T T C A G T G A C T A C T T C A T G A G C T G G A T C C G C C A G G C G
C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T T T C A T A C A T T A G T T C T A
G T G G T A G T A C C A T A T A C T A C G C A G A C T C T G T G A G G G G C C G
A T T C A C C A T C T C C A G G G A C A A C G C C A A G T A C T C A C T G T A T
C T G C A A A T G A A C A G C C T G A G A T C C G A G G A C A C G G C C G T G T
A T T A C T G T G C G A G A G A T C A C T A C G A T G G T T C G G G G A T T T A
T C C C C T C T A C T A C T A T T A C G G T T T G G A C G T C T G G G G C C A G
G G G A C C A C G G T C A C C G T C T C C T C A

V H ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 5 4

Q V Q L V E S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y F M S W I R Q A
P G K G L E W I S Y I S S S G S T I Y Y A D S V R G R F T I S R D N A K Y S L Y
L Q M N S L R S E D T A V Y Y C A R D H Y D G S G I Y P L Y Y Y Y G L D V W G Q
G T T V T V S S

V H C D R 1 アミノ酸配列：G F T F S D Y F 配列番号 4 4 9

V H C D R 2 アミノ酸配列：I S S S G S T I 配列番号 4 5 0

V H C D R 3 アミノ酸配列：A R D H Y D G S G I Y P L Y Y Y Y G L D V 配列番号
4 5 1

V L ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 6 0

A T T G T G A T G A C T C A G T C T C C A C T C T C C C T A C C C G T C A C C C
C T G G A G A G C C G G C C T C C A T C T C C T G C A G G T C T A G T C A G A G
C C T C C T G C A T A G T A A T G G A T A C A A C T A T T T G G A T T A T T A C
C T G C A G A A G C C A G G G C A G T C T C C A C A G C T C C T G A T C T A T T
T G G G T T C T T A T C G G G C C T C C G G G G T C C C T G A C A G G T T C A G
T G G C A G T G G A T C A G G C A C A G A T T T T A C A C T G A A A A T C A G C
A G A G T G G A G G C T G A G G A T G T T G G G G T T T A T T A C T G C A T G C
A A G C T C T A C A A A C T C C T C G C A G T T T T G G C C A G G G G A C C A C
G C T G G A G A T C A A A

V L ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 5 9

I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S N G Y N Y L D Y Y
L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S Y R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S

10

20

30

40

50

R V E A E D V G V Y Y C M Q A L Q T P R S F G Q G T T L E I K
V L C D R 1 アミノ酸配列：Q S L L H S N G Y N Y 配列番号 4 5 6
V L C D R 2 アミノ酸配列：L G S 配列番号 4 5 7
V L C D R 3 アミノ酸配列：M Q A L Q T P R S 配列番号 4 5 8
【0 3 9 9】

1. 21. 1. 8. 抗体 S T I M 0 0 7

V H ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 6 7

C A G A T C A C C T T G A A G G A G T C T G G T C C T A C G C T G G T G A A A C
C C A C A C A G A C C C T C A C G C T G A C C T G C A C C T T C T C T G G G T T
C T C A C T C A G C A C T A C T G G A G T G G G T G T G G G C T G G A T C C G T
C A G C C C C C A G G A A A G G C C C T G G A G T G G C T T G C A G T C A T T T
A T T G G G A T G A T G A T A A G C G C T A C A G C C C A T C T C T G A A G A G
C A G A C T C A C C A T C A C C A A G G A C A C C T C C A A A A A C C A G G T G
G T C C T T A C A A T G A C C A A C A T G G A C C C T G T G G A C A C A G C C A
C A T A T T T C T G T A C A C A C G G A T A T G G T T C G G C G A G T T A T T A
C C A C T A C G G T A T G G A C G T C T G G G G C C A A G G G A C C A C G G T C
A C C G T C T C C T C A

V H ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 6 6

Q I T L K E S G P T L V K P T Q T L T L T C T F S G F S L S T T G V G V G W I R
Q P P G K A L E W L A V I Y W D D D K R Y S P S L K S R L T I T K D T S K N Q V
V L T M T N M D P V D T A T Y F C T H G Y G S A S Y Y H Y G M D V W G Q G T T V
T V S S

V H C D R 1 アミノ酸配列：G F S L S T T G V G 配列番号 4 6 3

V H C D R 2 アミノ酸配列：I Y W D D D K 配列番号 4 6 4

V H C D R 3 アミノ酸配列：T H G Y G S A S Y Y H Y G M D V 配列番号 4 6 5

V L ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 7 4

G A A A T T G T A T T G A C A C A G T C T C C A G C C A C C C T G T C T T T G T
C T C C A G G G G A A A G A G C C A C C C T C T C C T G C A G G G C C A G T C A
G A G T G T T A C C A A C T A C T T A G C C T G G C A C C A A C A G A A A C C T
G G C C A G G C T C C C A G G C T C C T C A T C T A T G A T G C A T C C A A C A
G G G C C A C T G G C A T C C C A G C C A G G T T C A G T G G C A G T G G G T C
T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T A G A G C C T
G A A G A T T T T G C A G T T T A T T A C T G T C A G C A C C G T A G C A A C T
G G C C T C T C A C T T T C G G C G G A G G G A C C A A G G T G G A G A T C A A
A C

V L ドメインアミノ酸配列：配列番号 4 7 3

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V T N Y L A W H Q Q K P
G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P
E D F A V Y Y C Q H R S N W P L T F G G G T K V E I K

V L C D R 1 アミノ酸配列：Q S V T N Y 配列番号 4 7 0

V L C D R 2 アミノ酸配列：D A S 配列番号 4 7 1

V L C D R 3 アミノ酸配列：Q H R S N W P L T 配列番号 4 7 2

【0 4 0 0】

1. 21. 1. 9. 抗体 S T I M 0 0 8

V H ドメインヌクレオチド配列：配列番号 4 8 1

C A G A T C A C C T T G A A G G A G T C T G G T C C T A C G C T G G T G A A A C
C C A C A C A G A C C C T C A C G C T G A C C T G C A C C T T C T C T G G G T T
C T C A C T C A G C A C T A G T G G A G T G G G T G T G G G C T G G A T C C G T
C A G C C C C C A G G A A A G G C C C T G G A G T G G C T T G C A G T C A T T T
A T T G G G A T G A T G A T A A G C G C T A C A G C C C A T C T C T G A A G A G

CAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTG
GTCCTTACAATGACCAACATGGACCCCTGTGGACACAGCCA
CATATTTCTGTACACACGGATATGGTTTCGGCGAGTTATTA
CCACTACGGTATGGACGTCTGGGGGCCAAGGGACCAACGGTCA
ACCGTCTCCTCA

VHドメインアミノ酸配列：配列番号480

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSTSGVGVGWIR
QPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQV
VLTMTNMDPVDATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWVGQGTTV
TVSS

VH CDR1アミノ酸配列：GFSLSSTSGVG 配列番号477

VH CDR2アミノ酸配列：IYWDDDK 配列番号478

VH CDR3アミノ酸配列：THGYGSASYYHYGMDV 配列番号479

VLドメインヌクレオチド配列：配列番号488

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT
CTCCAGGGGGAAGAGGCCACCCTCTCCTGCGAGGGGCCAGTCA
GAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCT
GGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACA
GGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGGTC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT
GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTTCAGCAGCGTAGCAACT
GGCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA
A

VLドメインアミノ酸配列：配列番号489

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKP
GQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELP
EDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKEIK

VL CDR1アミノ酸配列：QSVTNY 配列番号484

VL CDR2アミノ酸配列：DAS 配列番号485

VL CDR3アミノ酸配列：QQRSNWPLT 配列番号486

【0401】

1.21.1.10.抗体STIM009

VHドメインヌクレオチド配列：配列番号495

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGC
CTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGAGCCTCTGGATT
CACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTTCATACATTAGTAGTA
GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT
CTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTTTGA CTGATAG
TCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCAACCGTCTCCTCA

VHドメインアミノ酸配列：配列番号494

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA
PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQINSLRAEDTAVYYCARDIFYDILTDSPLYFYGVGVWVGQ
TTVTVSS

VH CDR1アミノ酸配列：GFTFSDYY 配列番号491

VH CDR2アミノ酸配列：ISSSGSTI 配列番号492

VH CDR3 アミノ酸配列：ARDFYDILTDSPYFYYGV DV 配列番号 493

VL ドメインヌクレオチド配列：配列番号 502

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA
CCCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCA
GAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
ATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTT
CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCA
TGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAAATCAAA

10

VL ドメインアミノ酸配列：配列番号 501

DIVMTQSPLSLPVTPEGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW
YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTEIK

VL CDR1 アミノ酸配列：QSLLHSNGYNY 配列番号 498

VL CDR2 アミノ酸配列：LGS 配列番号 499

VL CDR3 アミノ酸配列：MQALQTPRT 配列番号 500

20

【0402】

1. 21. 1. 11.

【0403】

30

40

50

【表 6 - 1】

表 S1. 配列番号 1 ~ 342

配列 番号	名称	説明	配列
1	ヒト PD-L1	NCBI 番号: NP_054862.1 (ECD は太字で、 細胞質ドメイン は <u>下線</u> で強調)	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEY GSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKN IIQFVHGEE ~~DL~~ KVQHSSYRQ ~~RA~~ RL ~~LL~~ KDQ ~~SL~~ LG NAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRI TVKVNAPYNKINQRILVVD ~~PVT~~ SEHELTCQAE GYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEK LFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA ELVIP ~~EL~~ PLAHPNERT <u>HL</u> VILGAILLCLGVALT <u>FIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEE</u> <u>I</u>
2	カニク イザル PD-L1	NCBI 番号: XP_014973154.1 (ECD を太字で強 調)	MGWSCILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVV EYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMED KNIIQFVHGEE ~~DL~~ KVQHSNYRQ ~~RA~~ QL ~~LL~~ KDQ ~~L~~ SLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADY KRITVKVNAPYNKINQRILVVD ~~PVT~~ SEHELTC QAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKR EEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEEN HTAELVIP ~~EL~~ PLALPPNERT
3	ヒト PD-L1 His	C 末端 His タグを 有するヒト PD- L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYG SNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQF VHGEE ~~DL~~ KVQHSSYRQ ~~RA~~ RL ~~LL~~ KDQ ~~SL~~ LGNAAL QITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVN APYNKINQRILVVD ~~PVT~~ SEHELTCQAEGYPKAEV IWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRI NTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIP ~~EL~~ PLAHP PNERT <u>HHHHHHH</u>

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

配列 番号	名称	説明	配列
4	ヒト PD-L1 Fc	C 末端 Fc 融合 (太字)を有するヒ ト PD-L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYG SNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQF VHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAAL QITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVN APYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEV IWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRI NTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPPLAHP PNERT <u>IEGREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS</u> <u>VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP</u> <u>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI</u> <u>EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNOVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTP</u> <u>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV</u> <u>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
5	カニク イザル PD-L1 FLAG	N 末端 FLAG タ グを有するカニ クイザル PD-L1 ECD	MGWSCILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVVE YGSNMIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNII QFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNA ALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKV NAPYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAE VIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLR INTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPPLALP PNERT <u>DYKDDDDK</u>
6	ヒト PD-1 Fc	ヒト Fc 融合とし て cDNA に由来 するヒト PD-1 全 長配列	MGWSCILFLVATATGVHSLDSPDRPWNPTTFSP ALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSP SNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCFRVTQLPNGRD FHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESL RAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQ <u>KLENLY</u> <u>FOGIEGRMDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP</u> <u>SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA</u> <u>PIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQ</u> <u>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTT</u> <u>PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTQKSLSLSP</u>

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

配列 番号	名称	説明	配列
7	84G09 – CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用する 84G09 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFDDYA
8	84G09 – CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用する 84G09 の CDRH2 のアミノ 酸配列	ISWKSNI
9	84G09 – CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用する 84G09 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARDITGSGSYGWFD
10	84G09 – CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRH1 のアミノ酸配列	DYAMH
11	84G09 – CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRH2 のアミノ酸配列	GISWKSNIIGYADSVK
12	84G09 – CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRH3 のアミノ酸配列	DITGSGSYGWFD
13	84G09 – 重鎖可 変領域	84G09 の V _H のア ミノ酸配列(生殖 細胞系列からの 変異を太文字で 示す)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQTPGKGLEWVSGISWKSNIIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAR DITGSGSYGWFDPWGQGT

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

配列 番号	名称	説明	配列
14	84G09 – 重鎖可 変領域	84G09 の V _H の核 酸配列	CAaGAAAAAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTG GGCTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGCTATTTTAA AAGGTGTCCAGTGTGAAGTACAATTGGTGGAG TCCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGA CAAAC ^T CCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTC AGGTATAAGTTGGAAGAGTAATATCATAGGCT ATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAACGCCAAGA ^A CTCCCTGTATCT GCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACG GCCTTGTATTATTGTGCAAGAGATATAACGGG TTCGGGGAGTTATGGCTGGTT ^C GACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCC AAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGC CCCTGAATCTGCTAA ^A ACTCAGCCTCCG
15	84G09 – 全重鎖 配列	84G09 重鎖のア ミノ酸配列(生殖 細胞系列からの 変異を太文字で 示す)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQTPGKGLEWVSGISWKSNIIGYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAR DITGSGSYGWFD ^W PGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV ^D HKPSNTKV ^D KRVESKYGPPCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ^T TPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

16	84G09 – 全重鎖 配列	84G09 重鎖の核 酸配列	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACT GGTGCAGCCTGGCAGATCCCTGAGACTGTCTT GTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCTATGCACTGGGTGCGACAGACCCCTGGCAA GGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCCTGGA AGTCCAACATCATCGGCTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGC CAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCC TGCGGGCCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGC GCCAGAGACATCACCGGCTCCGGCTCCTACGG ATGGTTCGATCCTTGGGGCCAGGGCACCCCTCG TGACCGTGTCTCTGCCAGCACCAAGGGCCCC TCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCC ACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCT CGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCG TGTCTTGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGA GTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCC GGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTG CGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTG CCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTT CTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCA GGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGC TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC
----	----------------------	-------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

配列 番号	名称	説明	配列
			CGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGA CAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCCCGGCAAG
17	84G09 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用す る 84G09 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QSISSY
18	84G09 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用す る 84G09 の CDRL2 のアミノ 酸配列	VAS
19	84G09 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用す る 84G09 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQSYSNPIT
20	84G09 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRL1 のアミノ酸配列	RASQSISSYLN
21	84G09 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRL2 のアミノ酸配列	VASSLQS
22	84G09 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 84G09 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQSYSNPIT
23	84G09 - 軽鎖可 変領域	84G09 の V _L のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKPLIYVASSLQSGVPSSFSGSGS TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTR LEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

配列 番号	名称	説明	配列
24	84G09 - 軽鎖可 変領域	84G09 の V _L の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCCCCTGATCTATGTTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTT ACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAATCCGATC ACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCA AA
25	84G09 - 全軽鎖 配列	84G09 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKPLIYVASSLQSGVPSSFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTR LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

配列 番号	名称	説明	配列
26	84G09 - 全軽鎖 配列	84G09 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCCCCTGATCTATGTTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTT ACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAATCCGATC ACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCA AACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATC TTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGG CACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA GGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGAC AGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTC TAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCG AGTGT
27	1D05 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 1D05 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFDDYA
28	1D05 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 1D05 の CDRH2 のアミノ 酸配列	ISWIRTGI
29	1D05 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 1D05 の CDRH3 のアミノ 酸配列	AKDMKSGSYGGWFD
30	1D05 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRH1 のアミノ酸配列	DYAMH

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

配列 番号	名称	説明	配列
31	1D05 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRH2 のアミノ酸配列	GISWIRTGIGYADSVKG
32	1D05 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRH3 のアミノ酸配列	DMKGSPTYGGWFDT
33	1D05 - 重鎖可 変領域	1D05 の V _H のア ミノ酸配列(生殖 細胞系列からの 変異を太文字で 示す)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPKGKLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSPTYGGWFDTWGQGT LVT VSS
34	1D05 - 重鎖可 変領域	1D05 の V _H の核 酸配列	AAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAG CTGGATTTTCCTTTTGGCTATTTTAAAAGGTGT CCAGTGTGAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTGCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGAT GATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGTTCC AGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCAGGCATT AGTTGGATTTCGTACTGGCATAGGCTATGCGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATTTTCAGAG ACAACGCCAAGAATTCCCTGTATCTGCAAATG AACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTA TTACTGTGCAAAAGATATGAAGGGTTCGGGGA CTTATGGGGGGTGGTTCGACACCTGGGGCCAG GGAACCTGGTCAACGTCTCCTCAGCCAAAAC AACAGCCCCATCGGTCTATCCACTGGCCCCTG C

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

配列 番号	名称	説明	配列
35	1D05 - 全重鎖 配列	1D05 重鎖のアミ ノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSPTYGGWFDTWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSKEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVQLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSFGSFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

36	1D05 - 全重鎖 配列	1D05 重鎖の核酸 配列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACT GGTGCAGCCTGGCAGATCCCTGAGACTGTCTT GTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCTATGCACTGGGTGCGACAGGTGCCAGGCAA GGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGGA TCCGGACCGGCATCGGCTACGCCGACTCTGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTTCCGGGACAACGC CAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCC TGCGGGCCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGC GCCAAGGACATGAAGGGCTCCGGCACCTACG GCGGATGGTTTCGATACTTGGGGCCAGGGCACC CTCGTGACCGTGTCTCTGCCAGCACCAAGGG CCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAA GTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTG ACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACCAG CGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCGTGA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCAA CACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTG TCCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTCCG TGTTCTGTTCACCCCAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCTCCCGACCCCGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAAGTCCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGAC CATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAA CCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAAGTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG
----	---------------------	------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

配列 番号	名称	説明	配列
			GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
37	1D05 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 1D05 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QSISSY
38	1D05 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 1D05 の CDRL2 のアミノ 酸配列	VAS
39	1D05 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 1D05 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQSYSTPIT
40	1D05 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRL1 のアミノ酸配列	RASQSISSYLN
41	1D05 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRL2 のアミノ酸配列	VASSLQS
42	1D05 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 1D05 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQSYSTPIT
43	1D05 - 軽鎖可 変領域	1D05 の V _L のア ミノ酸配列(生殖 細胞系列からの 変異を太文字で 示す)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGT RLEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

配列 番号	名称	説明	配列
44	1D05 - 軽鎖可 変領域	1D05 の V _L の核 酸配列	AAAGCTTGCCGCCACCATGAGGCTCCCTGCTC AGCTTCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGA GGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTC TCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATG TTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTAC AGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACG TCTGGAGATCAAACGTACGGATGCTGCACCAA CT
45	1D05 - 全軽鎖 配列	1D05 軽鎖のアミ ノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

配列 番号	名称	説明	配列
46	1D05 - 全軽鎖 配列	1D05 軽鎖の核酸 配列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCT GTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCA CCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCTCCTACC TGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGC CCCCAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCTCTC TGCAGTCCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATC AGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTA CTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTATCA CCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTATCTTC CCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC CGCTTCTGTGCTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC ACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGC CCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG T
47	変異 1D05 - HC 変 異体 1	IgG1 の機能しな い(LAGA)定常領 域で強調した生 殖細胞系列への フレームワーク 領域における V から A の復帰変 異を有する 1D05 重鎖のアミノ酸 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNANKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSGTYGGWFDTWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPP CPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

配列番号	名称	説明	配列
48	変異 1D05 - HC 変 異体 2	IgG1 の機能しない(LAGA)定常領域で強調した生殖細胞系列へのフレームワーク領域における F から S の復帰変異を有する 1D05 重鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSGTYGGWFDTWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPP CPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK
49	変異 1D05 - HC 変 異体 3	強調した生殖細胞系列への定常領域における ELLG から PVA の復帰変異を有する 1D05 重鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSGTYGGWFDTWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPP CPAP- PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK
50	変異 1D05 - LC 変 異体 1	強調した生殖細胞系列への CDRL2 における V から A の復帰変異を有する 1D05 カップ軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSISTPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

配列 番号	名称	説明	配列
51	変異 1D05 - LC 変 異体 2	強調した生殖細胞系列へのフレームワークにおける L から F の復帰変異を有する 1D05 カップ 軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLEIYVASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
52	411B08 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用する 411B08 の CDRH1 のアミノ酸配列	GFTFSSYW
53	411B08 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用する 411B08 の CDRH2 のアミノ酸配列	IKEDGSEK
54	411B08 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用する 411B08 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARNRLYSDFLDN
55	411B08 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRH1 のアミノ酸配列	SYWMS
56	411B08 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRH2 のアミノ酸配列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
57	411B08 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRH3 のアミノ酸配列	NRLYSDFLDN
58	411B08 - 重鎖 可変領域	411B08 の V _H のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCA RNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSS

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

配列 番号	名称	説明	配列
59	411B08 - 重鎖 可変領 域	411B08 の V _H の 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTCTGACTCTGT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTG ACAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC TCCTCAG
60	411B08 - 全重 鎖配列	411B08 重鎖のア ミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCA RNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

61	411B08 - 全重 鎖配列	411B08 重鎖の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGCGACTCTGT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTG ACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTT CCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGT ACTCCCTGTCCTCCGTGCTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG ACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCTG AACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCAGGTGTAC AACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACA AGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
----	-----------------------	--------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

配列 番号	名称	説明	配列
			TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
62	411B08 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用す る 411B08 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGVSSW
63	411B08 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用す る 411B08 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GAS
64	411B08 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用す る 411B08 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSIPFT
65	411B08 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRL1 のアミノ 酸配列	RASQGVSSWLA
66	411B08 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GASSLQS
67	411B08 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 411B08 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSIPFT
68	411B08 - 軽鎖 可変領 域	411B08 の V _L の アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILTISLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 0】

配列 番号	名称	説明	配列
69	411B08 - 軽鎖 可変領 域	411B08 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA C
70	411B08 - 全軽 鎖配列	411B08 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 1】

配列 番号	名称	説明	配列
71	411B08 - 全軽 鎖配列	411B08 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTGTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTC CCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC CGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC ACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGC CCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG T
72	411C04 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 411C04 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFSSYW
73	411C04 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 411C04 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IKEDGSEK
74	411C04 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 411C04 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARVRLYSDFLDY

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

配列 番号	名称	説明	配列
75	411C04 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SYWMS
76	411C04 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRH2 のアミノ 酸配列	NIKEDGSEKYYVDSLKG
77	411C04 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRH3 のアミノ 酸配列	VRLYSDFLDY
78	411C04 - 重鎖 可変領 域	411C04 の V _H の アミノ酸配列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSLK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCAR VRLYSDFLDYWGQGTLVTVSS
79	411C04 - 重鎖 可変領 域	411C04 の V _H の 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGAATTCCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 3】

配列 番号	名称	説明	配列
80	411C04 - 全重 鎖配列	411C04 重鎖のア ミノ酸配列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYYVDSLK GRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCAR VRLYSDFLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

81	411C04 - 全重 鎖配列	411C04 重鎖の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAGTTGACTCTACAGTGACTTCCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTT CCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGT ACTCCCTGTCTCCGTGCGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG ACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCTG AACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGAACCCAGGTGTAC ACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACA AGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 5】

配列 番号	名称	説明	配列
			TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
82	411C04 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 411C04 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGVSSW
83	411C04 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 411C04 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GAS
84	411C04 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 411C04 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSIPFT
85	411C04 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRL1 のアミノ 酸配列	RASQGVSSWLA
86	411C04 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GASSLQS
87	411C04 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 411C04 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSIPFT
88	411C04 - 軽鎖 可変領域	411C04 の V _L の アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 6】

配列 番号	名称	説明	配列
89	411C04 - 軽鎖 可変領 域	411C04 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCTCGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCAGCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA C
90	411C04 - 全軽 鎖配列	411C04 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 7】

配列 番号	名称	説明	配列
91	411C04 - 全軽 鎖配列	411C04 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCAGCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTC CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTC CCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC CGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAATTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC ACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGC CCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG T
92	411D07 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 411D07 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GGSISSDW
93	411D07 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 411D07 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IFHSGRT
94	411D07 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 411D07 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARDGSGSY

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 8】

配列 番号	名称	説明	配列
95	411D07 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SSDWWN
96	411D07 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRH2 のアミノ 酸配列	EIFHSGRTNYPNPSLKS
97	411D07 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRH3 のアミノ 酸配列	DGSGSY
98	411D07 - 重鎖 可変領 域	411D07 の V _H の アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCIVSGGSISSDW WNWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGRTNYPNPSLKS VTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGS GSYWGQGTLLTVSS
99	411D07 - 重鎖 可変領 域	411D07 の V _H の 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACC TGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGT GACTGGTGGGAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCTTTC ATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCAATAGACAAGTC CAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 9】

配列 番号	名称	説明	配列
100	411D07 - 全重 鎖配列	411D07 重鎖のア ミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCIVSGGSISSDW WNWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGRTNYPNPSLKSR VTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGS GSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 0】

101	411D07 - 全重 鎖配列	411D07 重鎖の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACC TGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGT GACTGGTGGAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCTTTC ATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCAATAGACAAGTC CAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGC ACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCT TCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGC TCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCTGTGACCGTGTCTTGAAGTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTC CGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAG CCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AACCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTGTCTGCCCCCTGAAGTCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCTGTTCCTTCCCCCAAAGCCAA GGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAG GACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC CCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCT GTGCTGGACTCCGACGGCTCATCTTCTCTGTAC
-----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 1】

配列 番号	名称	説明	配列
			AGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
102	411D07 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 411D07 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QSVLYSSNNKNY
103	411D07 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 411D07 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WAS
104	411D07 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 411D07 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQYYSNRS
105	411D07 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRL1 のアミノ 酸配列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
106	411D07 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WASTRES
107	411D07 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 411D07 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQYYSNRS
108	411D07 - 軽鎖 可変領域	411D07 の V _L の アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISLQTEDVAVYYCQQYYSN RSFGQGTKLEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 2】

配列 番号	名称	説明	配列
109	411D07 - 軽鎖 可変領 域	411D07 の V _L の 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGA CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAA TATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAAC
110	411D07 - 全軽 鎖配列	411D07 軽鎖のア ミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYCQQYYSN RSFGQGTELEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 3】

配列 番号	名称	説明	配列
111	411D07 - 全軽 鎖配列	411D07 軽鎖の核 酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGA CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAA TATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTC CCTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCTGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA GGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCA GGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCT CCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCC ACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGAGTGT
112	385F01 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 385F01 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFSSYW
113	385F01 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 385F01 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IKEDGSEK
114	385F01 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 385F01 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARNRLYSDFLDN

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 4】

配列 番号	名称	説明	配列
115	385F01 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SYWMS
116	385F01 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRH2 のアミノ 酸配列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
117	385F01 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRH3 のアミノ 酸配列	NRLYSDFLDN
118	385F01 － 重鎖 可変領 域	385F01 の V _H の アミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCA RNRLYSDFLDN WGQGT LVT VSS
119	385F01 － 重鎖 可変領 域	385F01 の V _H の 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTG ACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 5】

配列 番号	名称	説明	配列
120	385F01 - 全重 鎖配列	385F01 重鎖のア ミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCA RNRLYSDFLDNWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSFGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 6】

121	385F01 - 全重 鎖配列	385F01 重鎖の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATT GGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTG TGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTG ACAACCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTT CCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGT ACTCCCTGTCTCCGTGCGTGACCGTGCCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG ACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCTG AACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGAACCCCAGGTGTAC ACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACA AGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
-----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 7】

配列 番号	名称	説明	配列
			TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
122	385F01 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 385F01 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGVSSW
123	385F01 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 385F01 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GAS
124	385F01 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 385F01 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSIPFT
125	385F01 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRL1 のアミノ酸配列	RASQGVSSWLA
126	385F01 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRL2 のアミノ酸配列	GASSLQS
127	385F01 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 385F01 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQANSIPFT
128	385F01 - 軽鎖 可変領域	配列 385F01 の V _L のアミノ酸	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILTISLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 8】

配列 番号	名称	説明	配列
129	385F01 － 軽鎖 可変領 域	385F01 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA C
130	385F01 － 全軽 鎖配列	385F01 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLA WYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTK VDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 9】

配列 番号	名称	説明	配列
131	385F01 - 全軽 鎖配列	385F01 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA CTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTC CCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC CGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTA CCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC ACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGC CCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG T
132	413D08 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFRIYG
133	413D08 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IWYDGSNK
134	413D08 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARDMDYFGMDV

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 0】

配列 番号	名称	説明	配列
135	413D08 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRH1 のアミノ 酸配列	IYGMH
136	413D08 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRH2 のアミノ 酸配列	VIWYDGSNKYYADSVKG
137	413D08 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRH3 のアミノ 酸配列	DMDYFGMDV
138	413D08 － 重鎖 可変領 域	413D08 の V _H の アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDMDYFGMDVWGQGTTVTVSS
139	413D08 － 重鎖 可変領 域	413D08 の V _H の 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCG TGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCGTCTGGATTCACCTCCGTATTTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 1】

配列 番号	名称	説明	配列
140	413D08 - 全重 鎖配列	413D08 重鎖のア ミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSENKYYADSV KGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDMDYFGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 2】

141	413D08 - 全重 鎖配列	413D08 重鎖の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCG TGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCCGTATTTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCT CTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGG AACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACT ACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAAC TCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTT CCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTC CCTGTCCTCCGTGCGTGACCGTGCCTTCCAGCTC TCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACC CACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCTGAAGTG CTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATC CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACT GCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTT CTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGAC CACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCAT
-----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 3】

配列 番号	名称	説明	配列
			TCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAG TCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC AAG
142	413D08 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGIRND
143	413D08 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AAS
144	413D08 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用す る 413D08 の CDRL3 のアミノ 酸配列	LQHNSYPRT
145	413D08 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRL1 のアミノ 酸配列	RASQGIRNDLG
146	413D08 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AASSLQS
147	413D08 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 413D08 の CDRL3 のアミノ 酸配列	LQHNSYPRT
148	413D08 - 軽鎖 可変領 域	413D08 の V _L の アミノ酸配列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQG TKVEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 4】

配列 番号	名称	説明	配列
149	413D08 - 軽鎖 可変領 域	413D08 の V _L の 核酸配列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGAT TTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCACAA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT TATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAAC
150	413D08 - 全軽 鎖配列	413D08 軽鎖のア ミノ酸配列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 5】

配列 番号	名称	説明	配列
151	413D08 － 全軽 鎖配列	413D08 軽鎖の核 酸配列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGAT TTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACAA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT TATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCAT CTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCG GCACCGCTTCTGTCTGTGCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA GGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCC AGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTC TAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCG AGTGT
152	386H03 － CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 386H03 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GGSISSSDW
153	386H03 － CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 386H03 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IFHSGNT
154	386H03 － CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 386H03 の CDRH3 のアミノ 酸配列	VRDGSGSY

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 6】

配列 番号	名称	説明	配列
155	386H03 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SSDWWS
156	386H03 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRH2 のアミノ 酸配列	EIFHSGNTNYPNPSLKS
157	386H03 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRH3 のアミノ 酸配列	DGSGSY
158	386H03 － 重鎖 可変領 域	386H03 の V _H の アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSDW WSWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGNTNYPNPSLKS VTISVDKSKNQISLRNLNSVTAADTAVYYCVRDG SGSYWGQGLTVTVSS
159	386H03 － 重鎖 可変領 域	386H03 の V _H の 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAG TGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTT CATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGT CCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCT GTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG TGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 7】

配列 番号	名称	説明	配列
160	386H03 - 全重 鎖配列	386H03 重鎖のア ミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSDW WSWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGNTNYNPSLKSR VTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVYYCVRDG SGSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 8】

161	386H03 - 全重 鎖配列	386H03 重鎖の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGGGACCCCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAG TGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTT CATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGT CCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCT GTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG TGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCC AGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGC ACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCT TCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGC TCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTC CGTCGTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAG CCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTTGTCCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGGCCAA GGACACCCTGATGATCTCCCGACCCCCGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAG GACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC CCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCTGAGAACAACACTACAAGACACCCCCCT GTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCCTGTAC
-----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 9】

配列 番号	名称	説明	配列
			AGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
162	386H03 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 386H03 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QSVLYSSNNKNY
163	386H03 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 386H03 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WAS
164	386H03 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 386H03 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QYYSTRS
165	386H03 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRL1 のアミノ 酸配列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
166	386H03 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WASTRES
167	386H03 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 386H03 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QYYSTRS
168	386H03 - 軽鎖 可変領 域	386H03 の V _L の アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYST RSFGQGKLEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 0】

配列 番号	名称	説明	配列
169	386H03 － 軽鎖 可変領 域	386H03 の V _L の 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAA TATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAAC
170	386H03 － 全軽 鎖配列	386H03 軽鎖のア ミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYST RSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 1】

配列 番号	名称	説明	配列
171	386H03 - 全軽 鎖配列	386H03 軽鎖の核 酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCTC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAA TATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTC CCTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCTGTGTGC CTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCA GGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCT CCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCC ACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGAGTGT
172	389A03 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 389A03 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GGSISSSSYY
173	389A03 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 389A03 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IYSTGYT
174	389A03 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 389A03 の CDRH3 のアミノ 酸配列	AISTAAGPEYFHR

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 2】

配列 番号	名称	説明	配列
175	389A03 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SSSY YCG
176	389A03 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRH2 のアミノ 酸配列	SIYSTGYTYYNPSLKS
177	389A03 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRH3 のアミノ 酸配列	STAAGPEYFHR
178	389A03 - 重鎖 可変領 域	389A03 の V _H の アミノ酸配列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSY YCG WIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYTYYNPSLKS RVTI SIDTSKNQFSLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGP EYFHRWGQGLVTVSS
179	389A03 - 重鎖 可変領 域	389A03 の V _H の 核酸配列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTA TTACTGCGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGA AGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCT ACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAA GAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACACGTCCA AGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACT TCCATCGCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACC GTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 3】

配列 番号	名称	説明	配列
180	389A03 - 全重 鎖配列	389A03 重鎖のア ミノ酸配列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYCG WIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYTYYNPSLKSRTI SIDTSKNQFSLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGP EYFHRWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSFLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 4】

181	389A03 - 全重 鎖配列	389A03 重鎖の核 酸配列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTA TTACTGCGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGA AGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCT ACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAA GAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACACGTCCA AGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCT GTGACCGCCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACT TCCATCGCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGT GTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCTC TGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCC TGGA ACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCA CACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCTCCGTGACCGTGCCCTC CAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTG GACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACA AGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCT GAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGT CCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT CCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT GCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCAGGTGTA CACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCA AGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGG
-----	-----------------------	--------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 5】

配列 番号	名称	説明	配列
			CTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTC TCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCC CCGGCAAG
182	389A03 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 389A03 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QSVLYSSNSKNF
183	389A03 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 389A03 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WAS
184	389A03 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 389A03 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQYYSTPRT
185	389A03 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRL1 のアミノ 酸配列	KSSQSVLYSSNSKNFLA
186	389A03 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRL2 のアミノ 酸配列	WASTRGS
187	389A03 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 389A03 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQYYSTPRT
188	389A03 - 軽鎖 可変領 域	389A03 の V _L の アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN SKNFLAWYQQKPGQPPLFIYWASTRGSQVPDR ISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTP RTFGQGTKVEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 6】

配列 番号	名称	説明	配列
189	389A03 － 軽鎖 可変領 域	389A03 の V _L の 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAGTAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTGTTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTC CCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAA TATTATAGTACTCCTCGGACGTTCTGGCCAAGG GACCAAGGTGGAGATCAAAC
190	389A03 － 全軽 鎖配列	389A03 軽鎖のア ミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN SKNFLAWYQQKPGQPPKLFYWASTRGSGVPDR ISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTP RTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 7】

配列 番号	名称	説明	配列
191	389A03 - 全軽 鎖配列	389A03 軽鎖の核 酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCT GGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA ACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGC TCCAACAGTAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTGTTCA TTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTC CCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGAC AGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAA TATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGAC GAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGT GTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCG AGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAA GTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 8】

配列 番号	名称	説明		配列
192	ヒト IgG4 重 鎖定常 領域#1	IGHG *01 お よび IGHG 4*04	重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列	gcttccaccaagggcccatccttccccctggcgccctgtccaggagc acctccgagagcacagccgcctgggctgcctgggtcaaggactacttccc gaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgca caccttcccggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagctgggcacgaagacctacacctgcaacgta gatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtcacaata tggtcccccattgcccatcatgccagcacctgagttcctggggggaccatc agtcttctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctccggaccc ctgaggtcacgtgcgtgggtgggtgacgtgagccaggaagaccccgaggtc cagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag ccgcgaggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcac cgtctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtct ccaacaaggcctcccgctcctccatcgagaaaaccatctcaaagccaaag ggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccccatcccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtaaggcttctacc cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctccttctctctaca gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctca tgctcgtgatgatgaggtctgcacaaccactacacagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
193			重鎖定 常領域 アミノ 酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPCSPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 9】

配列 番号	名称	説明		配列
194	ヒト IgG4 重 鎖定常 領域#2	IGHG *02	重鎖定 常領域 スクレ オチド 配列	gctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacagccgctgggctgcctgggtcaaggactacttccc gaaccgggtgacgggtgctggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca cacttccccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgta gatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagagttgagtcacaata tggcccccggtcccatcatgccagcacctgagttcctggggggaccatc agtttctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgtctccggaccc ctgaggtcacgtgctgggtgggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtc cagttcaactgggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag ccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcac cgtcgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggctct ccaacaaaggctccccgtctccatcgagaaaacctctcaaagccaaag ggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcccccatccaggagga gatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctggtcaaaggctctaccc cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctccttctctctaca gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
195			重鎖定 常領域 アミノ 酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTTVVHQLDNLGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 0】

配列 番号	名称	説明		配列
196	ヒト IgG4 重 鎖定常 領域#3	IGHG *03	重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列	gcttcaccaagggccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtaaggactacttccc gaaccggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgca caccttccgggtgtctctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgaacgta gatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagagttagtccaaata tggcccccatgccatcatgccagcacctgagttcctggggggaccatc agtcttctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctccggaccc ctgaggtcacgtgcgtggtgggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtc cagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag ccgcgaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcac cgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaagggtt ccaacaaaggcctcccgctcctcatcgagaaaaccatctccaaagccaaag ggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcccccatccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtaaggcttctaccc cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaaca ctacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttctctctaca gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagaggagggaacgttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
197			重鎖定 常領域 アミノ 酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPCSPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 1】

配列 番号	名称	説明		配列
198	IgG4 重 鎖定常 領域- IgG4- PE	- IgG4- PE	重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列- 合 成バー ジョン A	gcctccaccaagggcccatcgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacggccgcctgggctgcctggtaaggactacttcccc gaaccagtgcgggtgctggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttccggctgtctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgta gatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtcacaata tggcccccatgccaccatgccagcgccctgaatttgaggggggaccatc agtcttctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgagccc ctgaggtcacgtgcgtggtggacgtgagccagggaagaccccaggtc cagttcaactggtcgtgatggcgtggaggtgcataatccaagacaag ccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcac cgtctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcagggtct ccaacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaag ggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgccccatcccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccc cagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttctctctaca gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctca tgctccgtgatgatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 2】

配列 番号	名称	説明		配列
199	IgG4 重 鎖定常 領域- IgG4- PE		重鎖定 常領域 アミノ 酸配列 - 合成 パー ジョン A、B お よび C によっ てコー ドされ る(野生 型配列 と異な る 2 つ の残基 を太字 で特定 する)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 3】

配列 番号	名称	説明		配列
200	IgG4 重 鎖定常 領域- IgG4- PE		重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列- 合 成バー ジョン B	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgccccctgttccaggtcca caagcgaggtccaccgctgccctcggctgtctggtgaaagactatttccga gcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacctccggcgtgcaca cattccccccgtgctgcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtgg tgaccgtgcccagctccagcctcggcaccaaacctacacctgcaactgg accacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagta cgcccccccttgccctcctgtctcctgcccctgagttcgagggaggacctcc gtgttctgtttcccccaaaccaaggacacctgatgatctccggacac ccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggacctccgaggtg cagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgcacaatgcaaaaaccaag cccagggaggagcagttcaattccacctacaggggtggtgagcgtgctgacc gtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtgtcc aacaagggactgccagctccatcgagaagaccatcagcaaggctaagg gccagccgagggagccccaggtgtataacctgcctcctagccaggaagag atgaccaagaaccaagtgtccctgacctgcctggtgaagggtatttacctct ccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagcccagagaacaacta caaaacaacccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttctctacagc cggtgacagtggacaagagcaggtggcaggagggcaacgtgttctcctg ttccgtgatgcagaggccctgcacaatactacaccagaagagcctctc cctgtccctgggcaag

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 4】

配列 番号	名称	説明		配列
201	IgG4 重 鎖定常 領域- IgG4- PE		重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列- 合 成バー ジョン C	gccagcaccaagggcccttccgtgttccccctggccccttgcagcaggagc acctccgaatccacagctgccctgggctgtctggtgaaggactactttccg agcccgtagccgtgagctggaacagcggcgctctgacatccggcgctccac accttctctgccgtctgcagtcctccggcctctactccctgtcctccgtgggtg accgtgcctagctcctccctcggcaccaagacctacacctgtaacctggac cacaacccctccaacaccaaggtggacaaacgggtcgagagcaagtacg gccctccctgccctccttctcctgcccccgagtcgaaggcggagccagcg tgttctgttccctcctaagcccaaggacaccctcatgatcagccggacacc cgagtgacctgcgtgggtggatgtgagccaggaggacctgaggtcc agttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcacaacgccaagacaaagc cccggaagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtgctgacc gtgctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtcag caataagggaactgccagcagcatcgagaagaccatctccaaggctaaag gccagccccgggaacctcaggtgtacacctgcctccagccaggagga gatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctgggaagggaattctaccc ttccgacatcgccgtggagtgggagtccaacggccagcccgagaacaatt ataagaccacccctcccgtcctcgacagcgacggatccttcttctgtactcc aggctgacctgggataagtccaggtggcaggaaggcaacgtgttcagctg ctccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacaccagaagtccctgag cctgtccctgggaaag

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 5】

配列 番号	名称	説明	配列
202	IgG4 重 鎖定常 領域	重鎖定 常領域 ヌクレ オチド 配列- 合 成パー ジョン D	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgtccaggagc acctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtaaggactacttccc gaaccagtgtacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgca caccttccggctgtcttacagtctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgta gatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagagttgagtcgaata tggtcccccattgccaccatgccagcgccctccagttgcggggggaccatc agtcttctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctccggaccc ctgaggtcacgtgcgtggtgggtggacgtgagccaggaagaccccagggtc cagttcaactggtagctggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaag ccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcac cgtctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggctt ccaacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaagccaag ggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccccatcccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaggcttctacc cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggatccttctctctaca gcaggtaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctca tgctccgtgatgatgaggtctgcacaaccactacacagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
203		重鎖定 常領域 アミノ 酸配列- 合成 パー ジョン Dに よって コード される	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 6】

配列 番号	名称	説明		配列
204	機能しないヒト IgG1 重鎖定常領域	機能しない IGHG 1	重鎖定常領域ヌクレオチド配列	gcctccaccaaggggcccatcgggtcttccccctggcacccctcctccaagagc acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtaaggactacttcccc gaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttccccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtg gtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtg aatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaagtggagcccaaat cttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcgcg gggcaccgtcagttctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgat ctcccggaacctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag acctgaggtcaagtcaactggtagtgacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa gtgcaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaacctctc caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tcccggtgatgagctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgacctgtcaaa ggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctcctt cttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgca gaagagcctctccctgtctccgggtaaa
205			重鎖定常領域アミノ酸配列 (野生型配列と異なる 2 つの残基を太字で特定する)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 7】

配列 番号	名称	説明		配列
206	ヒト Cκ 定常領 域	IGKC *01	Cκ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列	cgtacgggtggccgctccctccgtgttcattcttccacattccgacgagcagct gaagtccggcaccgcttctgtctgtgcctgctgaacaattctacccccgc gaggccaaggtgcagtggaggtggacaacgccctgcagtcggcaact cccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctg tctccaccctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttc aaccggggcgagtggt
207			Cκ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
208	ヒト Cκ 定常領 域	IGKC *02	Cκ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccgccatctgatgagcagttg aaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccagagag gccaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcggttaactccag gagagtgctcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagca gcaccctgacgtgagcaagcagactacgagaacacaaagtctacgcc ggcgaagtacccatcagggcctgagctcgcccgctcacaagagcttcaa caggggagagtggt
209			Cκ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTY LSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
210	ヒト Cκ 定常領 域	IGKC *03	Cκ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccgccatctgatgagcagttg aaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccagagag gccaagtacagcggaaggtggataacgccctccaatcggttaactccca ggagagtgctcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagc agcaccctgacgtgagcaagcagactacgagaacacaaagtctacgc ctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgcccgctcacaagagcttcaa caggggagagtggt
211			Cκ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 8】

配列番号	名称	説明		配列
212	ヒト Cκ 定常領域	IGKC *04	Cκ 軽鎖 定常領域 スク レオチ ド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtctcatcttccgccatctgatgagcagtg aaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagag gccaaagtacagtggagggtgataacgccctccaatcgggtaactcccag gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagca gcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaactctacgcc tgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac aggggagagtg
213			Cκ 軽鎖 定常領域 アミ ノ酸配 列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
214	ヒト Cκ 定常領域	IGKC *05	Cκ 軽鎖 定常領域 スク レオチ ド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtctcatcttccgccatctgatgagcagtg aaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagag gccaaagtacagtggagggtgataacgccctccaatcgggtaactcccag gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagca acaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcc tgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac aggggagagtg
215			Cκ 軽鎖 定常領域 アミ ノ酸配 列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
216	ヒト Cλ 定常領域	IGCλ1 *01	Cλ 軽鎖 定常領域 スク レオチ ド配列	cccaaggccaacccacggctactgttccgccctcctctgaggagctc caagccaacaaggccactagtgtgtctgatcagtgacttctacccggga gctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagt ggagacgaccaaacctccaacagagcaacaacaagtacgcggccagc agctacctgagcctgacgcccagcagtggaagtccacagaagctacag ctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtggccct acagaatgtca
217			Cλ 軽鎖 定常領域 アミ ノ酸配 列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 9】

配列 番号	名称	説明		配列
218	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ1 *02	Cλ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列	ggtcagcccaaggccaacccactgtcactctgtcccgccctcctctgagg agctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccc gggagctgtgacagtgccctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccaaacctccaacagagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgccgagcagtggaagtcacacagaag ctacagctgccaggtcacgcatgaaggaggaccgtggagaagacagtg gccccacagaatgttca
219			Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
220	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ2 *01	Cλ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列- バー ジョン A	ggtcagcccaaggccaacccactgtcactctgtcccgccctcctctgagg agctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccc gggagctgtgacagtgccctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccaaacctccaacagagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgccgagcagtggaagtcacacagaag ctacagctgccaggtcacgcatgaaggaggaccgtggagaagacagtg gccccacagaatgttca
221			Cλ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列- バー ジョン B	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttcccccatcctccgagg aactgcaggctaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccc tggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctcctgtgaaggccgg cgtggaaaccaccacccctccaagcagtcacaacaatacgcgcctc ctctacctgtccctgaccctgagcagtggaagtcaccgggtctacagc tgccaagtgaccacgagggtccaccgtgaaaagaccgtgggtcctac cgagtgtctcc
222			Cλ 軽鎖 定常領 域ヌク レオチ ド配列- バー ジョン C	ggccagcctaagctgccccagcgtcaccctgttctcctccagcgag gagctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccgacttctatc ccggcgctgtgaccgtggcttggaaggccgactccagccctgtcaaagcc ggcgtggagaccaccacacctccaagcagtcacaacaagaatagccg cctccagctatctctcctgaccctgagcagtggaagtcaccgggtccta ctctgtcaggtgaccacgagggtccaccgtgaaaagaccgtcgccc ccaccgagtgctcc

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 0】

配列 番号	名称	説明	配列
223		Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列- バー ジョン A、Bお よびC によっ てコー ドされ る	GQPKANPTVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
224	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ2 *02 お よび IGLC2 *03	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtacttctaccc gggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccacacctccaacaagaacaacaagtacgcgg ccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacagaagct acagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtggc ccctacagaatgttca
225		Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
226	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ3 *01	cccaaggctgccccctcggtcactctgttccacctcctctgaggagcttca agccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtacttctacccgggagc cgtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtg gagaccaccacacctccaacaagaacaacaagtacgcggccagca gctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacaaaagctacagct gccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtggccctac ggaatgttca
227		Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	PKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 1】

配列 番号	名称	説明		配列
228	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ3 *02	Cλ 軽鎖 定常領 域スク レオチ ド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccc ggggccagtgcagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcg ggggtggagaccaccacacctccaacaagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacaaaagc tacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtg ccccacggaatgtca
229			Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGPVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
230	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ3 *03	Cλ 軽鎖 定常領 域スク レオチ ド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccc gggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccacacctccaacaagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacaaaagc tacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtg ccccacagaatgtca
231			Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
232	ヒト Cλ 定常領 域	IGCλ3 *04	Cλ 軽鎖 定常領 域スク レオチ ド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccc gggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccacacctccaacaagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacagaagc tacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtg ccccacagaatgtca
233			Cλ 軽鎖 定常領 域アミ ノ酸配 列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 2】

配列番号	名称	説明		配列
234	ヒト Cλ 定常領域	IGCλ6 *01	Cλ 軽鎖 定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactgggtgtgcctgatcagtgacttctaccc gggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaacacg ggagtggagaccaccacaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagc tacagctgccagggtcacgcatgaaggaggaccctggagaagacagtg ccctgcagaatgttca
235			Cλ 軽鎖 定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVKVAWKADGSPVNTGVETTTPSKQSNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPAECS
236	ヒト Cλ 定常領域	IGLC7 *01 および IGCλ7 *02	Cλ 軽鎖 定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttccacccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactgggtgtgtctcgttaagtacttctaccc gggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaagggtg ggagtggagaccaccaaacctccaaacaagaacaacaagtatgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcccagcagtggaagtcccacagaag ctacagctgccgggtcacgcatgaaggaggaccctggagaagacagtg gcccctgcagaatgctct
237			Cλ 軽鎖 定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFY PGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKT VAPAECS
238	413G05 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRH1 のアミノ酸配列		GFTFSDYY
239	413G05 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRH2 のアミノ酸配列		ISTSGSTI
240	413G05 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRH3 のアミノ酸配列		ARGITGTNFYHYGLGV

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 3】

配列 番号	名称	説明	配列
241	413G05 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRH1 のアミノ 酸配列	DYYMS
242	413G05 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRH2 のアミノ 酸配列	YISTSGSTIYYADSVKG
243	413G05 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRH3 のアミノ 酸配列	GITGTNIFYHYGLGV
244	413G05 － 重鎖 可変領 域	413G05 の V _H の アミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYY MSWIRQVPGKGLEWVSYISTSGSTIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARG ITGTNIFYHYGLGVWGQGTTVTVSS
245	413G05 － 重鎖 可変領 域	413G05 の V _H の 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTAC TACATGAGCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTACTA GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTATCACTGT GCGAGAGGTATAACTGGAATACTTCTACCA CTACGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 4】

配列 番号	名称	説明	配列
246	413G05 - 全重 鎖配列	413G05 重鎖のア ミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYY MSWIRQVPGKGLEWVSYISTSGSTIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARG ITGTNFYHYGLGVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 5】

247	413G05 - 全重 鎖配列	413G05 重鎖の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTGACTION TACATGAGCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTACTA GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTATCACTGT GCGAGAGGTATAACTGGAACTAACTTCTACCA CTACGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAG TCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTG CCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACCAGC GGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTC CTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCTGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGT CCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGT GTTCTGTGTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGC GTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGA GGAACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAAC CCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGA GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG
-----	-----------------------	--------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 6】

配列 番号	名称	説明	配列
			ACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGAGCCCCGGCAAG
248	413G05 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGINSW
249	413G05 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AAS
250	413G05 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 413G05 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQVNSFPLT
251	413G05 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRL1 のアミノ 酸配列	RASQGINSWLA
252	413G05 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AASTLQS
253	413G05 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 413G05 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQVNSFPLT
254	413G05 - 軽鎖 可変領 域	413G05 の V _L の アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGS GADFTLTISLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGG TKVEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 7】

配列 番号	名称	説明	配列
255	413G05 － 軽鎖 可変領 域	413G05 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGC AGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTATTGTCAACAGGTAAACAGTTTCCCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AAC
256	413G05 － 全軽 鎖配列	413G05 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGINSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGS GADFTLTISLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 8】

配列 番号	名称	説明	配列
257	413G05 － 全軽 鎖配列	413G05 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTATTGTCAACAGGTAAACAGTTTCCCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATC TTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGG CACCGCTTCTGTCGTGTGCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA GGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGAC AGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTC TAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCG AGTGT
258	413F09 － CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 413F09 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFSYYA
259	413F09 － CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 413F09 の CDRH2 のアミノ 酸配列	ISGGGGNT
260	413F09 － CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 413F09 の CDRH3 のアミノ 酸配列	AKDRMKQLVRAYYFDY

10

20

30

40

50

【表 6 - 7 9】

配列 番号	名称	説明	配列
261	413F09 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRH1 のアミノ 酸配列	YYAMS
262	413F09 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRH2 のアミノ 酸配列	TISGGGGNTHYADSVKG
263	413F09 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRH3 のアミノ 酸配列	DRMKQLVRAYYFDY
264	413F09 － 重鎖 可変領 域	413F09 の V _H の アミノ酸配列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYA MSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGGNTHYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAK DRMKQLVRAYYFDYWGQGT LTVSS
265	413F09 － 重鎖 可変領 域	413F09 の V _H の 核酸配列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACTAT GCCATGAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACTATATCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCC TGAGAGCCGAAGACACGGCCGTCTATTACTGT GCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGG CCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 0】

配列 番号	名称	説明	配列
266	413F09 - 全重 鎖配列	413F09 重鎖のア ミノ酸配列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYA MSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGGNTHYADSVK GRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAK DRMKQLVRAYYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 1】

267	413F09 - 全重 鎖配列	413F09 重鎖の核 酸配列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACGTTTAGCTACTAT GCCATGAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACTATATCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCC TGAGAGCCGAAGACACGGCCGTCTATTACTGT GCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGG CCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGG CCCCTCTGTGTTCCTCTGGCCCCCTCCAGCAA GTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTG ACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACCAG CGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCGTGA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAA CACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTG TCCTGCCCCCTGAAGTGTGGGCGGACCTTCCG TGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCTG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACCTCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGAC CATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAA CCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG
-----	-----------------------	--------------------	---

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 2】

配列 番号	名称	説明	配列
			GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
268	413F09 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 413F09 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QDISTY
269	413F09 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 413F09 の CDRL2 のアミノ 酸配列	GTS
270	413F09 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 413F09 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQLHTDPIT
271	413F09 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRL1 のアミノ酸配列	WASQDISTYLG
272	413F09 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRL2 のアミノ酸配列	GTSSLQS
273	413F09 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 413F09 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQLHTDPIT
274	413F09 - 軽鎖 可変領 域	413F09 の V _L の アミノ酸配列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITTCWASQDISTYLG WYQQKPGKAPKLLIYGTSLSQSGVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTR LEIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 3】

配列 番号	名称	説明	配列
275	413F09 － 軽鎖 可変領 域	413F09 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATT TAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACAATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TACTGTCAACAGCTTCATACTGACCCGATCA CCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAA AC
276	413F09 － 全軽 鎖配列	413F09 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC WASQDISTYLG WYQQKPGKAPKLLIYGTS SLQSGVPSRFSGSGSG TEFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTR LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 4】

配列 番号	名称	説明	配列
277	413F09 - 全軽 鎖配列	413F09 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATT TAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACAATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TACTGTCAACAGCTTCATACTGACCCGATCA CCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTT CCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCT ACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGG AATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCTGTC CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAG CCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGT GT
278	414B06 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用す る 414B06 の CDRH1 のアミノ 酸配列	GFTFSSYW
279	414B06 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用す る 414B06 の CDRH2 のアミノ 酸配列	IKQDGSEK
280	414B06 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用す る 414B06 の CDRH3 のアミノ 酸配列	ARVRQWSDYSDY

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 5】

配列 番号	名称	説明	配列
281	414B06 － CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRH1 のアミノ 酸配列	SYWMN
282	414B06 － CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRH2 のアミノ 酸配列	NIKQDGSEKYYVDSVKG
283	414B06 － CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRH3 のアミノ 酸配列	VRQWSDYSDY
284	414B06 － 重鎖 可変領 域	414B06 の V _H の アミノ酸配列	EVHLLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MNWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARVRQWSDYSDYWGQGPVTVSS
285	414B06 － 重鎖 可変領 域	414B06 の V _H の 核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATT GGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGT GAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTC TCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 6】

配列 番号	名称	説明	配列
286	414B06 - 全重 鎖配列	414B06 重鎖のア ミノ酸配列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MNWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARVRQWSDYSDYWGQGTPVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 7】

287	414B06 - 全重 鎖配列	414B06 重鎖の核 酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCCAGCCTGGGGGGTCCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAGCTATT GGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGT GAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTC TCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTT CCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGT ACTCCCTGTCCTCCGTCTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG ACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCTG AACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGAACCCCAGGTGTAC ACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACA AGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
-----	-----------------------	--------------------	--

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 8】

配列 番号	名称	説明	配列
			TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
288	414B06 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 414B06 の CDRL1 のアミノ 酸配列	QGISSW
289	414B06 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 414B06 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AAS
290	414B06 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 414B06 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSFPFT
291	414B06 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRL1 のアミノ 酸配列	RASQGISSWLA
292	414B06 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRL2 のアミノ 酸配列	AASSLQS
293	414B06 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 414B06 の CDRL3 のアミノ 酸配列	QQANSFPFT
294	414B06 - 軽鎖 可変領 域	414B06 の V _L の アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGT KVDIK

10

20

30

40

50

【表 6 - 8 9】

配列 番号	名称	説明	配列
295	414B06 - 軽鎖 可変領 域	414B06 の V _L の 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATT ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAA AC
296	414B06 - 全軽 鎖配列	414B06 軽鎖のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGT KVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 0】

配列 番号	名称	説明	配列
297	414B06 － 全軽 鎖配列	414B06 軽鎖の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATT ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTT CCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCTTCTGTCTGTGCTGCTGAACAACTTCT ACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGG AATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTC CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAG CCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGT GT
298	変異 1D05－ LC 変 異体 3	強調した CDRL2 における V から Y の変異を有す る 1D05 カッパ軽 鎖のアミノ酸配 列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY <u>Y</u> ASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 1】

配列 番号	名称	説明	配列
299	1D05 - 重鎖 機 能しな い IgG1 Fc	1D05 の IgG1 の 機能しないバリ アントのアミノ 酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSPTYGGWFDTWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
300	1D05 - 軽鎖 IL-2 融 合	野生型ヒト IL-2 配列に融合した 1D05 軽鎖配列 (IL-2 アミノ酸配 列は下線を付 け、変更される 領域を太字で示 す)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECAPTSSSTKKTQLQLEHLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNRWIT FCQSIISTLT
301	ヒト IL- 2	Uniprot 番号: P60568 ヒト IL-2 の全長 アミノ酸配列(シ グナル配列を差 し引く)	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLT

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 2】

配列 番号	名称	説明	配列
302	対照 1D05 イ ムノサ イトカ イン HC C 末 端融合	野生型ヒト IL2 配列に N 末端で 融合した重鎖 1D05 IgG1 バリ アント(対照)	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSGTYGGWFDTWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
303	IL-2 D5-9	IL-2 IC45 (Del 5- 9)N 末端 IL-2 配 列	APTSTQLQLELLLD
304	IL-2 D1-9	IL-2 IC46 (Del 1- 9)N 末端 IL-2 配 列	TQLQLEHLLLD
305	IL-2 D5-7	IL-2 IC64 (Del 5- 7)N 末端 IL-2 配 列	APTSKKTQLQLEHLLLD
306	IL-2 D1	IL-2 D1 N 末端 IL-2 配列	PTSSSTKKTQLQLEHLLLD
307	IL-2 D1-2	IL-2 D1-2 N 末端 IL-2 配列	TSSSTKKTQLQLEHLLLD
308	IL-2 D1-3	IL-2 D1-3 N 末端 IL-2 配列	SSSTKKTQLQLEHLLLD
309	IL-2 D1-4	IL-2 D1-4 N 末端 IL-2 配列	SSTKKTQLQLEHLLLD

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 3】

配列 番号	名称	説明	配列
310	IL-2 D1-5	IL-2 D1-5 N 末端 IL-2 配列	STKKTQLQLEHLLLD
311	IL-2 D1-6	IL-2 D1-6 N 末端 IL-2 配列	TKKTQLQLEHLLLD
312	IL-2 D1-7	IL-2 D1-7 N 末端 IL-2 配列	KKTQLQLEHLLLD
313	IL-2 D1-8	IL-2 D1-8 N 末端 IL-2 配列	KTQLQLEHLLLD
314	IL-2 D9	IL-2 D9 N 末端 IL-2 配列	APTSSSTKTQLQLEHLLLD
315	IL-2 D9-8	IL-2 D9-8 N 末端 IL-2 配列	APTSSSTTQLQLEHLLLD
316	IL-2 D9-7	IL-2 D9-7 N 末端 IL-2 配列	APTSSSTQLQLEHLLLD
317	IL-2 D9-6	IL-2 D9-6 N 末端 IL-2 配列	APTSSTQLQLEHLLLD
318	IL-2 D9-4	IL-2 D9-4 N 末端 IL-2 配列	APTTQLQLEHLLLD
319	IL-2 D9-3	IL-2 D9-3 N 末端 IL-2 配列	APTQLQLEHLLLD
320	IL-2 D9-2	IL-2 D9-2 N 末端 IL-2 配列	ATQLQLEHLLLD
321	IL-2 D2-6	IL-2 D2-6 N 末端 IL-2 配列	ATKKTQLQLEHLLLD
322	IL-2 D3-7	IL-2 D3-7 N 末端 IL-2 配列	APKKTQLQLEHLLLD
323	IL-2 D4-8	IL-2 D4-8 N 末端 IL-2 配列	APTKTQLQLEHLLLD
324	hIL-2 の C 末端 アミノ 酸配列	hIL-2 のアミノ酸 21～133	LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFCQSHISTLT

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 4】

配列 番号	名称	説明	配列
325	マウス PD-L1	Uniprot 番号: Q9EP73 (ECD を太字 で、細胞質ド メインを <u>下線</u> で強 調する)	MRIFAGHIIFTACCHLLRAFTITAPKDLYVVEYGS NVTMECRFPVERELDLLALVYWEKEDEQVI QFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGN AALQITDVKLQDAGVYCCIIISYGGADYKRITL KVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYP EAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSTRTEGMLLN VTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAE <u>LIPELPATHPPQNRTHWVLLGSILLFLIVVSTV</u> <u>LLFLRKQVRMLDVEKCGVEDTSSKNRNDTQFEE</u> <u>I</u>
326	マウス PD-L1 ECD His	his タグを有する マウス PD-L1 細 胞外ドメイン	FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLA LVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRA SLPKDQLLKGNAAALQITDVKLQDAGVYCCIIISY GADYKRITLKVNPYRKINQRISVDPATSEHELI CQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSTRTE GMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQN HTAELIPELPATHPPQNRTH <u>HHHHHH</u>
327	ヒト IL- 2R α 鎖	ヒト IL-2 受容体 アルファ鎖	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRG FRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSAT RNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQAS LPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCV QGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICT GEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTD FQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISV LLLSGLTWQRRQRKSRRTI

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 5】

配列 番号	名称	説明	配列
328	ヒト IL- 2R β 鎖	ヒト IL-2 受容体 ベータ鎖	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSC QVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFI ILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQL SSEHGGDVQKWLSSFPSSSPGGLAPEISPLEV LERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLSCTFN QGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEG VAGAPTGSSPQLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLL FSPSLLGGSPSPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVP RDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLEAG EEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLP LNTDAYLSLQELQGQDPTHV
329	ヒト IL- 2R γ 鎖	ヒト IL-2 受容体 共通ガンマ鎖	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTDLSVSTLPL PEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLYHW YKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHL YQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAP ENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYR TDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFR VRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPHWGNTSKENP FLFALEAVVISVGSMLIISLLCVYFWLERTMPRI PTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP DYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPY WAPPCYTLKPET
330	IL-7	ヒト IL-7 アミノ 酸配列	DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSN CLNNEFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQF LKMNSTGDFDLHLLKVSEGTILLNCTGQVKGR KPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLK RLLQEIKTCWNKILMGTKEH
331	IL-15	ヒト IL-15 アミ ノ酸配列	GIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPCKVTAMKCFLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 6】

配列 番号	名称	説明	配列
332	IL-21	ヒト IL-21 アミノ酸配列	QGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLP APEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERII NVSIIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYE KKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSRTHGSEDS
333	GM-CSF	ヒト GM-CSF アミノ酸配列	APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDTAA EMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLR GSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQII TFESFKENLKDPLLVPFDCWEPVQE
334	IFN α	ヒト IFN- α アミノ酸配列	CDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRISPFLCLKDRR DFRFPQEMVKGSQQLQKAHVMSVLHEMLQQIFSL FHTERSAAWNMTLLDQLHTELHQQLHLETCL LQVVGEGESAGAISSPALTLRRYFQGIRVYLKEK KYSDCAWEVVMEIMKSLFLSTNMQERLRSKD RDLGS
335	TNF α	ヒト TNF- α アミノ酸配列の細胞外部分	GPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAH VVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDN QLVVPSEGLYLIYSQVLFKQGQCPSTHVLLTHTI SRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPW YEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESG QVYFGIHAL
336	IL-12 α	ヒト IL-12 アミノ酸配列のアルファ鎖	RNLPVATPDPGMFCLHHSQNLLRAVSNMLQK ARQTLEFYPTCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACPLE LTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALC LSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLD QNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFY KTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
337	IL-12 β	ヒト IL-12 アミノ酸配列のベータ鎖	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQ YTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQ KEPKNKTFRLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLT FSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKE YEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLK YENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEV SWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKD RVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSE WASVPCS

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 7】

配列 番号	名称	説明		配列
338	CXCL9	ヒト CXCL-9 ア ミノ酸配列		TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSP SCEKIEIATLKNGVQTCLNPDSADVKELIKKE KQVSQKKKQKNGKKKHQKKKVLKVRKSQRSRQ KKTT
339	CXCL1 0	ヒト CXCL-10 ア ミノ酸配列		VPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFC PRVEIATMKKKGEKRCLNPESKAIKNLLKAVSK ERSKRSP
340	ヒト WT IgG1 定 常領域	IGHG 1*01 およ び IGHG 1*02 およ び IGHG 1*05 (IgG1)	WT ヒト IgG1 ア ミノ酸 配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 8】

配列 番号	名称	説明	配列
341		WT ヒト IgG1 核 酸配列	GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAA CAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCTGTGACCGTGCCTGGAATC TGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC TGTCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTC TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCA CACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCTGAACTGCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACC CCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGT ACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCC ACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC CCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC CAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACC ACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGT CCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCA AGTGATGA

10

20

30

40

50

【表 6 - 9 9】

配列 番号	名称	説明	配列
342	変異 1D05 - HC 変 異体 2	IgG1 の機能しな い(LAGA)定常領 域で強調した生 殖細胞系列への フレームワーク 領域における V から A および F から S の復帰変 異を有する 1D05 重鎖のアミノ酸 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DMKGSGTYGGWFDTWGQGTLTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK

10

20

30

40

50

【 0 4 0 4 】

1 . 2 1 . 1 . 1 2 .

【 0 4 0 5 】

【表 7 - 1】

表 S2. 配列番号 343～538

配列 番号	名称	説明	配列
343	416E01 - CDRH1 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRH1 の アミノ酸配列	GFTFSNYA
344	416E01 - CDRH2 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRH2 の アミノ酸配列	ISFSGGTT
345	416E01 - CDRH3 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRH3 の アミノ酸配列	AKDEAPAGATFFDS
346	416E01 - CDRH1 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRH1 の アミノ酸配列	NYAMS
347	416E01 - CDRH2 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRH2 の アミノ酸配列	AISFSGGTTYADSVKG
348	416E01 - CDRH3 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRH3 の アミノ酸配列	DEAPAGATFFDS
349	416E01 - 重鎖可変 領域	416E01 の V _H のアミ ノ酸配列(生殖細胞 系列からの変異を太 文字で示す)	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YAMSWVRQTPGKGLEWVSAISFSGGTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRADD TAVYYCAK DEAPAGATFFDS WGQGT LVT VSS
350	416E01 - 重鎖可変 領域	416E01 の V _H の核酸 配列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTA GCAACTATGCCATGAGTTGGGTCCGCCAG ACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGCTATTAGTTTTAGTGGTGGTACTACATA CTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGC CGATGACACGGCCGTATATTACTGTGCGA AAGATGAGGCACCAGCTGGCGCAACCTTC TTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGT CACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

配列 番号	名称	説明	配列
351	416E01 - 全重鎖配 列	416E01 重鎖のアミ ノ酸配列	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YAMSWVRQTPGKGLEWVSAISFSGGTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRADDT AVYYCAKDEAPAGATFFDSWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSFGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

配列 番号	名称	説明	配列
352	416E01 - 全重鎖配 列	416E01 重鎖の核酸 配列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTA GCAACTATGCCATGAGTTGGGTCCGCCAG ACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGCTATTAGTTTTAGTGGTGGTACTACATA CTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGC CGATGACACGGCCGTATATTACTGTGCGA AAGATGAGGCACCAGCTGGCGCAACCTTC TTTGA CTCTGGGGCCAGGGAACGCTGGT CACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCC CTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGACGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTG GGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGA GCCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCG CTCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTG CCGTCTGACGTCTCCTCCGGCCTCTACTCCC TGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACCCTCCAACACCAAGGT GGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCTCCTAAGCCCAAGGACACCCTCATGAT CAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGAGCCAGGAGGACCCTGAG GTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACAAAGCCCC GGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGG GTGGTCAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTCAGCAATAAGGGACTGCCCAGC AGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAA AGGCCAGCCCCGGGAACCTCAGGTGTACA CCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAG AACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTC GACAGCGACGGATCCTTCTTTCTGTACTCC AGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAA G
353	416E01 - CDRL1 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRL1 の アミノ酸配列	QGIRRW

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

配列 番号	名称	説明	配列
354	416E01 - CDRL2 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRL2 の アミノ酸配列	GAS
355	416E01 - CDRL3 (IMGT)	IMGT を使用する 416E01 の CDRL3 の アミノ酸配列	QQANSFPIT
356	416E01 - CDRL1 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRL1 の アミノ酸配列	RASQGIRRWLA
357	416E01 - CDRL2 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRL2 の アミノ酸配列	GASSLQS
358	416E01 - CDRL3 (Kabat)	Kabat を使用する 416E01 の CDRL3 の アミノ酸配列	QQANSFPIT
359	416E01 - 軽鎖可変 領域	416E01 の V _L のアミ ノ酸配列(生殖細胞 系列からの変異を太 文字で示す)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRRWLA WYQQKPGKAPKLLISGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQANS FPITFGQGTRLEIK
360	416E01 - 軽鎖可変 領域	416E01 の V _L の核酸 配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTA GGAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTC TGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCATCATTACCAGTCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGGCTAACAGTTTCCCGATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC
361	416E01 - 全軽鎖配 列	416E01 軽鎖のアミ ノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIRRWLA WYQQKPGKAPKLLISGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQANS FPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

配列 番号	名称	説明	配列
362	416E01 - 全軽鎖配 列	416E01 軽鎖の核酸 配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTA GGAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTC TGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCATCATTACCAGTCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGGCTAACAGTTTCCCAGTACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC GTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCT TCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCC GGCACCGCTTCTGTCTGTGCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAG GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTC CTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAA GTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGT GACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
363	STIM001 - CDRH1	IMGT を使用する STIM001 の CDRH1 のアミノ酸配列	GYTFSTFG
364	STIM001 - CDRH2	IMGT を使用する STIM001 の CDRH2 のアミノ酸配列	ISAYNGDT
365	STIM001 - CDRH3	IMGT を使用する STIM001 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARSSGHYYYYGMDV
366	STIM001 - 重鎖可 変領域	STIM001 の V _H のア ミノ酸配列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFS TFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGDTN YAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSSGHYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
367	STIM001 - 重鎖可 変領域	STIM001 の V _H の核 酸配列	CAGGTTCAAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTT CCACCTTTGGTATCACCTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTGACACAA ACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTC ATCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAT CTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCG AGGAGCAGTGGCCACTACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTCA

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

配列 番号	名称	説明	配列
368	STIM001 － 全重鎖 配列	STIM001 重鎖のアミ ノ酸配列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFS TFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGDTN YAQNLOGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSSGHYYYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

配列 番号	名称	説明	配列
369	STIM001 - 全重鎖 配列	STIM001 重鎖の核酸 配列	CAGGTTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTT CCACCTTTGGTATCACCTGGGTGCGACAG GCCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTGACACAA ACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTC ATCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAT CTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCG AGGAGCAGTGGCCACTACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCT GGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGACACACCTTCCC TGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTC CCTGTCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAG CTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAG GTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTG CGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCC TGCCCCTGAAGTGTGGGCGGACCTTCCGT GTTCCCTGTTCCCCCAAGGCCAAGGACA CCCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGA GGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACG TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCT CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC CCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCC CAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA CCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC CAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACCCC CCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGT CCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGA GCCCCGCAAGTGATGA
370	STIM001 - CDRL1	IMGT を使用する STIM001 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSLHSNEYNY

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

配列番号	名称	説明	配列
371	STIM001 - CDRL2	IMGT を使用する STIM001 の CDRL2 のアミノ酸配列	LGS
372	STIM001 - CDRL3	IMGT を使用する STIM001 の CDRL3 のアミノ酸配列	MQSLQTPLT
373	STIM001 - 軽鎖可変領域	STIM001 の V _L のアミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHS NEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGSNRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYC MQSLQTPLTFGGGGTKVEIK
374	STIM001 - 軽鎖可変領域	STIM001 の V _L の核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTAATGAATACAACCTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTTTTGGGTTCTAATCGG GCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGAATTTATTACTGCATGCAATCTCTACAA ACTCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAA
375	STIM001 - 全軽鎖配列	STIM001 軽鎖のアミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHS NEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGSNRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYC MQSLQTPLTFGGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
376	STIM001 - 全軽鎖配列	STIM001 軽鎖の核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTAATGAATACAACCTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTTTTGGGTTCTAATCGG GCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGAATTTATTACTGCATGCAATCTCTACAA ACTCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAA Acgtacggtggcgcgtccctccgtgtt catcttccaccttccgacgagcagctgaagtcggcaccgcttctgt cgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgagccaaggtgcagt ggaaggtggacaacgccctgcagtcggcaactcccaggaatccgt gaccgagcaggactccaaggacagcactactccctgtcctccacc ctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgaaccaccaggcctgtctagccccgtgaccaagtcttc aaccggggcgagtgt

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

配列 番号	名称	説明	配列
377	STIM002 - CDRH1	IMGT を使用する STIM002 の CDRH1 のアミノ酸配列	GYTFTSYG
378	STIM002 - CDRH2	IMGT を使用する STIM002 の CDRH2 のアミノ酸配列	ISAYNGNT
379	STIM002 - CDRH3	IMGT を使用する STIM002 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
380	STIM002 - 重鎖可 変領域	STIM002 の V _H のア ミノ酸配列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGYTFT SYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGT TVTVSS
381	STIM002 - 重鎖可 変領域	STIM002 の V _H の核 酸配列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA CCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAG GCCCCGAGACAAGGACTAGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACC CTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
382	STIM002 - 全重鎖 配列	STIM002 重鎖のアミ ノ酸配列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGYTFT SYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

配列 番号	名称	説明	配列
383	STIM002 - 全重鎖 配列	STIM002 重鎖の核酸 配列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA CCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACC CTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCT CTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTGGC GGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTC CTGGAACCTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCT CCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCTGTA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA ACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTGTCTCTGCCCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCA AGCCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGGA TGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGG AACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCT GACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTCTCTGTCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATG A

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

配列 番号	名称	説明	配列
384	STIM002 - CDRL1	IMGT を使用する STIM002 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSLHSDGYNY
385	STIM002 - CDRL2	IMGT を使用する STIM002 の CDRL2 のアミノ酸配列	LGS
386	STIM002 - CDRL3	IMGT を使用する STIM002 の CDRL3 のアミノ酸配列	MQALQTPLS
387	STIM002 - 軽鎖可 変領域	STIM002 の V _L のア ミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQSL LHSDGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGST RASGFPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYC MQALQTPLSFGQG TKLEIK
388	STIM002 - 軽鎖可 変領域	STIM002 の V _L の核 酸配列	GATATTGTGATGACT CAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCT AGTCAGAGCCTCCT GCATAGTGATGGATA CAACTGTTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCC CAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATT TTGGGTCTACTCGG GCCTCCGGGTTCCTG ACAGGTTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCAC AGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGG AGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGC ATGCAAGCTCTACA AACTCCGTGCAGTTT TGCCAGGGGACCA AGCTGGAGATCAAA
389	STIM002 - 全軽鎖 配列	STIM002 軽鎖のア ミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQSL LHSDGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGST RASGFPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYC MQALQTPLSFGQG TKLEIK RTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDS KDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

配列 番号	名称	説明	配列
390	STIM002 - 全軽鎖 配列	STIM002 軽鎖の核酸 配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTGATGGATACTGTTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGG GCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCA AGCTGGAGATCAAAcgtacgtggccgctccctcgtg ttcatctcccacctccgacgagcagctgaagtcggcaccgcttct gtcgtgtgcctgctgaacaactctacccccgcgagccaaggtgca gtggaaggtggacaacccctgcagtcggcaactcccaggaatcc gtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactcctgtctccac cctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagtctt caaccggggcgagtg
391	STIM002 -B - CDRH1	IMGT を使用する STIM002-B の CDRH1 のアミノ酸 配列	GYTFTSYG
392	STIM002 -B - CDRH2	IMGT を使用する STIM002-B の CDRH2 のアミノ酸 配列	ISAYNGNT
393	STIM002 -B - CDRH3	IMGT を使用する STIM002-B の CDRH3 のアミノ酸 配列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
394	STIM002 -B - 重 鎖可変領 域	STIM002-B の V _H の アミノ酸配列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGYTFT SYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGT TVTVSS
395	STIM002 -B - 重 鎖可変領 域	STIM002-B の V _H の 核酸配列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA CCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAG GCCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACC CTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

配列 番号	名称	説明	配列
396	STIM002 -B - 全 重鎖配列	STIM002-B 重鎖のア ミノ酸配列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

配列 番号	名称	説明	配列
397	STIM002 -B - 全 重鎖配列	STIM002-B 重鎖の核 酸配列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA CCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAG GCCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACC CTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCC CTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAA CTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCC TGTACTCCCTGTCTCCGTCTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCC CCTTGTCCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTCTCTGTCCCCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCC CGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT ACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTA CCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGG CTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGAGCCCCGGAAGTGATGA

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 5】

配列 番号	名称	説明	配列
398	STIM002 -B - CDRL1	IMGT を使用する STIM002-B の CDRL1 のアミノ酸 配列	QSLHSDGYNC
399	STIM002 -B - CDRL2	IMGT を使用する STIM002-B の CDRL2 のアミノ酸 配列	LGS
400	STIM002 -B - CDRL3	IMGT を使用する STIM002-B の CDRL3 のアミノ酸 配列	MQALQTPCS
401	STIM002 -B - 軽 鎖可変領 域	STIM002-B の V _L の アミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHS DGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASG FPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPCSFGQGTKLEIK
402	STIM002 -B - 軽 鎖可変領 域	STIM002-B の V _L の 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTGATGGATACTGTTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTACTCGG GCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCACTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCA AGCTGGAGATCAAA
403	STIM002 -B - 全 軽鎖配列	STIM002-B 軽鎖のア ミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHS DGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASG FPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPCSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 6】

配列 番号	名称	説明	配列
404	STIM002 -B- 全 軽鎖配列	STIM002-B 軽鎖の核 酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTGATGGATACAACCTGTTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGTCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGG GCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCA AGCTGGAGATCAAACgtacgggtggcgcctccctcgtg ttcatcttcccaccttcgacgagcagctgaagtccggcaccgcttct gtcgtgtgcctgctgaacaactctacccccgcgaggccaaggtgca gtggaaggtggacaacgccctgcagtcggcaactcccaggaatcc gtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactcctgtcctccac cctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagccccgtgaccaagtctt caaccggggcgagtgt
405	STIM003 (KY1044) - CDRH1	IMGT を使用する STIM003 の CDRH1 のアミノ酸配列	GVTFFDDYG
406	STIM003 (KY1044) - CDRH2	IMGT を使用する STIM003 の CDRH2 のアミノ酸配列	INWNGGDT
407	STIM003 (KY1044) - CDRH3	IMGT を使用する STIM003 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARDFYGSYSYHVPFDY
408	STIM003 (KY1044) - 重鎖可 変領域	STIM003 の V _H のア ミノ酸配列	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCVASGVTFD DYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGDT DYSDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCARDIFYGSYSYHVPFDYWGQGI LTVSS
409	STIM003 - 重鎖可 変領域	STIM003 の V _H の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG TGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTG ATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAA GCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAG ATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC CCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAG CCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCG AGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTAT CACGTTCTTTTGACTIONTGGGGCCAGGG AATCCTGGTCACCGTCTCTCA

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 7】

配列 番号	名称	説明	配列
410	STIM003 (KY1044) - 全重鎖 配列	STIM003 重鎖のアミ ノ酸配列	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCVASGVTFD DYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGDT DYSDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCARDFYGSGSYHVPFDYWGQGI LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

10

20

30

40

50

【表 7 - 18】

配列 番号	名称	説明	配列
411	STIM003 - 全重鎖 配列	STIM003 重鎖の核酸 配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG TGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTG ATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAA GCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAG ATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC CCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAG CCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCG AGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTAT CACGTTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCC TTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAG CCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAAC TCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACAC CTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCTCCTCCGTGACCGTGCC TTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCC CTTGTCTGCCCCCTGAAGTGTGGGCGGAC CTTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAAGCCA AGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCC GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT ACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTA CCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCTGAGAACAACATAAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGG CTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
412	STIM003 (KY1044) - CDRL1	IMGT を使用する STIM003 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSVRSY

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 9】

配列 番号	名称	説明	配列
413	STIM003 (KY1044) - CDRL2	IMGT を使用する STIM003 の CDRL2 のアミノ酸配列	GAS
414	STIM003 (KY1044) - CDRL3	IMGT を使用する STIM003 の CDRL3 のアミノ酸配列	HQYDMSPF
415	STIM003 (KY1044) - 軽鎖可 変領域	STIM003 の V _L のア ミノ酸配列	EIVLTQSPGTL _{SL} SPGERATL _{SCR} ASQSVSR YLA _{WY} Q _Q K _R G _Q AP _{RL} LIYGASSRATGIPDR FSGDGS _{GT} DF _{TL} SLRLEPEDFAVYYCHQYD MSPFTFGPGTKVDIK
416	STIM003 - 軽鎖可 変領域	STIM003 の V _L の核 酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCA _{GT} GGCGATGGGTC TGGGACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCACCAGTATGATATGTCACCATT CTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATAT CAAA
417	STIM003 (KY1044) - 全軽鎖 配列	STIM003 軽鎖のアミ ノ酸配列	EIVLTQSPGTL _{SL} SPGERATL _{SCR} ASQSVSR YLA _{WY} Q _Q K _R G _Q AP _{RL} LIYGASSRATGIPDR FSGDGS _{GT} DF _{TL} SLRLEPEDFAVYYCHQYD MSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASV _V CL _{NN} FYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL _{SKA} DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
418	STIM003 - 全軽鎖 配列	STIM003 軽鎖の核 酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCA _{GT} GGCGATGGGTC TGGGACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCACCAGTATGATATGTCACCATT CTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATAT CAAACgtacggtggcgcctccctcggtgcatctccacctcc gacgagcagctgaagtccggcaccgctctgtcgtgtgcctgctgaa caactctacccccgcgagccaaggtgagtggaagtggaac gccctgcagtcggaactccaggaatccgtgaccgagcaggact ccaaggacagcacctactccctgtcctccacctgacccgtccaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtaccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagtcttcaaccggggcgagtg t

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 0】

配列 番号	名称	説明	配列
419	STIM004 - CDRH1	IMGT を使用する STIM004 の CDRH1 のアミノ酸配列	GLTFDDYG
420	STIM004 - CDRH2	IMGT を使用する STIM004 の CDRH2 のアミノ酸配列	INWNGDNT
421	STIM004 - CDRH3	IMGT を使用する STIM004 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARDYYGSGSYYNVPFDY
422	STIM004 - 重鎖可 変領域	STIM004 の V _H のア ミノ酸配列	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGLTFD DYGMSWVRQVPGKGLEWVSGINWNGDNT DYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQG TLVTVSS
423	STIM004 - 重鎖可 変領域	STIM004 の V _H の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG TGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTG ATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAA GTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGATAACACAG ATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTC CCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAG CCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCG AGGGATTACTATGGTTCCGGGAGTTATTA TAACGTTCTTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCCTCA
424	STIM004 - 全重鎖 配列	STIM004 重鎖のアミ ノ酸配列	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGLTFD DYGMSWVRQVPGKGLEWVSGINWNGDNT DYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 1】

配列 番号	名称	説明	配列
425	STIM004 - 全重鎖 配列	STIM004 重鎖の核酸 配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG TGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTG ATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAA GTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGATAACACAG ATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC CCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAG CCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCG AGGGATTACTATGGTTCGGGGAGTTATTA TAACGTTCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCC CTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAA CTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCCTCCGGCC TGTACTCCCTGTCCTCCGTCTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCC CCTTGTCTCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCC CGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT ACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTA CCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGG CTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGAGCCCCGCAAGTGATGA
426	STIM004 - CDRL1	IMGT を使用する STIM004 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSVSSSY

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 2】

配列 番号	名称	説明	配列
427	STIM004 - CDRL2	IMGT を使用する STIM004 の CDRL2 のアミノ酸配列	GAS
428	STIM004 - CDRL3	IMGT を使用する STIM004 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQYGSSPF
429	STIM004 - 訂正軽 鎖可変領 域	STIM004 の訂正 V _L のアミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFFGPGTKVDIK
430	STIM004 - 訂正軽 鎖可変領 域	STIM004 の訂正 V _L の核酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTC TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTC TTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAA A
431	STIM004 - 軽鎖可 変領域	STIM004 の V _L の核 酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTC TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTC ACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAA
432	STIM004 - 全訂正 軽鎖配列	STIM004 軽鎖のアミ ノ酸配列	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 3】

配列番号	名称	説明	配列
433	STIM004 - 全訂正 軽鎖配列	訂正 STIM004 軽鎖 の核酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTG GGT TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATT TTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAA Acgtacggtggccgctccctccgtgtcatcttccacctccgacga gcagctgaagtcggcaccgcttctgtcgtgtcctgctgaacaact ctacccccgcgagccaaggtgcagtgaaggtggacaacgcct gcagtcggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactcca ggacagcacctactccctgtcctccacctgacctgtccaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctggaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagtcttcaaccggggcgaggtgt
434	STIM004 - 全軽鎖 配列	STIM004 軽鎖の核酸 配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTG GGT TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATT ACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAAcgtacggtggccgctccctccgtgtcatcttccacctccga cgagcagctgaagtcggcaccgcttctgtcgtgtcctgctgaaca acttctacccccgcgagccaaggtgcagtgaaggtggacaacgc cctgcagtcggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactcc aaggacagcacctactccctgtcctccacctgacctgtccaaggc cgactacgagaagcacaaggtgtacgcctggaagtgacccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagtcttcaaccggggcgaggtgt
435	STIM005 - CDRH1	IMGT を使用する STIM005 の CDRH1 のアミノ酸配列	GYTFNSYG
436	STIM005 - CDRH2	IMGT を使用する STIM005 の CDRH2 のアミノ酸配列	ISVHNGNT
437	STIM005 - CDRH3	IMGT を使用する STIM005 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARAGYDILTDFSDAFDI
438	STIM005 - 重鎖可 変領域	STIM005 の V _H のア ミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFN SYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTN CAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTD DTAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTM VTVSS

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 4】

配列 番号	名称	説明	配列
439	STIM005 - 重鎖可 変領域	STIM005 の V _H の核 酸配列	CAGGTTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA ATAGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAA ACTGTGCACAGAAAGCTCCAGGGTAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAA CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTT TCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGG ACAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	STIM005 - 全重鎖 配列	STIM005 重鎖のアミ ノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFN SYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTN CAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTD DTAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 5】

配列 番号	名称	説明	配列
441	STIM005 - 全重鎖 配列	STIM005 重鎖の核酸 配列	CAGGTTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA ATAGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAA ACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAA CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTT TCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGG ACAATGGTCACCGTCTCTTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCT CTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGC GGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTC CTGGAACCTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCT CCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCTGTGA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA ACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCCTGCCCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGG ACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGG AACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCT GACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCCCGCAAGTGATG A

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 6】

配列 番号	名称	説明	配列
442	STIM005 - CDRL1	IMGT を使用する STIM005 の CDRL1 のアミノ酸配列	QNINNF
443	STIM005 - CDRL2	IMGT を使用する STIM005 の CDRL2 のアミノ酸配列	AAS
444	STIM005 - CDRL3	IMGT を使用する STIM005 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQSYGIPW
445	STIM005 - 軽鎖可 変領域	STIM005 の V _L のア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNINNF LNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQRGIPSTFS GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYICQQSYGIP WVGQGTKVEIK
446	STIM005 - 軽鎖可 変領域	STIM005 の V _L の核 酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTA ATAACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAA GAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATAC CATCAACGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGT CAACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
447	STIM005 - 全軽鎖 配列	STIM005 軽鎖のアミ ノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNINNF LNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQRGIPSTFS GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYICQQSYGIP WVGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
448	STIM005 - 全軽鎖 配列	STIM005 軽鎖の核酸 配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTA ATAACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAA GAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATAC CATCAACGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGT CAACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAcgtagc gtggccgctccctcgtgttcatttccaccctccgacgagcagctg aagtcgagcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaggtgagtggaagggtgacaacgcccgtgagctcc ggcaactcccaggaatccgtgaccgagcagactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggcgctgtcta gccccgtgaccaagctttcaaccggggcgaggtgt

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 7】

配列 番号	名称	説明	配列
449	STIM006 - CDRH1	IMGT を使用する STIM006 の CDRH1 のアミノ酸配列	GFTFSDYF
450	STIM006 - CDRH2	IMGT を使用する STIM006 の CDRH2 のアミノ酸配列	ISSSGSTI
451	STIM006 - CDRH3	IMGT を使用する STIM006 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARDHYDGSGIYPLYYYYGLDV
452	STIM006 - 重鎖可 変領域	STIM006 の V _H のア ミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD YFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGSTIYYADS VRGRFTISRDN AKYSLYLQMNLSRSED TAV YYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGT TVTVSS
453	STIM006 - 重鎖可 変領域	STIM006 の V _H の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCA GTGACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAG CGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTC ATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATA CTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCA CCATCTCCAGGGACAACGCCAAGTACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATC CGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGA GAGATCACTACGATGGTTCGGGGATTTAT CCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTC TGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
454	STIM006 - 全重鎖 配列	STIM006 重鎖のアミ ノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD YFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGSTIYYADS VRGRFTISRDN AKYSLYLQMNLSRSED TAV YYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 8】

配列 番号	名称	説明	配列
455	STIM006 - 全重鎖 配列	STIM006 重鎖の核酸 配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTGACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAG GCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTC ATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATA CTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCA CCATCTCCAGGGACAACGCCAAGTACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATC CGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGA GAGATCACTACGATGGTTCGGGGATTTAT CCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTC TGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGT TCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCT CTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACCA GCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGC AGTCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCG TCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAA GGTGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCC ACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCTGAAC TGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC TCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAG TGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAG AGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC CCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCCCGGGAACCCAGGTGTACAC ACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCA AGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTG AAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAA CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG ACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCA AGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGCAAGT GATGA

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 9】

配列 番号	名称	説明	配列
456	STIM006 - CDRL1	IMGT を使用する STIM006 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSLHNSNGYNY
457	STIM006 - CDRL2	IMGT を使用する STIM006 の CDRL2 のアミノ酸配列	LGS
458	STIM006 - CDRL3	IMGT を使用する STIM006 の CDRL3 のアミノ酸配列	MQALQTPRS
459	STIM006 - 軽鎖可 変領域	STIM006 の V _L のア ミノ酸配列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNS GYNLYDYLLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QALQTPRSFGQGTTLEIK
460	STIM006 - 軽鎖可 変領域	STIM006 の V _L の核 酸配列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTA CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCAT CTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCA TAGTAATGGATACAACATTTGGATTATTA CCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCT CCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGT GGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGG TTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTC CTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTG GAGATCAAA
461	STIM006 - 全軽鎖 配列	STIM006 軽鎖のアミ ノ酸配列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNS GYNLYDYLLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QALQTPRSFGQGTTLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNR GEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 0】

配列 番号	名称	説明	配列
462	STIM006 - 全軽鎖 配列	STIM006 軽鎖の核酸 配列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTA CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCAT CTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCA TAGTAATGGATACAACCTATTTGGATTATTA CCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCT CCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGT GGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGG TTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTC CTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTG GAGATCAAACgtacggtggccgctccctcgtgtcatctcc cacctccgacgacgagctgaagtcggcaccgcttctgtcgtgtgc ctgctgaacaacttctacccccgcaggccaagggtgagtggaagg tgacaacgccctgcagtcggcaactcccaggaatccgtgaccga gcaggactccaaggacagcacctactcctgtctccaccctgacc gtccaaggccgactacgagaagcacaagggtacgcctgcgaagt gaccaccaggcctgtctagccccgtgaccaagtcttcaaccggg gcgagtgt
463	STIM007 - CDRH1	IMGT を使用する STIM007 の CDRH1 のアミノ酸配列	GFSLSTTGVG
464	STIM007 - CDRH2	IMGT を使用する STIM007 の CDRH2 のアミノ酸配列	IYWDDDK
465	STIM007 - CDRH3	IMGT を使用する STIM007 の CDRH3 のアミノ酸配列	THGYGSASYHYGMDV
466	STIM007 - 重鎖可 変領域	STIM007 の V _H のア ミノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTT GVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRY SPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVD ATYFCTHGYGSASYHYGMDVWGQGTTVT VSS
467	STIM007 - 重鎖可 変領域	STIM007 の V _H の核 酸配列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTAC GCTGGTGAAACCCACACAGACCTCACGC TGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA GCACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATC CGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG GCTTGAGTCATTTATTGGGATGATGATAA GCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGAC TCACCATACCAAGGACACCTCCAAAAAC CAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGA CCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTAC ACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACC ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 1】

配列 番号	名称	説明	配列
468	STIM007 － 全重鎖 配列	STIM007 重鎖のアミ ノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTT GVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRY SPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMNMDPVD ATYFCTHGYGSASYHYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 2】

配列 番号	名称	説明	配列
469	STIM007 - 全重鎖 配列	STIM007 重鎖の核酸 配列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTAC GCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGC TGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA GCACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATC CGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG GCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAA GCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGAC TCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAAC CAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGA CCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTAC ACACGGATATGGTTTCGGCGAGTTATTACC ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCT CTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTGGC GGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCT CTGGAACCTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCT CCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCGTGA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA ACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCTGCCCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTTCCGTGTTCTGTCCCCCCAA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGA TGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGG AACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCT GACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATG A

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 3】

配列 番号	名称	説明	配列
470	STIM007 - CDRL1	IMGT を使用する STIM007 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSVTNY
471	STIM007 - CDRL2	IMGT を使用する STIM007 の CDRL2 のアミノ酸配列	DAS
472	STIM007 - CDRL3	IMGT を使用する STIM007 の CDRL3 のアミノ酸配列	QHRSNWPLT
473	STIM007 - 軽鎖可 変領域	STIM007 の V _L のア ミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNY LAWHQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNW PLTFGGGKVEIK
474	STIM007 - 軽鎖可 変領域	STIM007 の V _L の核 酸配列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT ACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT AGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTG TCAGCACCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA C
475	STIM007 - 全軽鎖 配列	STIM007 軽鎖のアミ ノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNY LAWHQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNW PLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
476	STIM007 - 全軽鎖 配列	STIM007 軽鎖の核酸 配列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT ACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT AGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTG TCAGCACCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA Ccgtaggtggccgtccctccgtgttcatttccacctccgacga gcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgctgctgaacaact ctacccccgcgaggccaaggtgcagtgaaggtgacaacgcct gcagtcgagcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaa ggacagcacctactccctgtcctccaccctgacctgtccaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagtcttcaaccgggagtgatgt

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 4】

配列 番号	名称	説明	配列
477	STIM008 - CDRH1	IMGT を使用する STIM008 の CDRH1 のアミノ酸配列	GFSLSTSGVG
478	STIM008 - CDRH2	IMGT を使用する STIM008 の CDRH2 のアミノ酸配列	IYWDDDK
479	STIM008 - CDRH3	IMGT を使用する STIM008 の CDRH3 のアミノ酸配列	THGYGSASYHYGMDV
480	STIM008 - 重鎖可 変領域	STIM008 の V _H のア ミノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTS GVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRY SPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYFCTHGYGSASYHYGMDVWGQGT TVTVSS
481	STIM008 - 重鎖可 変領域	STIM008 の V _H の核 酸配列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTAC GCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGC TGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTCACTCA GCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATC CGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG GCTTGCAATCATTTATTGGGATGATGATAA GCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGC TCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAAC CAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGA CCCTGTGGACACAGCCACATATTCTGTAC ACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACC ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA
482	STIM008 - 全重鎖 配列	STIM008 重鎖のアミ ノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTS GVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRY SPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYFCTHGYGSASYHYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 5】

配列 番号	名称	説明	配列
483	STIM008 - 全重鎖 配列	STIM008 重鎖の核酸 配列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTAC GCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGC TGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA GCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATC CGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG GCTTGCAATCATTTATTGGGATGATGATAA GCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGC TCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAAC CAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGA CCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTAC ACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACC ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCCTGTGTTCCTCTGGCCCC TTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAG CCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAAAC TCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGACACAC CTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCTCCGTCTGACCGTGCC TTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GTCTTGGCGACAAGACCCACACCTGTCCCC CTTGTCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGAC CTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCA AGGACACCCTGATGATCTCCCGACCCCC GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT ACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTA CCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGG CTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
484	STIM008 - CDRL1	IMGT を使用する STIM008 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSVTNY

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 6】

配列 番号	名称	説明	配列
485	STIM008 - CDRL2	IMGT を使用する STIM008 の CDRL2 のアミノ酸配列	DAS
486	STIM008 - CDRL3	IMGT を使用する STIM008 の CDRL3 のアミノ酸配列	QQRSNWPLT
487	STIM008 - 軽鎖可 変領域	STIM008 の V _L のア ミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNY LAWHQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFS GSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNW PLTFGGGTKEIK
488	STIM008 - 軽鎖可 変領域	STIM008 の V _L の核 酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT ACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCC CAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT AGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTG TCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
489	STIM008 - 全軽鎖 配列	STIM008 軽鎖のアミ ノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNY LAWHQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFS GSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNW PLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
490	STIM008 - 全軽鎖 配列	STIM008 軽鎖の核酸 配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT ACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCC CAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT AGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTG TCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAc gtacggtggccgctccctcgtgtcatcttccacctccgacgagc agctgaagtccggcaccgctctgtcgtgtgctgctgaacaactteta ccccgcgaggccaaggtgcagtgaaggtggacaacccctgca gtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaagga cagcacctactccctgtctccacctgacctgtccaaggccgacta cgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggcct gtctagccccgtgaccaagtttcaaccgggagtggt
491	STIM009 - CDRH1	IMGT を使用する STIM009 の CDRH1 のアミノ酸配列	GFTFSDYY

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 7】

配列 番号	名称	説明	配列
492	STIM009 -CDRH2	IMGT を使用する STIM009 の CDRH2 のアミノ酸配列	ISSSGSTI
493	STIM009 - CDRH3	IMGT を使用する STIM009 の CDRH3 のアミノ酸配列	ARDFYDILTDSFYFYGVVDV
494	STIM009 - 重鎖可 変領域	STIM009 の V _H のア ミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD YYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQINSLRAEDTAV YYCARDFYDILTDSFYFYGVVDVWGQGTTV TVSS
495	STIM009 - 重鎖可 変領域	STIM009 の V _H の核 酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCA GTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCTC ACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGATTTTTACGATATTTTGACTGATAGT CCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A
496	STIM009 - 全重鎖 配列	STIM009 重鎖のアミ ノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD YYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQINSLRAEDTAV YYCARDFYDILTDSFYFYGVVDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 8】

配列 番号	名称	説明	配列
497	STIM009 - 全重鎖 配列	STIM009 重鎖の核酸 配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTC ATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGT ACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGATTTTACGATATTTGACTGATAGT CCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCCAGCACCAAGGGCCCTCTGTGTTCC CTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTG AAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGT GTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACCAGCG GAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCCG TGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAG CCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACA CCTGTCCCCCTGTCTGCCCCCTGAACTGC TGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGA GGAACAGTACAACCTCCACCTACCGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCA TCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAACCCAGGTGTACACACT GCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACT CCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGC TGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAA GTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGAT GA

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 9】

配列 番号	名称	説明	配列
498	STIM009 - CDRL1	IMGT を使用する STIM009 の CDRL1 のアミノ酸配列	QSLHNSNGYNY
499	STIM009 - CDRL2	IMGT を使用する STIM009 の CDRL2 のアミノ酸配列	LGS
500	STIM009 - CDRL3	IMGT を使用する STIM009 の CDRL3 のアミノ酸配列	MQALQTPRT
501	STIM009 - 軽鎖可 変領域	STIM009 の V _L のア ミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQG GTKVEIK
502	STIM009 - 軽鎖可 変領域	STIM009 の V _L の核 酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATAGTAATGGATACAACCTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGG GCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCTCGGACGTTCCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA
503	STIM009 - 全軽鎖 配列	STIM009 軽鎖のアミ ノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQG GTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 0】

配列 番号	名称	説明	配列
504	STIM009 - 全軽鎖 配列	STIM009 軽鎖の核酸 配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGCTAGTCAGAGCCCTCT GCATAGTAATGGATAACAATATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGG GCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAATCAAACgtacgggtggccgtccctccgtg ttcatcttcccacttccgacgagcagctgaagtccggcaccgttct gtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgagccaaggtgca gtggaaggtggacaacgccttcagtcggcaactcccaggaatcc gtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtctccac cctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgaccaccagggtcgtctagccccgtgaccaagtcttt caaccggggcgagtg
505	ヒト PD- L1 Flag His (KYPRO T286)	太字および下線の FLAG タグおよびな らびに太字のヒスチ ジンタグを有する KYPROT286 のアミ ノ酸配列	FTVTVPKDLVVVEYGSNMTHIECKFPVEKQL DLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQH SSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQD AGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKIN QRILVVDPTSEHELTCAEGYPKAEVIWTS SDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRIN TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLA HPPNERTIEGR DKDDDDKHHHHH
506	成熟ヒト ICOS	ヒト ICOS の成熟ア ミノ酸配列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQF KMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKF CHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYFFCNLSI FDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPI GCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDP NGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
507	ヒト ICOS 細 胞外ドメ イン	ヒト ICOS 細胞外ド メインのアミノ酸配 列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQF KMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKF CHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYFFCNLSI FDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKF
508	シグナル ペプチド を有する ヒト ICOS	ヒト ICOS のアミノ 酸配列(シグナルペ プチドに下線を付け る)	<u>MK</u> SGLWYFFL <u>FCLRIK</u> VLTGEINGSANYEMF IFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQIL CDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVS FFLYNLDHSHANYFFCNLSIFDPPPFKVTLT GGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVVCI LGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRV NTAKKSRLTDVTL
509	ヒト ICOS の アイソ フォーム (Q9Y6W 8-2)	ヒト ICOS アイソ フォームのアミノ酸 配列	このアイソフォームの配列は、以下の通り、 その細胞質ドメインにおける古典的配列と異 なる: 168-199: KYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTD VTLM

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 1】

配列 番号	名称	説明	配列
510	成熟マウス ICOS	マウス ICOS の成熟アミノ酸配列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQL KMRLFREREVLCELLTKTKGSGNAVSIKNPM LCLYHLSNNSVSFFLNNDSSQGSYYFCSLSI FDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLKIVV QVTE
511	マウス ICOS 細胞外ドメイン	マウス ICOS の細胞外ドメインのアミノ酸配列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQL KMRLFREREVLCELLTKTKGSGNAVSIKNPM LCLYHLSNNSVSFFLNNDSSQGSYYFCSLSI FDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLK
512	シグナルペプチドを有するマウス ICOS	マウス ICOS のアミノ酸配列(シグナルペプチドに下線を付ける)	<u>MGWSCII</u> FLVATATGVHSEINGSADHRMFS FHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFREREVL CELLTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVS FFLNNDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLS GGYLHIYESQLCCQLKIVVQVTE
513	シグナルペプチドを有するカニクイザル ICOS	カニクイザル ICOS のアミノ酸配列(シグナルペプチドに下線を付ける)	<u>MKSG</u> LWYFFL FCLHMKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNKVSIKSLK FCHSQLSNNSVSFFLYNLDRSHANYYYFCNLS SIFDPPPFKVTLTGGYLHIYE SQLCCQLKFWLPIGCATF VVVCIFGCILICWLTKKKYSSTVHDPNGEYM FMRVNTAKKSRLTGTP
514	カニクイザル ICOS 細胞外ドメイン	カニクイザル ICOS 細胞外ドメインのアミノ酸配列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQF KMQLLKGGQILCDLTKTKG SGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDR SHANYYYFCNLSIFDPPPFK VTLTGGYLHIYESQLCCQLK
515	ヒト ICOS リガンド	細胞外ドメインを含むヒト ICOS リガンドのアミノ酸配列	DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSFRFDLN DVYVYVWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDS RYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTQDE QKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFS VPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSYNGYPRPNVY WINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDV VSVLRIARTPSVNI GCCIENVLLQQNLTVGSQ TGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWS
516	ヒト ICOS リガンド	シグナルペプチドを含むヒト ICOS リガンドのアミノ酸配列	MRLGSPGLLFLFSSLRADTQEKEVRAMVG SDVELSCACPEGSFRFDLNDVYVYVWQTSESK TVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAG MLRGDFSLRLFNVTQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQ DELFTFTCTSYNGYPRPNVYWINKTDNSLLDQ ALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNI GCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITE NPVSTGEKNAATWSILAVLCCLLVVVAVAIG WVCRDRCLQHSYAGAWAVSPETELTGHV

10

20

30

40

【0406】

1. 21. 1. 12. 1. 配列番号 610 ICOSL-Fc

50

【化 1】

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVITYHIPQNSSLN
VDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLH
VAANFSVPVVSAPHSPSQDELFTCTTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFL
NMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTG
EKNAATWS**DIEGRMD**PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

10

リンカーは下線を付け太字とした。リンカーの前の配列はヒト I C O S L (B 7 - H 2)
である。リンカーの後の配列はヒト I g G 1 F c である。

【 0 4 0 7 】

20

30

40

50

【表 8 - 1】

517	hIL-2 の C 末端アミノ酸配列	R38W 変異 (太字および下線)を有する hIL-2 のアミノ酸 21～133	LQMILNGINNYKNPKLT <u>A</u> MLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFCQSIISTLT
518	hIL-2 の C 末端アミノ酸配列	R38Q 変異 (太字および下線)を有する hIL-2 のアミノ酸 21～133	LQMILNGINNYKNPKLT <u>Q</u> MLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFCQSIISTLT
519	STIM002 - 訂正軽鎖可変領域	STIM002 の訂正 V _L の核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCC TGCATAGTGATGGATACTAATTTGGAT TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTACTCG GGCCTCCGGGTTCCTGACAGGTTTCAGTG GCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTG AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG TTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTAC AAACTCCGCTCAGTTTTGGCCAGGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
520	STIM002 - 訂正全軽鎖配列	訂正 STIM002 軽鎖の核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCC TGCATAGTGATGGATACTAATTTGGAT TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTACTCG GGCCTCCGGGTTCCTGACAGGTTTCAGTG GCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTG AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG TTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTAC AAACTCCGCTCAGTTTTGGCCAGGGGACC AAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggcgcctccctcg tggtcatctccacctccgacgagcagctgaagtccggcaccgctt ctgtcgtgtgcctgctgaacaactctacccccgcaggccaaggtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagtcggcaactcccaggaa tccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctc cacctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagt cttcaaccggggcgagtggt

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

521	STIM003 – 訂正 重鎖可変領域	STIM003 の 訂正 V _H の核 酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG GTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTT GATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCA AGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CTGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACA GATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACT CCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGA GCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGC GAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATT ATCACGTTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAG GGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA
-----	------------------------	--	---

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

522	STIM003 - 訂正 全重鎖配列	訂正 STIM003 重 鎖の核酸配 列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG GTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTT GATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCA AGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CTGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACA GATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGT CCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGA GCCCAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGC GAGGGATTCTATGGTTCGGGGAGTTATT ATCACGTTCCCTTTTGACTACTGGGGCCAG GGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGG CCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGA ACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGA CTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGC ACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCG GCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCGTGACCG TGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAA CCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTG TCCCCCTTGTCTGCCCCTGAACTGCTGGG CGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGA CCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGA ACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG TGTTCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGA CTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCA AGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
-----	-----------------------	-------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

523	ヒト IgG1 定 常領域	IGHG 1*03	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG1*03) ヌクレオチ ド配列	gcctccaccaagggcccatcggttctccctggcacccctctccaa gagcacctctgggggcacagcgccctgggctgctggtcaagga ctacttcccgaaccgggtgacgggtgctggaactcaggcgccctg accagcggtgcacaccttcccggtgctctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcggtgacgtgacctgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaaagccagcaacaccaa ggtagacaagagaggtgagcccaaatcttgacaaaactcacacat gcccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtctt ctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccc ctgaggtcacatgcgtgggtggtagctgagccacgaagacctga ggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc aagacaaagccgaggagagcagtagaacagcagcagcagcagc ggtcagcgtctcaccgtctgaccagcagcagcagcagcagcagc gagtacaagtgaaggtctccaaagccctccagcccccatcg agaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag gtgtacacctgcccccatccgggagggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgcctgggtcaaaggctctatccagcgacatcgc cgtggagtgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacaaga ccacgcctccgtgctggactccgacggctctctctctatagca agctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctct catgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa gagcctctccctgtccccgggtaaa
524			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG1*03) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

525	ヒト IgG1 定 常領域	IGHG 1*04	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG1*04) ヌクレオチ ド配列	gcctccaccaagggcccatcggttctccccctggcacccctctccaa gagcacctctgggggcacagcgccctgggctgcctggtaaggga ctactccccgaaccggtgacgggtgctgggaactcaggcgccctg accagcggcgtgcacacctcccggctgtcctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgaacgtgaatcacagcccagcaacaccaa gggtggacaagaaagttagagccaaatctgtgacaaaactcacat gcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtctt cctctcccccaaaaaccaaggacaccctcatgatctccggacce ctgaggtcatatgctggtggtggacgtgagccaagaagacctga ggtaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgt ggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccccatcg agaaaaccatctcaaagccaagggcagccccgagaaccacag gtgtacaccctgccccatccgggatgagctgaccaagaaccagg tcagcctgacctgctgtgtaaaagcttctatccagcgacatgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac cacgcctcccgctgctggactccgacggctccttctctctacagcaa gctcacgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacatcttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa
526			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG1*04) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

527	ヒト IgG2 定 常領域	IGHG 2*01 およ び IGHG 2*03 およ び IGHG 2*05	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*01) ヌクレオチ ド配列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacagccgctgggctgctggtaagg actactccccgaaccggtgacgggtgctggaactcaggcgctctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtctacagtctcaggact ctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcaactcggca cccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaa ggaggacaagacagttgagcgcaaatgttgctgagtgcccaccgt gcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttcttcttccccca aaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacgt gcgtggtggtagcgtgagccacgaagaccccgaggctcagttca actggtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaagacaaagc cacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcct caccgtgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgc aaggttccaacaaaggcctccagcccccatcgagaaacctatct ccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacagggtgtacacctgc ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacct gcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgagg gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctccat gctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtc tccgggtaaa
528			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*01) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNT KVDKTVKCCVECPGPCAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

529	ヒト IgG2 定 常領域	IGHG 2*02	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*02) ヌクレオチ ド配列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGACCTCCAGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA CAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGC CCACCGTGCCCAGCACCACTGTGGCAGG ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCATGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
530			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*02) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

531	ヒト IgG2 定 常領域	IGHG 2*04	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*04) ヌクレオチ ド配列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacagcgccctgggctgctggtaagg actacttccccgaaccggtagcggtgtgtggaactcaggcgctctg accagcgcggtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcggtgtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacacctgcaacgtagatcacaaagcccagcaaaccaa gggtggacaagacagttgagcgcaaatgtgtgtcagtgcccaccgt gcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttcttcttcccccca aaaccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacgt gcgtgggtggtagtgagccacgaagaccccaggtccagttca actggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaagacaaagc cacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgctct caccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgc aaggctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaacctct ccaaaaccaaggggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc ccccatccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacct gcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtggga gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccat gctggactccgacggctcttcttctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtc tccgggtaaa
532			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*04) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVKRCCKVECPGPCAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 9】

533	ヒト IgG2 定 常領域	IGHG 2*06	ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*06) ヌクレオチ ド配列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA CAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGC CCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGG ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTG AGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCGTGCACACGAGTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAACAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGCTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCTCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
534			ヒト重鎖定 常領域 (IGHG2*06) タンパク質 配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 0】

535	ヒト Cλ 定常領域	IGLC 7*03	Cλ 軽鎖定常 領域 (IGLC7*03) ヌクレオチ ド配列	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC TCTGTTCCCAACCCTCCTCTGAGGAGCTTCA AGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCG TAAGTGACTTCAACCCGGGAGCCGTGACA GTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGT CAAGGTGGGAGTGGAGACCACCAAAACCC TCCAAACAAGCAACAACAAGTATGCGG CCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCGGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG GAGAAGACAGTGGCCCCCTGCAGAATGCTC T
536			Cλ 軽鎖定常 領域 (IGLC7*03) アミノ酸配 列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVS DFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVT HEGSTVEKTVAPAECs
537	ヒト WT IgG1 定 常領域	IGHG 1*01 およ び IGHG 1*05 (IgG1)	WT ヒト IgG1 ヌクレ オチド配列 #2	gcctccaccaaggggcccatcggtcttccccctggcaccctctccaa gagcaccctctgggggcacagcgccctgggctgcctggtaagga ctactccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcagcgccctg accagcggtgacacaccttccggctgtctactacgtcctcaggact ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttagcccaatctgtgacaaaactcacacat gcccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctct ccttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccgaccc ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctga ggtcaagttcaactgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc aagacaaagccgaggaggagcagtaacagcacgtaccgggt ggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccccatcg agaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacag gtgtacacctgccccatccgggatgagctgaccaagaaccagg tcagcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac cagcctccccgtgctgactccgacggctccttctctctacagaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctc atgtccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa
538	ヒト Cλ 定常領域	IGLC 2*01	Cλ 軽鎖定常 領域アミノ 酸配列#2-ヌ クレオチド 配列バー ジョン A お よび B に よってコー ドされる	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS

10

20

30

40

【 0 4 0 8 】

1 . 2 1 . 1 . 1 3 .

【 0 4 0 9 】

50

【表 9 - 1】

表 S3. 配列番号 539~562

		配列
hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 1a		
抗体 A	抗 ICOS STIM003	
抗体 B	抗 PD-L1 84G09	
FIT-Ig 構築 物#1	配列番号 539	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQK PGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQ TEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGECEVQLVESGGGLTQPGKSL KLSCEASGFTFSSTMHVWRQSPGKGLEWVAFIRSGSGI VFYADAVRGRFTISRDNANKLLFLQMNDLKSEDTAMY YCARRPLGHNTFDSWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPVLAQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDDSGSFSLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HVTQKSLSLSPGK
FIT-Ig 構築 物#2	配列番号 540	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDN A KSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWEDWGQGV MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPVLAQSSGLYSLSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

FIT-Ig 構築 物#3	配列番号 541	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDY TLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
------------------	-------------	---

10

【 0 4 1 0 】

20

30

40

50

【表 10 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 1b		
抗体 A	抗 PD-L1 84G09	
抗体 B	抗 ICOS STIM003	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 542	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECEVQLVESGG GLVQPGRSLKLSAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGLE WVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNASTLYLQMN SLRSEDATYYCARQREANWEDWGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 543	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSTMHWVR QSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAL NLLFLQMNDLKSEDAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 544	DIQMTQSPASLSASLG ETVTIQCRASEDIYSGL AWFQQKPGKSPQLLIY GASSLQDGVPSRFSGS SGSGTQYSLKISSM QTEDEGVYFCQQGLK YPPTFGSGTKLEIKRT VAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
------------------	-------------	---

10

【 0 4 1 1】

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 2a		
抗体 A	抗 ICOS STIM001	
抗体 B	抗 PD-L1 1D05	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 545	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQ KPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISS MQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTDAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTCKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNECEVQLVESGGGLTQP GKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIR SGSGIVFYADAVRGRFTISRDNANKNLLFLQMNDLKSED TAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSL SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFI FPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFVN VEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGK EFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEE EMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 546	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDN AKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWEDWGQG VMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 547	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVK WKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKD EYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
------------------	-------------	---

10

【 0 4 1 2 】

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 2b		
抗体 A	抗 PD-L1 1D05	
抗体 B	抗 ICOS STIM001	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 548	DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVK WKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTkd EYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNECEVQLVESG GGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKG LEWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNakSTLYLQ MNSLRSEDtATYYCARQREANWEDWGQGVMVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVt LTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWP SQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAP NLLGGPSVFIFPPKIKDVLMIslSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNstLRVVSALPI QHqDWMSGKEfKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDfMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYfMYskLRVEKKNWV ERNsYSCSVVHEGLHNHHTTKSfSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 549	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWV RQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNa KNLLFLQMNDLKSEDtAMYYCARRPLGHNTfDSWGQ GTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 550	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQ KPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISS MQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTDAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
------------------	-------------	--

10

【 0 4 1 3】

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 3a		
抗体 A	抗 ICOS STIM003	
抗体 B	抗 PD-L1 1D05	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 551	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQK PGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSM QTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECEVQLVESGGGLTQPGK SLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGS GIVFYADAVRGRFTISRDNANKLLFLQMNDLKSEDAM YYCARRPLGHNTFDSWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTA QTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKCKVN NKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQV TLTCMVTDMPEDIVVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 552	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDN KSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWEDWGQGV MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 553	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
------------------	-------------	--

10

【 0 4 1 4】

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 3b		
抗体 A	抗 PD-L1 1D05	
抗体 B	抗 ICOS STIM003	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 554	DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGDKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECEVQLVE SGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKK GLEWVASISYEGSSSTYYGDSVMGRFTISRDNASTLYL QMNSLRSEDTATYYCARQREANWEDWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNL LGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDV QISWVFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNN GKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 555	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSTMHVW RQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN KNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 556	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQ KPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISS MQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
------------------	-------------	---

10

【 0 4 1 5】

20

30

40

50

【表 15 - 1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 4a		
抗体 A	抗 ICOS STIM001	
抗体 B	抗 PD-L1 84G09	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 557	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQ KPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISS MQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGECEVQLVESGGGLTQPG KSLKLSCEASGFTFSSTMTMWVRQSPGKGLEWVAFIRS GSGIVFYADAVRGRFTISRDNANKLLFLQMNDLKSED TAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPK IKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKC KVNNDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMT KKQVTLTCMVTDMPEDIVIEWTNNGKTELNYKNTEP VLDSGDSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGL HNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 558	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGSSSTYYGDSVMGRFTISRDN A KSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWEDWGQGV MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 559	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
------------------	-------------	--

10

【 0 4 1 6 】

20

30

40

50

【表 16-1】

hIgG1 FIT-Ig 二重特異性 4b		
抗体 A	抗 PD-L1 84G09	
抗体 B	抗 ICOS STIM001	
FIT-Ig 構築物 #1	配列番号 560	10 20 30 40 50 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENL LAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTD YTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECEVQLVESG GGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGL EWWASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNASTLYLQM NSLRSEDATYYCARQREANWEDWGQGMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPNLLGGP SVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMS GKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP EEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDYVVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig 構築物 #2	配列番号 561	10 20 30 40 50 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSTMHVVR QSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN AKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

【表 1 6 - 2】

FIT-Ig 構築物 #3	配列番号 562	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQK PGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSM QTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
------------------	-------------	---

10

【 0 4 1 7 】

1 . 2 1 . 1 . 1 4 .

【 0 4 1 8 】

20

30

40

50

【表 1 7 - 1】

表 S4: 追加クローンから得られる抗体の重鎖可変領域の配列
CDR は IMGT に従って定義する。

クローン _ID	VH_ヌクレオチド配列	VH_アミノ酸配列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-61091	CAGGTTCAAACTGATGCAGTCTGGAACCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGCCCTCAGTGAAAGTCTCCTCGCAA GACTTCTGGTTACACCTTTACCACTATGGTATCA CTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGA GTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAGTGGTGAC ACAGACTATGCACAGAAAGTTCCAGGGCAGAGTCA CCGTGACAAAGACAGACATCCACGAACACAGCCTA CATGGAGTTGAGGAGCCCTGAAATCTGACGACACG GCCGTGATTAATTGTGCGAGAAGTAGTGGCTGGCC CCACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCCAAGGG ACCAACGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 563	QVQLMQSGTEVKKPG ASVKVSKTSGYFTT YGITWVRQAPQGLE WMGWISAYSGDIDYA QKFGQGRVTVTTIDTSTN TAYMELRSLKSDDTAV YYCARSSGWPHHYGM DVWGQGTITVTVSS 配列番号 564	GYTFTTYG 配列番号 565	ISAYSGDT 配列番号 566	ARSSGWPHHYG MDV 配列番号 567
CL-64536	CAGGTTCAAACTGTGTCAGTCTGGAGGTGAGGTGA AAAAGCCTGGGCCCTCAGTGAAAGTCTCCTCGCAA GGCTTCTGGTTACACCTTTACCACTATGGTTTCA GCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGACTAGA GTGGAATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAAC ACAAACTATGCACAGAAAGCTCCAGGACAGAGTCT CCATGACCAAGACACATCCACGACGACAGCCTA CATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACG GCCGTGATTTCTGTGCGCGATCTACGCTTACTA TGTTTCGGGGACCTATACGGGTATGGACGTCCTGG GGCCAAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 568	QVQLVQSGGEVKKPG ASVKVSKASGYFTS YGFSWVRQAPQGLE WMGWISAYNGNTNYA QKLQGRVSMITDSTIS TAYMELRSLRSDDTAV YFCARSTSYYGSGTLY GMDVWVGQGTITVTVSS 配列番号 569	GYTFTSYG 配列番号 377	ISAYNGNT 配列番号 378	ARSTSYYGSGTL YGMDV 配列番号 570

10

20

30

40

50

【表 17 - 2】

クローン _ID	VH_ヌクレオチド配列	VH_アミノ酸配列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-64837	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGA AGAAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCA GCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGACTAGA GTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAATGGTAAC ACAAACTATGCACAGAAAGCTCCAGGGCAGAGTCT CCATGACCACAGACACATCCAGGACGACAGCCTA CATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACG GCCGTGTAATTACTGTGCGCGATCTACGTCCTACTA TGGTTCGGGGACCCCTACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 571	QVQLVQSGGGEVKKPG ASVKVSCKASGYFTS YGFSWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYA QKLGGRVSMITDTS TAYMELRSLRSDDTAV YYCARSTSYGSGTLY GMDVWGQGTITVTVSS 配列番号 572	GYTFTSYG 配列番号 377	ISAYNGNT 配列番号 378	ARSTSYGSGTL YGMDV 配列番号 570
CL-64841	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGA AAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCA GCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGACTAGA GTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAATGGTAAC ACAAACTATGCACAGAAAGCTCCAGGGCAGAGTCT CCATGACCACAGACACATCCAGGACGACAGCCTA CATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACG GCCGTGTAATTACTGTGCGCGATCTACGTCCTACTA TGGTTCGGGGACCCCTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 573	QVQLVQSGGGEVKKPG ASVKVSCKASGYFTS YGFSWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYA QKLGGRVSMITDTS TAYMELRSLRSDDTAV YFCARSTSYGSGTLY GMDVWGQGTITVTVSS 配列番号 574	GYTFTSYG 配列番号 377	ISAYNGNT 配列番号 378	ARSTSYGSGTL YGMDV 配列番号 570

10

20

30

40

50

【表 17 - 3】

クローン _ID	VH_ヌクレオチド配列	VH_アミノ酸配列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-64912	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGA AAAAGCCTCGGGCCTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGTTACACCTTTACAGCTATGTGTTCA GCTGGGTGCGACATGCCGTGGACAAAGGACTAGA GTGGA TGGGATGGATCAGCGGTTACAAATGGTAAC ACAAACTATGCACAGAAAGCTCCAGTGCAGGTCT CGATGACCGCAGACACATCCACGAGCACAGCCTA CATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACG GCCGTGTA TTTCTGTGCGCGATCTACGTTTACTA TGGTGCGGGGACCCCTATACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAAGGACCAACGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 575	QVQLVQSGGEVKKPR ASVKVSCKASGYFTS YVFSWVRHAAGQGLE WMGWISGYNGNTNYA QKLQCGVSMTADTSTS TAYMELRSLRSDDTAV YFCARSTSYYGAGTLY GMDVWGQGTITVSS 配列番号 576	GYTFTSYV 配列番号 577	ISGYNGNT 配列番号 578	ARSTSYYGAGT LYGMDV 配列番号 579
CL-71642	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGG TACGGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTTGATGATTA TGGCATGAG CTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGTGGAG TGGGTCTCTGTTAA TGGAA TGGTGTAGCAC AGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGCCGATTCAAC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATC TGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGACACGGC CTTGATTA TACTGTGCGGCCGATTACTATGGTTCGG GGAGTTATTAAACGTCCCCCTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG 配列番号 580	EVQLVESGGGVVRPGG SLRLSCAASGFTFDDY GMSWVRQAPGKGLEW VSGINWNGGSTGYADS VKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEEDTALY YCAADYYGSGSYNIV PFDYWGQGTITVSS 配列番号 581	GFTFDDYG 配列番号 582	INWNGGS T 配列番号 583	AADYYGSGSY NVPFDY 配列番号 584

10

20

30

40

50

【表 1 7 - 4】

クローン _id	VH_ヌクレオチド配列	VH_アミノ酸配列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-74570	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGA TACGGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCAACCTTTTGATGATTATGGCATGAG CTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAG TGGGTCTCTGGTATTAAATTGGATTGGTGATAACAC AGATTATGCAGACTCTGTGAAGGCCGATTCAACC ATCTCAGAGACAAACGCCAAGAACTCCCTATATC TGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGC CTTGATTACTGTGCGAGAGATTACTTTGGTTCGG GGAGTTATTATAACGTTCCCTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAG 配列番号 585	EVQLVESGGGVIRPGG SLRLSCAASGFTFDDY GMSWVRQAPGKGLEW VSGINWIGDNTDYADS VKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRRAEDTALY YCARDYFGSGSYYNVP FDYWGGQGLVTVSS 配列番号 586	GFTFDDYG 配列番号 582	INWIGDNT 配列番号 587	ARDYFGSGSYY NVPDFY 配列番号 588

【 0 4 1 9 】
1 . 2 1 . 1 . 1 5 .
【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 1】

表 S5: 追加クローンから得られる抗体の軽鎖可変領域の配列
CL-71642 における N 末端 E および S ヌクレオチド付加を太字で示す。これらはシーケンシングにおいて回収されなかったが、図 6 に示されるように、関連クローンに対する比較によって配列中に存在することが決定された。CDR は IMGT に従って定義する。

クローン _ID	VL_ヌクレオチド配列	VL_アミノ酸配列	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CL-61091	GATATTGTGATGACTCAGTCAGTCCTCCACTCTCCCTGCC	DIVMTQSPSLPVTSGE	QSLHNSG	LVS	MQALQTPLT
	GTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCTCTGCAGG	PASISCRSSQSLHNSG	FNY	配列番号 592	配列番号 593
CL-64536	TCTAGTCAGAGCCTCTGCATAGTAATGGATCAAC	FNYFDWYLPKPGSPQ	配列番号 591		
	TATTTGATTGGTACCTGCAGAACGACAGCAGTCT	LLIFLVSNRASGVPDF	配列番号 596		
	CCACAGCTCCTGATCTTTTGGTTCTAATCGGGCCT	SGSGSGTDFTLKISRV			
	CCGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGATCA	AEDVGYYCMQALQTP			
	GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGA	LTFGGGKVEIK			
	GGCTGAGGATGTTGGGATTTAATCTGCAATGCAAGC	配列番号 590			
	TCTACAACTCCGCTCACTTCGGCGGAGGGACCAA				
	GGTGAGATCAAAAC	配列番号 595			
	GATATTGTGATGACTCAGTCAGTCCTCCACTCTCCCTGCC	DIVMTQSPSLPVTSGE	QSLHNSG	LGS	MQALQTPCS
	GTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCTCTGCAGG	PASISCRSSQSLHNSG	YNC	配列番号 371	配列番号 400
	TCTAGTCAGAGCCTCTGCATAGTAATGGATCAAC	YNCLDWYLPKPGSP	配列番号 596		
	TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAACGACGAGGCAATCT	QLLIYLGSTRASGFPDR			
	CCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTACTCGGGCC	FSGSGSGTDFTLKISRV			
	TCCGGTTCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGATCA	EAEDVGYYCMQALQ			
	GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGA	TPCSFGQGTKEIK			
	GGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGC	配列番号 595			
	TCTACAACTCCGTCAGTTTGGCCAGGGGACCAA				
	GCTGGAGATCAAAAC	配列番号 594			

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

クローン _ID	VL_ヌクレオチド配列	VL_アミノ酸配列	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CL-64837	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC GTCACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTGCAGG TCTAGTCAGAGCCTCTGTCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGATTGTTACCTGTCAGAAAGCCAGGGCAGTCT CCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGAATCA GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGA GGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGC TCTACAAACTCCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAAC 配列番号 597	DIVMTQSPSLPVTPE PASISCRSSQSLHNSG YNCLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSTRASGFPDR FSGSGGTDFTLKISR EAEDVGYYCMQALQ TPCSFGQGTKLEIK 配列番号 598	QSLHNSG YNC 配列番号 596	LGS 配列番号 371	MQALQTPCS 配列番号 400
CL-64841	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC GTCACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTGCAGG TCTAGTCAGAGCCTCTGTCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGATTGTTACCTGTCAGAAAGCCAGGGCAGTCT CCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGAATCA GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGA GGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGC TCTACAAACTCCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAAC 配列番号 599	DIVMTQSPSLPVTPE PASISCRSSQSLHNSG YNCLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSTRASGFPDR FSGSGGTDFTLKISR EAEDVGYYCMQALQ TPCSFGQGTKLEIK 配列番号 600	QSLHNSG YNC 配列番号 596	LGS 配列番号 371	MQALQTPCS 配列番号 400
CL-64912	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC GTCACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTGCAGG TCTAGTCAGAGCCTCTGTCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGATTGTTACCTGTCAGAAAGCCAGGGCAGTCT CCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGAATCA GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGA GGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGC TCTACAAACTCCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAAC 配列番号 601	DIVMTQSPSLPVTPE PASISCRSSQSLHNSG YNCLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSTRASGFPDR FSGSGGTDFTLKISR EAEDVGYYCMQALQ TPCSFGQGTKLEIK 配列番号 602	QSLHNSG YNC 配列番号 596	LGS 配列番号 371	MQALQTPCS 配列番号 400

10

20

30

40

50

【表 18 - 3】

クローン _ID	VL_ヌクレオチド配列	VL_アミノ酸配列	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CL-71642	GAAATTGTTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGACACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT TGCAGTGATTTACTGTGACGAGTATGGTAGCTCACC TTTCACCTTTCGGCCCTGGGACCAAAAGTGATATCAA AC 配列番号 603	EIVLTQSPGTLISLSPGE RATLSRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLIY GASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPFTFG PGTKVDIK 配列番号 604	QSVSSY 配列番号 426	GAS 配列番号 413	QYGSPPFT 配列番号 605
CL-74570	GAAATTGTTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGACACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAAACCTGAAGATT TGCAGTATTTACTGTGACCAAGTATGGTAATTCACC ATTCACCTTTCGGCCCTGGGACCAAAAGTGATATCAA AC 配列番号 606	EIVLTQSPGTLISLSPGE RATLSRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLIY GASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCHQYGNPFTFG PGTKVDIK 配列番号 607	QSVSSY 配列番号 426	GAS 配列番号 413	HQYGNPFT 配列番号 608

10

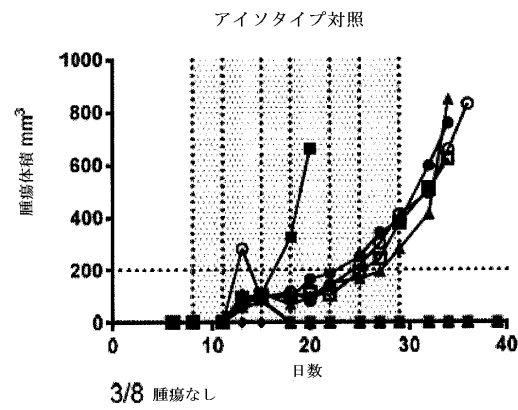
20

30

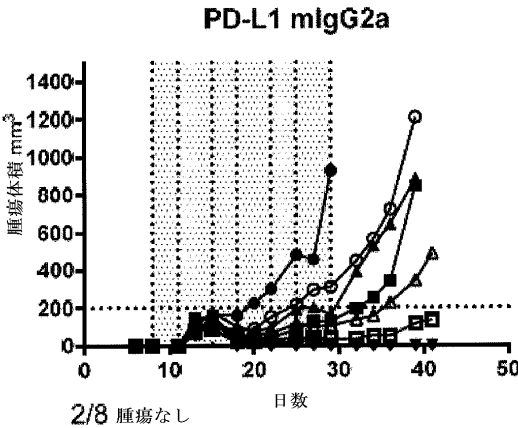
40

50

【図面】
【図 1】

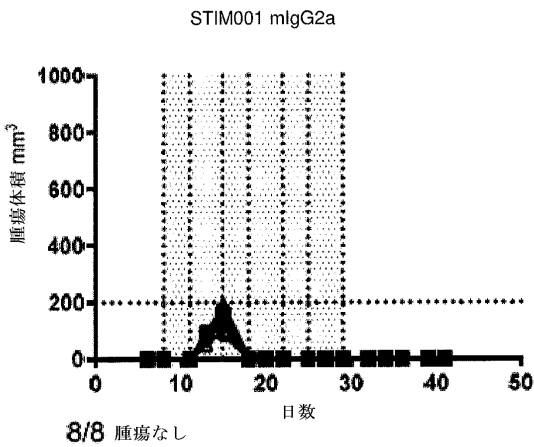


【図 2】

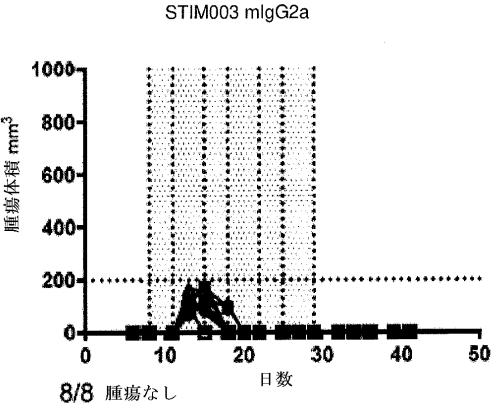


10

【図 3】



【図 4】



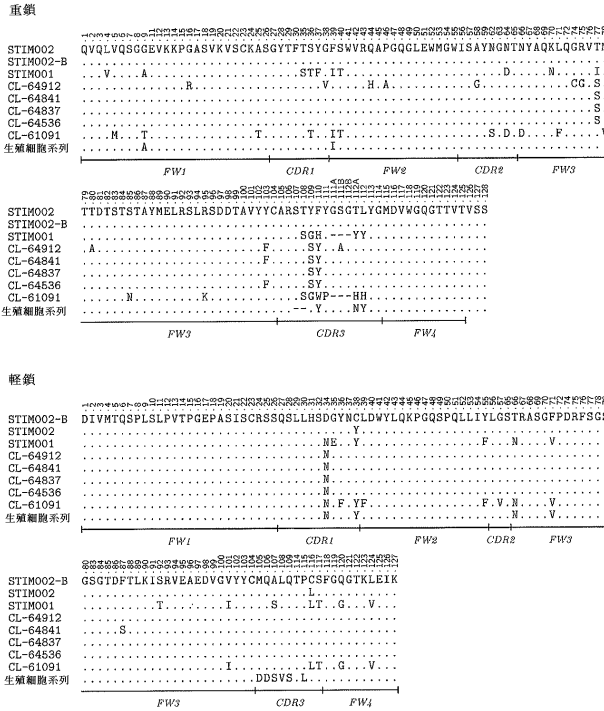
20

30

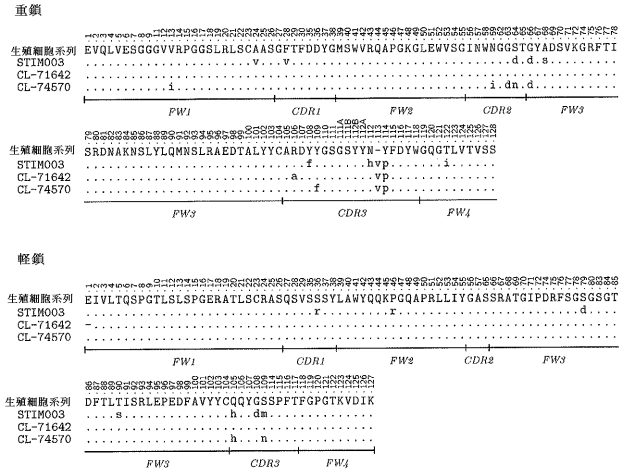
40

50

【図 5】



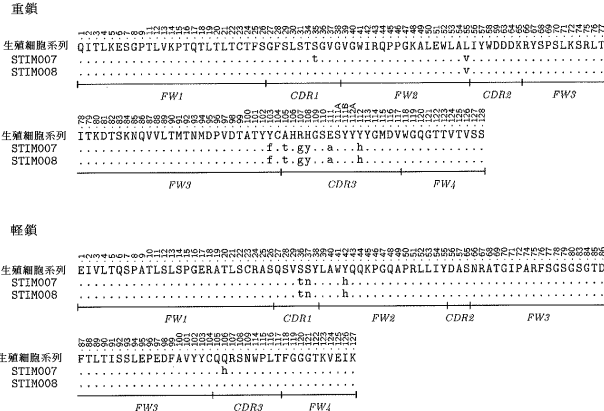
【図 6】



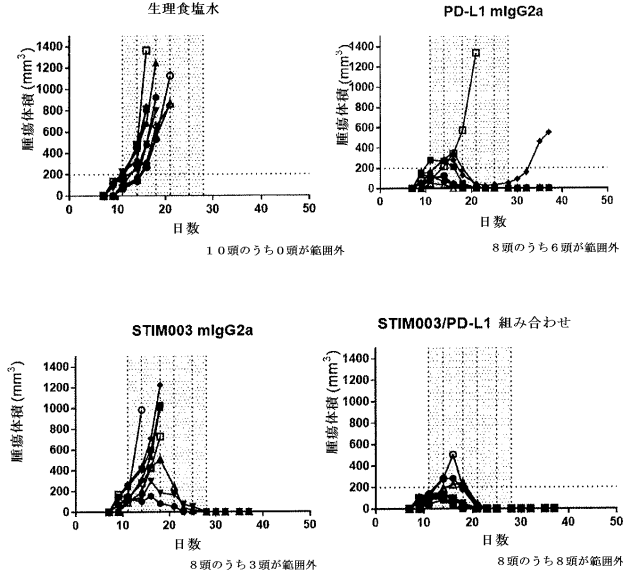
10

20

【図 7】



【図 8】

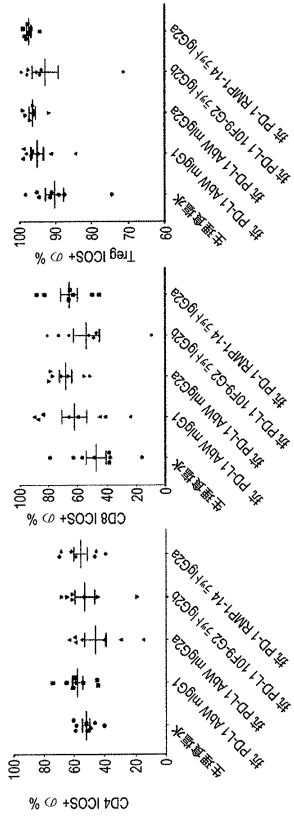


30

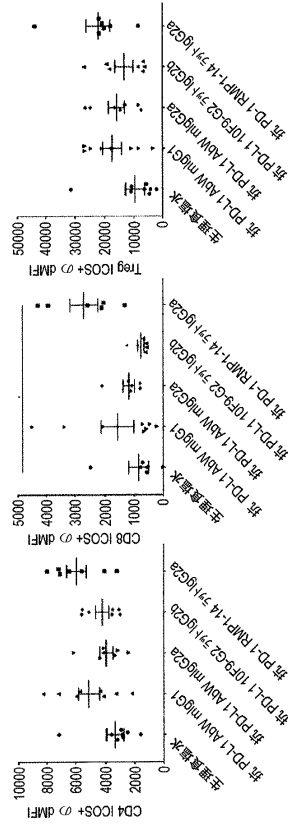
40

50

【図 9 A】

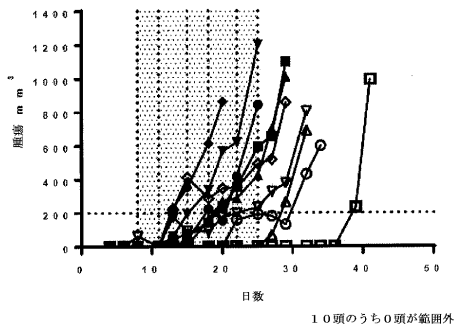


【図 9 B】



【図 10 - 1】

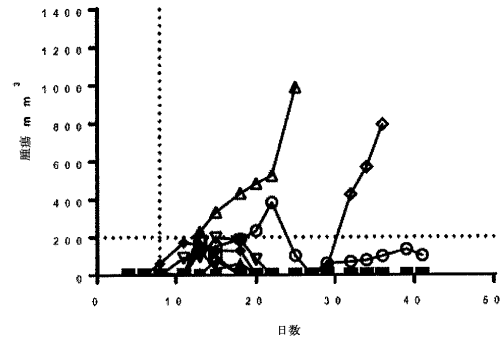
A)



10頭のうち0頭が範囲外

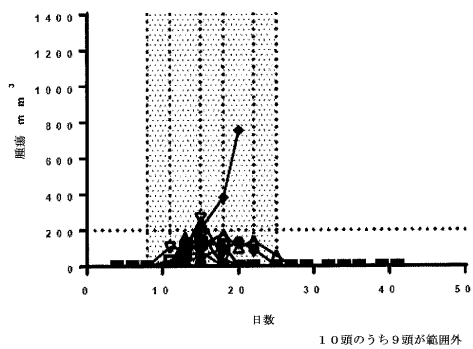
【図 10 - 2】

C)



10頭のうち7頭が範囲外

B)



10頭のうち9頭が範囲外

10

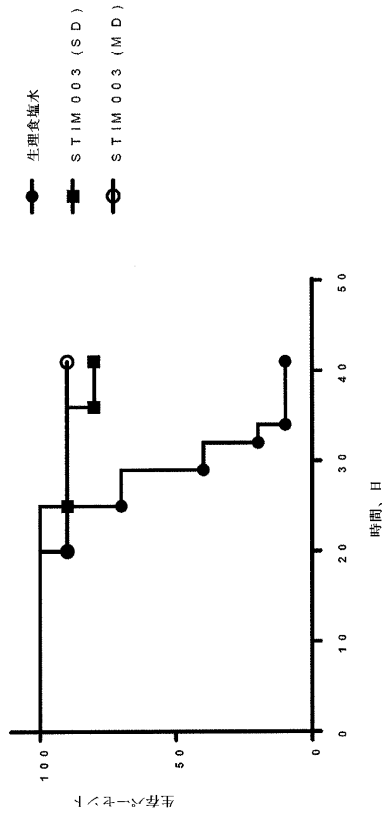
20

30

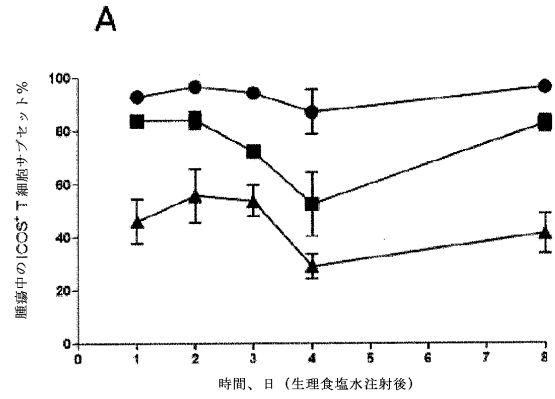
40

50

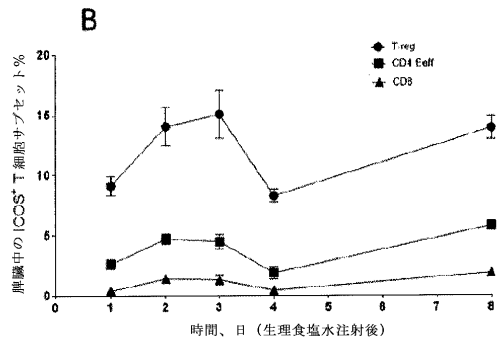
【図 1 1】



【図 1 2 - 1】

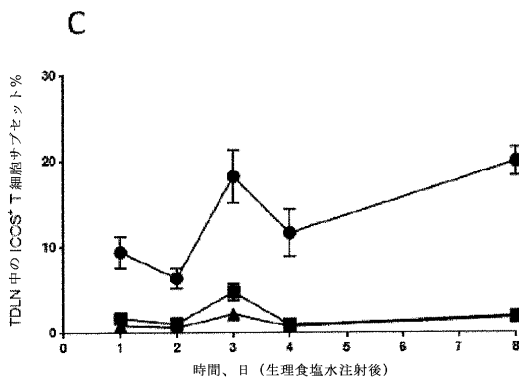


10

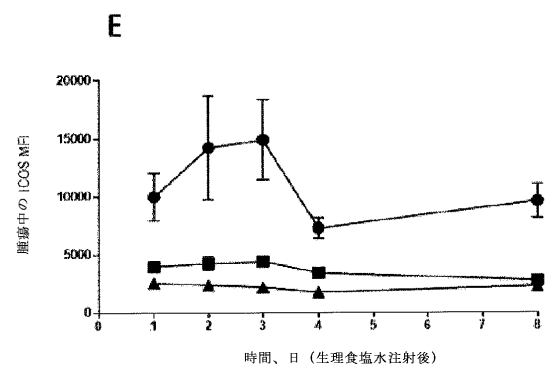


20

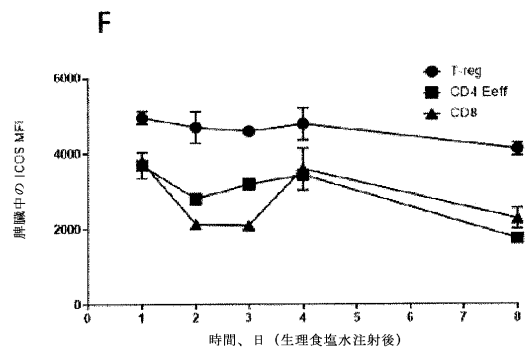
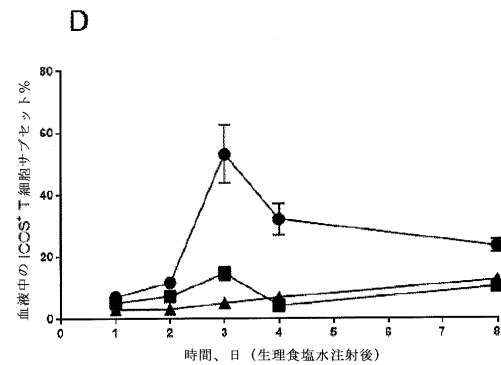
【図 1 2 - 2】



【図 1 2 - 3】



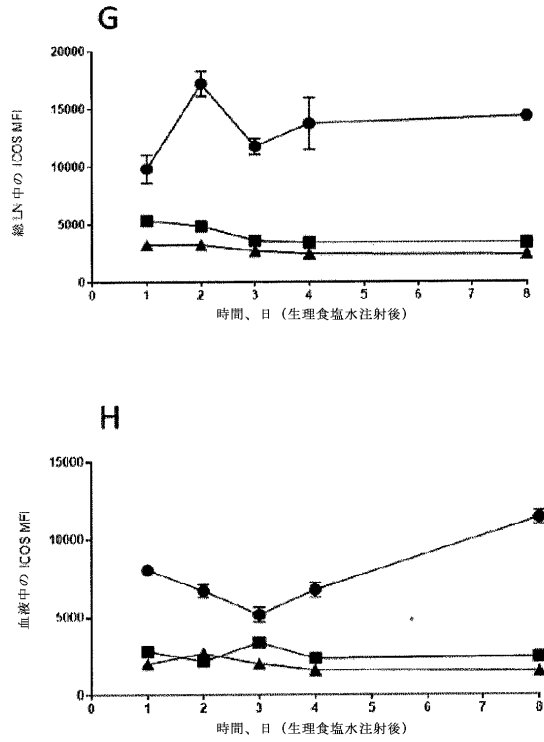
30



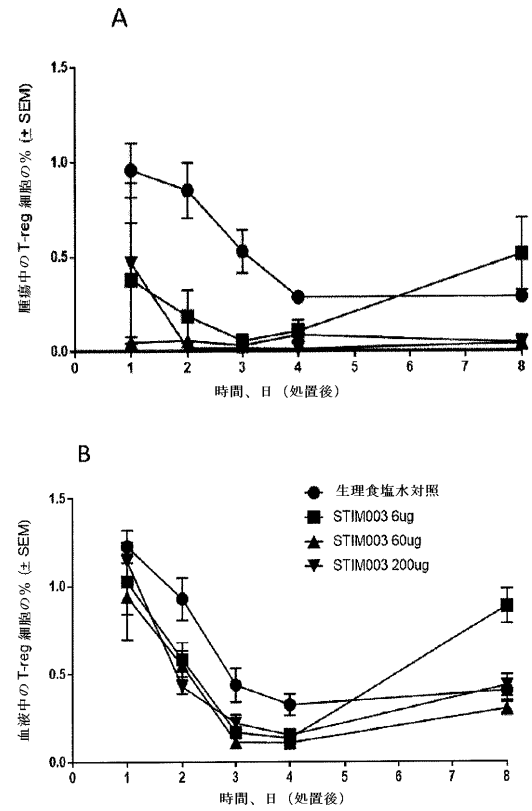
40

50

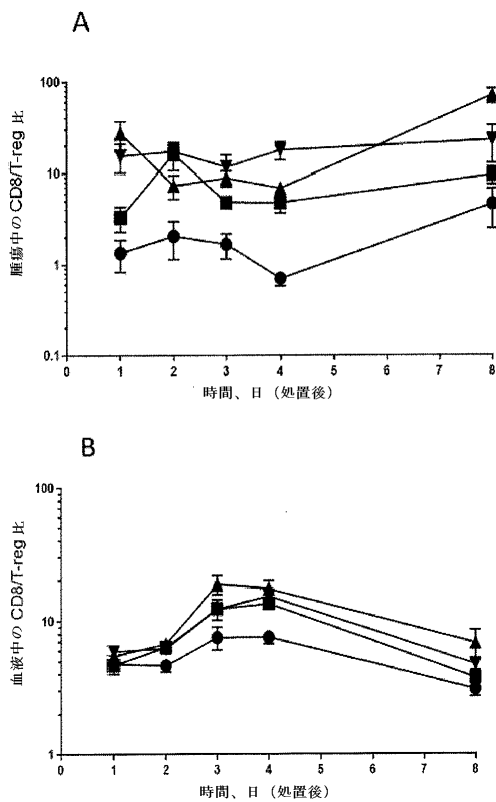
【図 1 2 - 4】



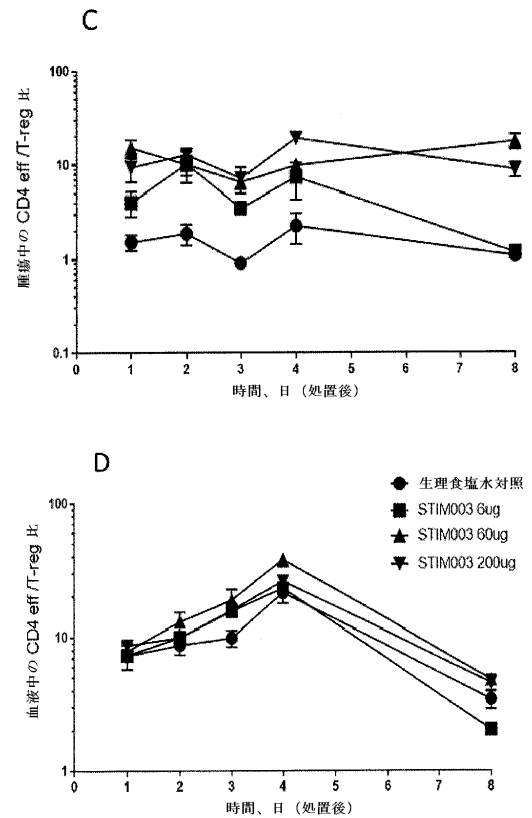
【図 1 3】



【図 1 4 - 1】



【図 1 4 - 2】



10

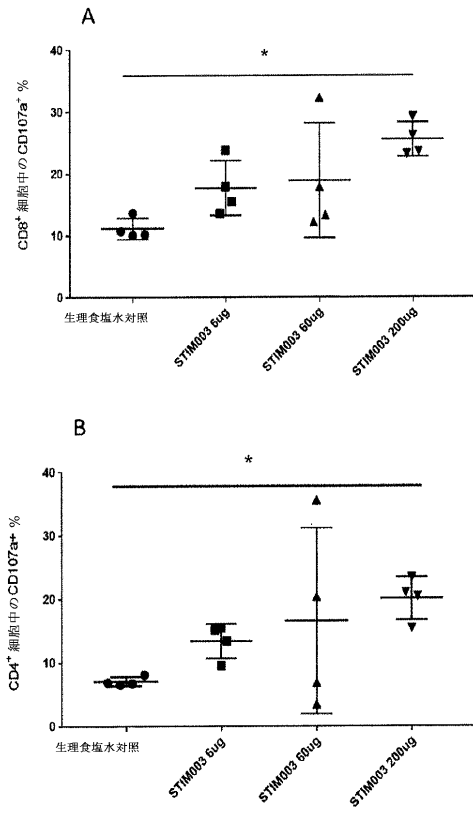
20

30

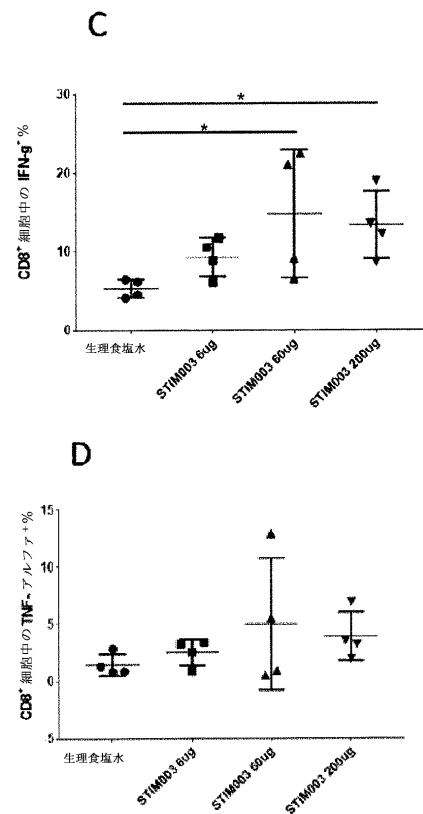
40

50

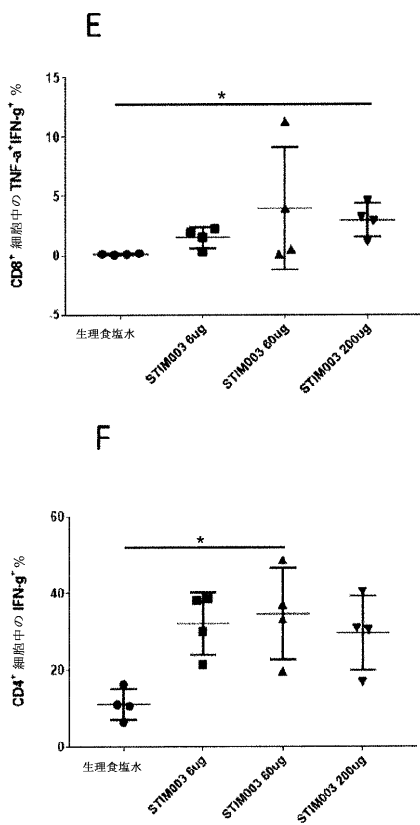
【図 15 - 1】



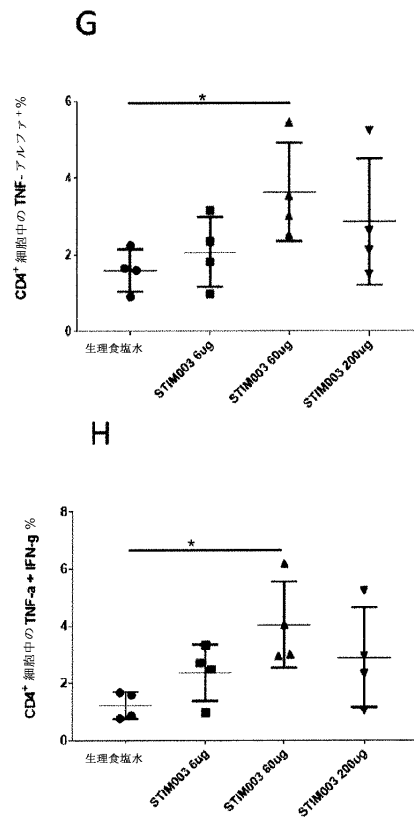
【図 15 - 2】



【図 15 - 3】



【図 15 - 4】



10

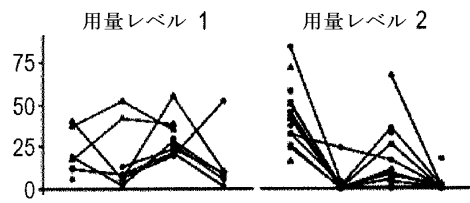
20

30

40

50

【図 1 6 A】



【図 1 6 B】

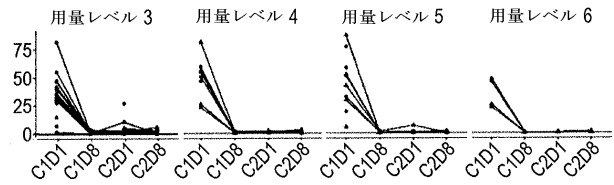
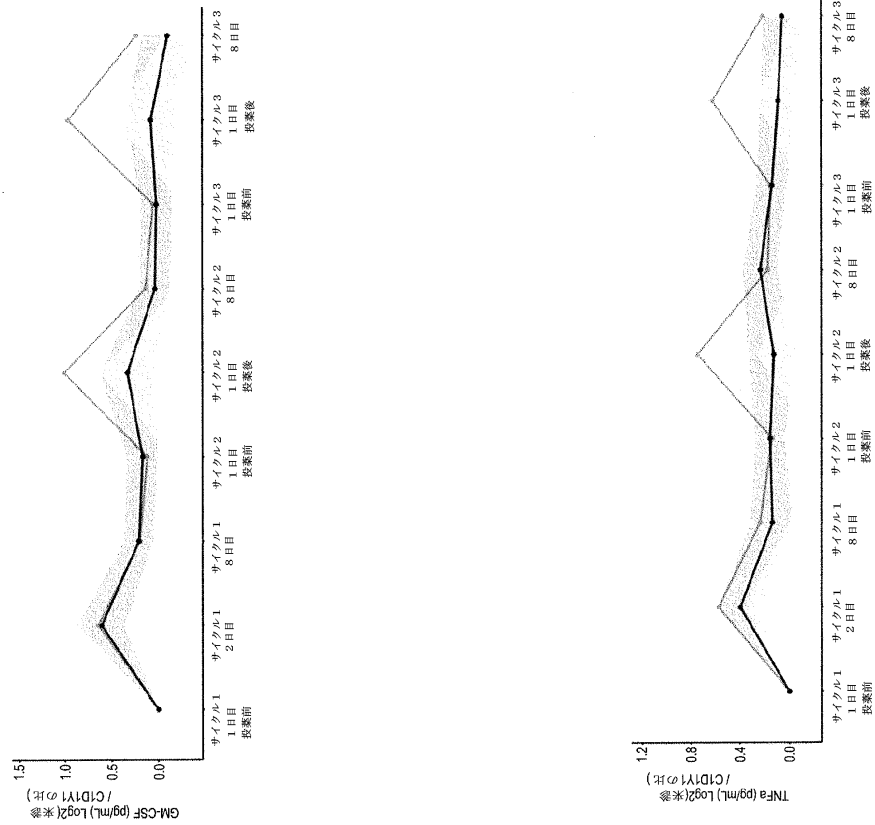
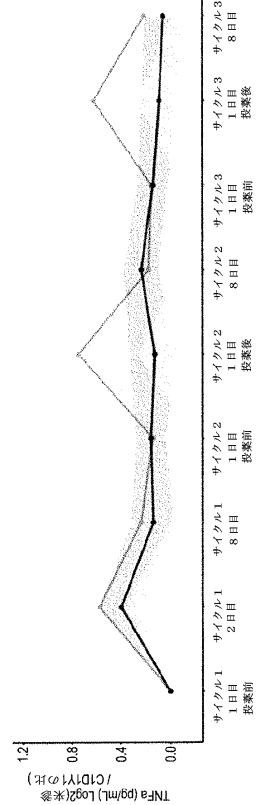


Figure 16B

【図 1 7 A】



【図 1 7 B】



10

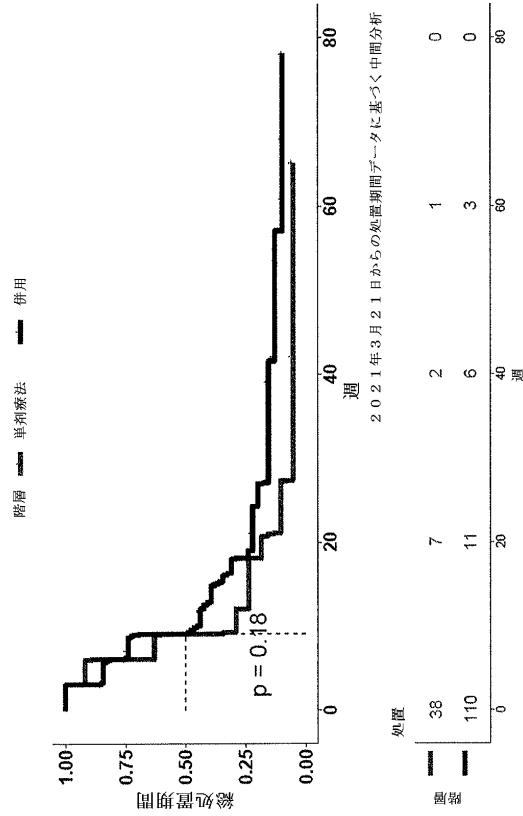
20

30

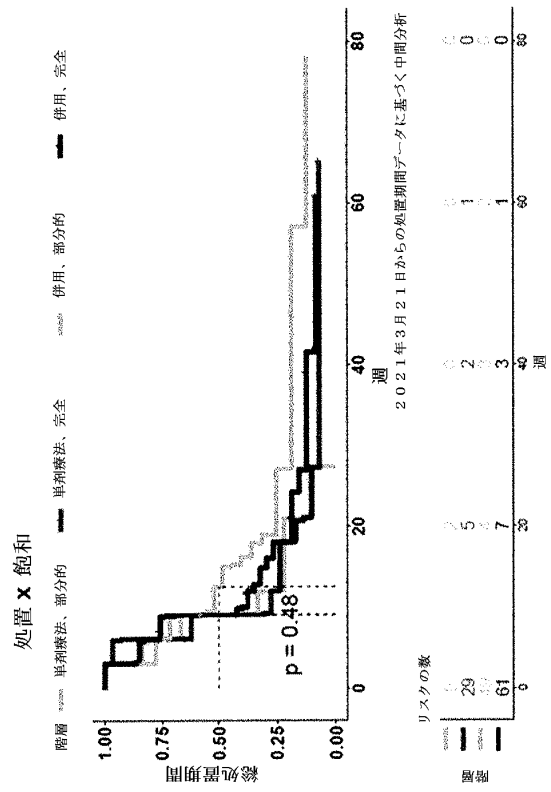
40

50

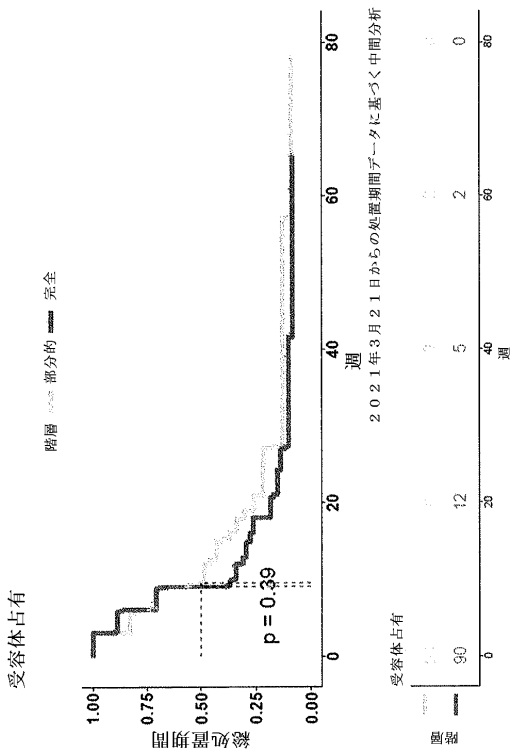
【図 18 A】



【図 18 B】



【図 18 C】



10

20

30

40

50

【配列表】
2024518843000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/063450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 C07K16/28 A61K39/00
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 A61K 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, BIOSIS, EMBASE, 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	WO 2018/029474 A2 (KYMAB LTD [GB]) 15 February 2018 (2018-02-15) claim all; example all -----	1-42
X	WO 2019/122884 A1 (KYMAB LTD [GB]) 27 June 2019 (2019-06-27) claim all; example all -----	1-42
X	US 2019/330345 A1 (SAINSON RICHARD CHARLES ALFRED [GB] ET AL) 31 October 2019 (2019-10-31) claim all; example all -----	1-42
X	WO 2019/122882 A1 (KYMAB LTD [GB]) 27 June 2019 (2019-06-27) example all -----	1-42
	----- -/--	

☒ 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

30 August 2022

Date of mailing of the international search report

12/09/2022

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

Authorized officer

Fellows, Edward

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/063450

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/115859 A1 (KYMAB LTD [GB]) 28 June 2018 (2018-06-28) example all -----	1-42
X	US 2020/190191 A1 (CAMPBELL JAMIE IAIN [GB] ET AL) 18 June 2020 (2020-06-18) example all -----	1-42
A	WO 2021/043961 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 11 March 2021 (2021-03-11) example all -----	1-42

1

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/063450

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

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

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ 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 13ter.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 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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/EP2022/063450

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018029474 A2	15-02-2018	NONE	
WO 2019122884 A1	27-06-2019	US 2020317786 A1 WO 2019122884 A1	08-10-2020 27-06-2019
US 2019330345 A1	31-10-2019	BR 112019002529 A2 CA 3032897 A1 CN 109689688 A EP 3497128 A2 JP 2019534892 A JP 2022116269 A KR 20190038618 A RU 2019104980 A TW 201811826 A US 2019330345 A1	28-05-2019 15-02-2018 26-04-2019 19-06-2019 05-12-2019 09-08-2022 08-04-2019 11-09-2020 01-04-2018 31-10-2019
WO 2019122882 A1	27-06-2019	EP 3728314 A1 US 2020407446 A1 WO 2019122882 A1	28-10-2020 31-12-2020 27-06-2019
WO 2018115859 A1	28-06-2018	NONE	
US 2020190191 A1	18-06-2020	EP 3559041 A1 JP 2020502198 A US 2020190191 A1	30-10-2019 23-01-2020 18-06-2020
WO 2021043961 A1	11-03-2021	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)**A 6 1 K 45/00****C 0 7 K 16/28 (2006.01)****A 6 1 P 43/00 1 2 1****C 1 2 N 15/13 (2006.01)****A 6 1 K 39/395 N****A 6 1 K 39/395 T****A 6 1 K 39/395 Y****C 0 7 K 16/28 Z N A****C 1 2 N 15/13**

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,N
E,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,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,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,M
Z,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

． 3 エーティー． バブラハム・リサーチ・キャンパス． ザ・ベネット・ビルディング (ビー 9 3 0
) ． カイマブ・リミテッド

(72)発明者 ロザリンド・ホームズ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン． サノフィー・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 MA66 NA05 ZB261 ZB262 ZC751

4C085 AA13 AA14 BB36 CC22 CC23 DD62 EE01 EE03 GG01

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 FA74