

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517111
(P2025-517111A)

(43)公表日 令和7年6月3日(2025.6.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/22 (2006.01)	C 0 7 K	16/22	4 C 0 7 6	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	4 C 0 8 4	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	4 C 0 8 5	
C 1 2 N	15/85 (2006.01)	C 1 2 N	15/85	Z	4 C 0 8 6
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全235頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-564495(P2024-564495)			(71)出願人	524397668
(86)(22)出願日	令和5年4月28日(2023.4.28)				ブロードウィング バイオ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年12月25日(2024.12.25)				ライアビリティ カンパニー
(86)国際出願番号	PCT/US2023/020354				アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(87)国際公開番号	WO2023/212294				0 8 0 サウス サンフランシスコ オイ
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)				スター ポイント ブールヴァード 1 7 1
(31)優先権主張番号	63/336,747				スイート 3 0 0
(32)優先日	令和4年4月29日(2022.4.29)			(74)代理人	100103610
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 ▲吉▼田 和彦
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			(74)代理人	100109070
	最終頁に続く				弁理士 須田 洋之
				(74)代理人	100119013
					弁理士 山崎 一夫
				(74)代理人	100111796
					弁理士 服部 博信
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アンジオポエチン関連タンパク質7 特異的抗体及びその使用

(57)【要約】

本開示は、緑内障、ならびに視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の疾患の治療及び／または予防に関する。特に、本開示は、アンジオポエチン関連タンパク質7 (ANGPTL7) を標的として眼圧(IOP)を低下させて視神経の損傷を防止し、視覚を回復させる新規な治療用抗体、ならびに関連する組成物及び方法を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトアンジオポエチン様タンパク質 7 (ANGPTL7) に特異的に結合する抗体、またはその抗原結合断片であって、任意に、前記ヒトANGPTL7は、配列番号 370 ~ 374 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるポリペプチドである、前記抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

以下の機能的特徴のいずれか 1 つ以上を示す、請求項 1 に記載の抗体、またはその抗原結合断片：

- a. 対象の眼に投与された場合、対照と比較して房水流出能を増加させることであって、任意に、前記対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7 タンパク質処理、またはANGPTL7 タンパク質とアイソタイプ対照抗体処理である、前記増加させること、及び／または
- b. ANGPTL7 に約 100 nM 以下の K_D で結合すること、及び／または
- c. 配列が表 11 に提示される例示的な抗体のいずれか 1 つの V H 及び V L 配列を含む抗体と同じANGPTL7 上のエピトープに結合すること、及び／または
- d. 配列が表 11 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの V H 及び V L 配列を含む抗体と、ANGPTL7 への結合を競合すること。

10

【請求項 3】

モノクローナルであり、任意に組換えである、請求項 1 または請求項 2 に記載の抗体、またはその抗原結合断片。

20

【請求項 4】

ヒト、ヒト化、またはキメラである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

完全長抗体、単鎖抗体、単鎖可変断片 (scFv)、可変断片 (Fv)、抗原結合領域 (Fab)、Fab-C、Fab'-SH、(Fab')₂、単ドメイン抗体 (sdAb)、VHH 抗体、ナノボディ、ラクダ科由来の単ドメイン抗体、サメIgNAR 由来の単ドメイン抗体断片 (VNAR)、ダイアボディ、トリアボディ、アンチカリンまたはアプタマーであり、任意に前記抗体は、Fc 領域、例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 領域を含む完全長抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片。

30

【請求項 6】

任意に以下から選択される少なくとも 1 つの追加の部分にコンジュゲートされる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片：

- a. ヒトANGPTL7 ではない標的に特異的に結合することができる抗体またはその抗原結合断片等の抗原結合部分であって、好ましくは前記標的は、ヒトの眼で発現している、前記抗原結合部分、
- b. 治療部分または細胞傷害性部分、
- c. 検出部分、
- d. 純化部分、
- e. 半減期延長部分、任意に、少なくとも 20 アミノ酸長であり、G、A、S、T、E、及び P 残基の任意の組合せを含むポリペプチドであって、前記抗体の C または N 末端にコンジュゲートされる、前記ポリペプチド。

40

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片であって、

- a. 配列が表 11 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの 1 つ、2 つまたは 3 つすべての HCDR、及び任意に、また、前記例示的な抗体の対応する LCDR のうちの 1 つ、2 つまたは 3 つすべて、及び／または
- b. 配列が表 11 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの V H 配列に対して少な

50

くとも 90% の同一性を有する V H 配列、及び任意に、また、前記例示的な抗体の対応する V L 配列に対して少なくとも 90% の同一性を有する V L 配列であって、好ましくは、前記 H C D R または L C D R における変化が許容されない、前記 V H 配列、及び任意に前記 V L 配列、及び／または

c. 配列が表 1 1 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの 6 つの C D R すべて、及び／または

d. 配列が表 1 1 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの V H 及び V L 配列、及び／または

e. 配列が表 1 1 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの完全長重鎖 (V H + 定常) 配列、及び任意に、また、前記例示的な抗体の対応する完全長軽鎖 (V L + 定常) 配列、を含むポリペプチドである、前記抗体、またはその抗原結合断片。

10

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドであって、任意に、配列が表 1 1 に提示される前記例示的な抗体のいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 70%、80%、90% または 100% 同一性を有する核酸配列を含むかまたはそれからなる、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 9】

任意にアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター、レンチウイルス (L V) ベクター、単純ヘルペスウイルス (H S V) ベクター、またはレトロウイルスベクターである、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

20

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体、もしくはその抗原結合断片、ポリヌクレオチド、またはベクター、及び任意に、

a. 少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤、または保存剤、及び／または

b. 少なくとも 1 つの追加の活性成分、を含む医薬組成物。

【請求項 11】

任意に、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラントを使用する送達により、好ましくは硝子液への注射により、対象への経眼投与に適している、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

医薬として使用するための、任意に、対象の眼の疾患を治療する方法において使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその抗原結合断片、請求項 8 に記載のポリヌクレオチド、請求項 9 に記載のベクター、または請求項 10 もしくは 11 に記載の組成物。

30

【請求項 13】

前記疾患が、前記対象の眼における眼圧の上昇及び／または房水流出能の低下を特徴とする、請求項 12 に記載の使用のための抗体、断片、ポリヌクレオチド、ベクター、または組成物。

【請求項 14】

前記方法は、好ましくは硝子液への注射による前記抗体の経眼投与を含み、前記投与は、好ましくは、前記対象における、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目から選択される少なくとも 1 つの症状を緩和する、請求項 12 または 13 に記載の使用のための抗体、断片、ポリヌクレオチド、ベクター、または組成物。

40

【請求項 15】

前記疾患が、緑内障、及び／または視神経または網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患であり、任意に前記緑内障は、原発性またはグルココルチコイド誘発性緑内障である、請求項 12 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の使用のための抗体、断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは組成物。

【請求項 16】

50

アンジオポエチン様タンパク質 7 (ANGPTL7) ペプチドに対する抗体、またはその抗原結合断片であって、相補性決定領域 (CDR) HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 を含む重鎖可変領域 (VH)、及び相補性決定領域 (CDR) LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む軽鎖可変領域 (VL) を含み、
前記 HCDR1 は、次のアミノ酸配列のうちの 1 つを含み：

- (a) $X_1YX_2IX_3$ (配列番号 1)、式中、 X_1 は、S または D であり； X_2 は、G または Y であり； X_3 は、S または H である；
- (b) TSGVGVG (配列番号 18)；
- (c) $X_1X_2X_3MX_4$ (配列番号 27)、式中、 X_1 は、V、S、D、または T であり； X_2 は、Y、H、または F であり； X_3 は、D、G、S、または A であり； X_4 は、H、S、または N である；または
- (d) $SX_1SX_2YWX_3$ (配列番号 74)、式中、 X_1 は、S または G であり； X_2 は、S または Y であり； X_3 は、G または S である；

前記 HCDR2 は、次のアミノ酸配列のうちの 1 つを含み：

- (a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAXQX_7X_8X_9G$ (配列番号 7)、式中、 X_1 は、S、I、または N であり； X_2 は、A または P であり； X_3 は、Y または N であり； X_4 は、N または T であり； X_5 は、N または A であり； X_6 は、N または K であり； X_7 は、N または K であり； X_8 は、L または F であり； X_9 は、R または Q である；
- (b) $LIYWND DKX_1YSPSLKS$ (配列番号 21)、式中、 X_1 は、R または Q である；
- (c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ (配列番号 43)、式中、 X_1 は、G、T、S、A、V、H、または I であり； X_2 は、I または M であり； X_3 は、D、N、T、S、または G であり； X_4 は、P、W、S、G、または Y であり； X_5 は、D、A、N、S、または Y であり； X_6 は、G または S であり； X_7 は、D、G、Y、S、I、または N であり； X_8 は、T、S、N、I、Y、または D であり； X_9 は、Y、T、F、M、K、G、または I であり； X_{10} は、Y、G、または F であり； X_{11} は、P、Y、または A であり； X_{12} は、G、D、または A であり； X_{13} は、S または D であり； X_{14} は、V、L、または S であり； X_{15} は、K または M である；または
- (d) $X_1IYYSGSTX_2SNPSLKS$ (配列番号 78)、式中、 X_1 は、S、または Y であり； X_2 は、Y または S である；

前記 HCDR3 は、次のアミノ酸配列のうちの 1 つを含み：

- (a) 配列番号 13～17；
- (b) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$ (配列番号 24)、式中、 X_1 は、S、D、または N であり； X_2 は、Y または P であり； X_3 は、G または D であり； X_4 は、D または Y であり； X_5 は、Y または G であり； X_6 は、W または D であり； X_7 は、L または Y である；
- (c) 配列番号 59～73；または
- (d) $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$ (配列番号 82)、式中、 X_1 は、Q または A であり； X_2 は、Y または K であり； X_3 は、I または W であり； X_4 は、S または E であり； X_5 は、T または D であり； X_6 は、E または Y であり； X_7 は、Y または F であり； X_8 は、F または D であり； X_9 は、Q または Y である；及び

前記 LCDR1 は、配列番号 87～97、配列番号 123～127、または配列番号 141～149 のいずれかのアミノ酸配列を含み；前記 LCDR2 は、配列番号 99～109、配列番号 129～133、または配列番号 151～159 のいずれかのアミノ酸配列を含み；前記 LCDR3 は、配列番号 111～121、配列番号 135～139、または配列番号 161～169 のいずれかのアミノ酸配列を含む、前記抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 17】

アンジオポエチン様タンパク質 7 (ANGPTL7) ペプチドに対する抗体、またはその抗原結合断片であって、相補性決定領域 (CDR) HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 を含む重鎖可変領域 (VH)、及び相補性決定領域 (CDR) LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を含む軽鎖可変領域 (VL) を含み、

D R 3を含む重鎖可変領域（V H）、及び相補性決定領域（C D R）L C D R 1、L C D R 2、及びL C D R 3を含む軽鎖可変領域（V L）を含み、
前記L C D R 1は、次のアミノ酸配列のうちの1つを含み：

（a）R A S Q X₁ I X₂ X₃ X₄ L X₅（配列番号86）、式中、X₁は、GまたはSであり；X₂は、S、R、またはYであり；X₃は、S、N、またはIであり；X₄は、W、D、またはYであり；X₅は、A、G、またはNである；

（b）R S S Q S L X₁ X₂ S X₃ X₄ X₅ X₆ Y L X₇（配列番号122）、式中、X₁は、LまたはVであり；X₂は、H、Y、またはFであり；X₃は、NまたはDであり；X₄は、RまたはGであり；X₅は、YまたはNであり；X₆は、NまたはTであり；X₇は、DまたはNである；または

（c）R A S Q S V S X₁ X₂ X₃ X₄ A（配列番号140）、式中、X₁は、S、N、またはRであり；X₂は、YまたはSであり；X₃は、LまたはYであり；X₄は、AまたはLである；

前記L C D R 2は、次のアミノ酸配列のうちの1つを含み：

（a）A X₁ S S L X₂ S（配列番号98）、式中、X₁は、AまたはTであり；X₂は、QまたはPである；

（b）X₁ X₂ S N R X₃ S（配列番号128）、式中、X₁は、L、K、またはEであり；X₂は、GまたはVであり；X₃は、AまたはDである；または

（c）X₁ A S X₂ R A T（配列番号150）、式中、X₁は、DまたはGであり；X₂は、N、S、またはTである；

前記L C D R 3は、次のアミノ酸配列のうちの1つを含み：

（a）X₁ Q X₂ X₃ X₄ X₅ P X₆ X₇（配列番号110）、式中、X₁は、LまたはQであり；X₂は、A、H、S、またはDであり；X₃は、N、F、またはYであり；X₄は、S、T、またはNであり；X₅は、F、Y、またはTであり；X₆は、W、L、I、P、またはYであり；X₇は、TまたはYである；

（b）M Q X₁ X₂ X₃ X₄ P X₅ T（配列番号134）、式中、X₁は、TまたはGであり；X₂は、LまたはTであり；X₃は、QまたはHであり；X₄は、TまたはWであり；X₅は、YまたはWである；または

（c）Q Q X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ T（配列番号160）、式中、X₁は、R、Y、またはGであり；X₂は、S、G、またはQであり；X₃は、N、S、またはVであり；X₄は、W、S、またはIであり；X₅は、PまたはLであり；X₆は、L、S、P、またはTである；及び

前記H C D R 1は、配列番号2～6、配列番号19～20、配列番号28～42、または配列番号75～77のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；前記H C D R 2は、配列番号8～12、配列番号22～23、配列番号44～58、または配列番号79～81のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；前記H C D R 3は、配列番号13～17、配列番号25～26、配列番号59～73、または配列番号83～85のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む、前記抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項18】

前記H C D R 1は、配列番号2のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 2は、配列番号8のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 3は、配列番号13のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項19】

前記H C D R 1は、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 2は、配列番号9のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 3は、配列番号14のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項20】

前記H C D R 1は、配列番号4のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 2は、配列番号10のアミノ酸配列を含み、前記H C D R 3は、配列番号15のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

前記 H C D R 1 は、配列番号 36 のアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 2 は、配列番号

52のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号67のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項34】

前記HCDR1は、配列番号37のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号53のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号68のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項35】

前記HCDR1は、配列番号38のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号54のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号69のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項36】

前記HCDR1は、配列番号39のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号55のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号70のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項37】

前記HCDR1は、配列番号40のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号56のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号71のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項38】

前記HCDR1は、配列番号41のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号57のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号72のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項39】

前記HCDR1は、配列番号42のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号58のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号73のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項40】

前記HCDR1は、配列番号75のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号79のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号83のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項41】

前記HCDR1は、配列番号76のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号80のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号84のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項42】

前記HCDR1は、配列番号77のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、配列番号81のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3は、配列番号85のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項43】

前記LCDR1は、配列番号87のアミノ酸配列を含み、前記LCDR2は、配列番号99のアミノ酸配列を含み、前記LCDR3は、配列番号111のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項44】

前記LCDR1は、配列番号88のアミノ酸配列を含み、前記LCDR2は、配列番号100のアミノ酸配列を含み、前記LCDR3は、配列番号112のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

【請求項45】

前記LCDR1は、配列番号89のアミノ酸配列を含み、前記LCDR2は、配列番号101のアミノ酸配列を含み、前記LCDR3は、配列番号113のアミノ酸配列を含む、請求項16または請求項17に記載の抗体。

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

前記 L C D R 1 は、配列番号 127 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号

号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 5 9】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 1 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 0】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 2 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

10

【請求項 6 1】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 3 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 2】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 3】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

20

【請求項 6 4】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 5】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

30

【請求項 6 6】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 7】

前記 L C D R 1 は、配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 6 8】

前記 V H は、以下のいずれかと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体：

40

- (a) 配列番号 1 7 0 ~ 1 7 4、
- (b) 配列番号 1 9 0 ~ 1 9 1、
- (c) 配列番号 1 9 8 ~ 2 1 2、または
- (d) 配列番号 2 5 8 ~ 2 6 0。

【請求項 6 9】

前記 V L は、以下のいずれかと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体：

- (a) 配列番号 1 8 0 ~ 1 8 4、
- (b) 配列番号 1 9 4 ~ 1 9 5、

50

(c) 配列番号 228～242、または

(d) 配列番号 264～266。

【請求項 70】

前記 V H は、配列番号 170 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 180 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 71】

前記 V H は、配列番号 171 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 181 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 72】

前記 V H は、配列番号 172 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 182 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 73】

前記 V H は、配列番号 173 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 183 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 74】

前記 V H は、配列番号 174 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 184 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 75】

前記 V H は、配列番号 190 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 194 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 76】

前記 V H は、配列番号 191 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 195 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 77】

前記 V H は、配列番号 198 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 228 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 78】

前記 V H は、配列番号 199 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 229 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 79】

前記 V H は、配列番号 200 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 230 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 80】

前記 V H は、配列番号 201 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 231 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 81】

前記 V H は、配列番号 202 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 232 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

10

20

30

40

50

V L は、配列番号 2 6 6 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 9 5】

A N G P T L 7 に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる、請求項 1 6 ～ 9 4 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 9 6】

前記対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、A N G P T L 7 タンパク質処理、及び A N G P T L 7 タンパク質とアイソタイプ対照抗体処理からなる群から選択される、9 5 に記載の抗体。

【請求項 9 7】

請求項 9 5 または請求項 9 6 に記載の抗体であって、

(a) 前記 V H は、配列番号 2 1 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 4 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(b) 前記 V H は、配列番号 2 0 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(c) 前記 V H は、配列番号 2 5 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 6 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(d) 前記 V H は、配列番号 2 0 7 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 7 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(e) 前記 V H は、配列番号 2 0 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(f) 前記 V H は、配列番号 2 6 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 6 6 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(g) 前記 V H は、配列番号 2 0 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(h) 前記 V H は、配列番号 2 0 6 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 6 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(i) 前記 V H は、配列番号 2 0 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(j) 前記 V H は、配列番号 1 9 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 1 9 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(k) 前記 V H は、配列番号 2 0 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(l) 前記 V H は、配列番号 2 1 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 4 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(m) 前記 V H は、配列番号 1 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 2 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(n) 前記 V H は、配列番号 1 9 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 1 9 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(o) 前記 V H は、配列番号 2 0 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(p) 前記 V H は、配列番号 2 1 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 4 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、または

(q) 前記 V H は、配列番号 1 9 9 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 2 9 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、前記抗体。

【請求項 9 8】

請求項 8 1 または請求項 8 2 に記載の抗体であって、

(a) 前記 V H は、配列番号 2 1 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 4 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、

(b) 前記 V H は、配列番号 200 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 230 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、または
(c) 前記 V H は、配列番号 258 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 264 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、前記抗体。

【請求項 99】

請求項 95 または請求項 96 に記載の抗体であって、

(a) 前記 V H は、配列番号 207 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 237 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(b) 前記 V H は、配列番号 204 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 234 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(c) 前記 V H は、配列番号 260 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 266 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(d) 前記 V H は、配列番号 205 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 235 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(e) 前記 V H は、配列番号 206 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 236 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(f) 前記 V H は、配列番号 208 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 238 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(g) 前記 V H は、配列番号 191 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 195 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(h) 前記 V H は、配列番号 203 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 233 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(i) 前記 V H は、配列番号 212 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 242 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(j) 前記 V H は、配列番号 198 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 228 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、または
(j) 前記 V H は、配列番号 190 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 194 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、前記抗体。

【請求項 100】

請求項 95 または請求項 96 に記載の抗体であって、

(a) 前記 V H は、配列番号 202 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 232 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
(b) 前記 V H は、配列番号 211 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 241 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、または
(c) 前記 V H は、配列番号 199 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 229 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、前記抗体。

【請求項 101】

モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、及び／またはキメラ抗体である、請求項 16～100 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 102】

F a b、F a b - C、F a b' - S H、F v、s c F v、及び (F a b')₂断片からなる群から選択される断片である、請求項 16～101 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 103】

単一特異性抗体である、請求項 16～102 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 104】

二重特異性抗体である、請求項 16～103 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 105】

検出部分を含む、請求項 16～104 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 106】

純化部分を含む、請求項 16～105 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 107】

半減期延長部分を含む、請求項 16～106 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 108】

前記半減期延長部分は、少なくとも 20 アミノ酸長であるポリペプチドであって、G、A、S、T、E、及び P 残基の任意の組合せを含む、前記ポリペプチドを含む、請求項 107 に記載の抗体。

【請求項 109】

前記半減期延長ポリペプチドは、前記抗体の C 末端または N 末端に結合する、請求項 108 に記載の抗体。

【請求項 110】

請求項 1～109 に記載の抗体のうちのいずれかを含む、医薬組成物。

【請求項 111】

経眼投与用に適している、請求項 110 に記載の組成物。

【請求項 112】

前記経眼投与は、硝子液への注射を含む、請求項 111 に記載の組成物。

【請求項 113】

前記経眼投与は、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラントを使用して前記抗体を送達することを、請求項 111 に記載の組成物。

【請求項 114】

有効量の請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患を治療する方法。

【請求項 115】

前記医薬組成物は、眼に投与され、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を治療する、請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患に関連する前記少なくとも 1 つの症状は、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目を含む、請求項 114 または請求項 115 に記載の方法。

【請求項 117】

前記医薬組成物を投与することにより、前記対象の眼における眼圧が減弱し、及び／または房水流出能が増加する、請求項 114～116 のいずれかに記載の方法。

【請求項 118】

前記医薬組成物は、約 0.0001 mg / 用量～約 100 mg / 用量の範囲の用量で投与される、請求項 114～117 のいずれかに記載の方法。

【請求項 119】

前記医薬組成物は、約 0.0001 mg / ml～約 100 mg / ml の範囲の用量で投与される、請求項 114～117 のいずれかに記載の方法。

【請求項 120】

以下の核酸配列のいずれかに対して少なくとも 70 % の同一性を有するポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 175～179、

(b) 配列番号 192～193、

(c) 配列番号 213～227、または

10

20

30

40

50

(d) 配列番号 261～263。

【請求項 121】

以下の核酸配列のいずれかに対して少なくとも 70% の同一性を有するポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 185～189、

(b) 配列番号 196～197、

(c) 配列番号 243～257、または

(d) 配列番号 267～269。

【請求項 122】

以下の核酸配列のいずれかに対して少なくとも 80% の同一性を有するポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 175～179、

(b) 配列番号 192～193、

(c) 配列番号 213～227、または

(d) 配列番号 261～263。

【請求項 123】

以下の核酸配列のいずれかに対して少なくとも 80% の同一性を有するポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 185～189、

(b) 配列番号 196～197、

(c) 配列番号 243～257、または

(d) 配列番号 267～269。

【請求項 124】

ポリヌクレオチドであって、

(a) 配列番号 175 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 185 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(b) 配列番号 176 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 186 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(c) 配列番号 177 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 187 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(d) 配列番号 178 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 188 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、または

(e) 配列番号 179 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 189 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、を含む、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 125】

ポリヌクレオチドであって、

(a) 配列番号 192 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 196 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、または

(b) 配列番号 193 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 197 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、を含む、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 126】

ポリヌクレオチドであって、

(a) 配列番号 213 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 243 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(b) 配列番号 214 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 244 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(c) 配列番号 215 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 245 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

(d) 配列番号 216 と少なくとも 70% 同一である核酸配列及び配列番号 246 と少なくとも 70% 同一である核酸配列、

- (e) 配列番号 217 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 247 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (f) 配列番号 218 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 248 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (g) 配列番号 219 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 249 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (h) 配列番号 220 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 250 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (i) 配列番号 221 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 251 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (j) 配列番号 222 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 252 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (k) 配列番号 223 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 253 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (l) 配列番号 224 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 254 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (m) 配列番号 225 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 255 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (n) 配列番号 226 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 256 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、または
- (o) 配列番号 227 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 257 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、を含む、前記ポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 127】

ポリヌクレオチドであって、

- (a) 配列番号 261 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 267 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、
- (b) 配列番号 262 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 268 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、または
- (c) 配列番号 263 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列及び配列番号 269 と少なくとも 70 % 同一である核酸配列、を含む、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 128】

請求項 120 ～ 127 に記載のポリヌクレオチドのいずれかを含む発現ベクター。

【請求項 129】

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、レンチウイルス (LV) ベクター、単純ヘルペスウイルス (HSV) ベクター、及びレトロウイルスベクターのうちの少なくとも 1 つである、請求項 128 に記載の発現ベクター。

【請求項 130】

眼の遺伝子治療を、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の請求項 128 または請求項 129 に記載の発現ベクターを含む医薬組成物を注射することを含む、前記方法。

【請求項 131】

緑内障、及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患を治療する方法であって、有効量の請求項 128 または請求項 129 に記載の発現ベクターを含む医薬組成物を投与することを含み、前記医薬組成物を投与することにより、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患の少なくとも 1 つの症状が治療される、前記方法。

【請求項 132】

配列番号 370 ～ 374 のいずれかのアミノ酸配列を有する ANGPTL7 ポリペプチド由来のエピトープと結合する、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 133】

約 100 nM 以下の K_D で ANGPLT7 ポリペプチドに由来するエピトープと結合する、請求項 16 または請求項 17 に記載の抗体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022 年 4 月 29 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 336, 747 号に基づく優先権及び利益を請求するものであり、該出願は、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0002】

配列表

本明細書と共に提出される、2023 年 3 月 30 日に生成された 410, 410 バイトのファイルサイズを有する「40185__601__SequenceListing」と題されたコンピュータ可読配列表のテキストは、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0003】

本開示の実施形態は、緑内障、ならびに視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の疾患の治療及び／または予防に関する。特に、本開示は、アンジオポエチン関連タンパク質 7 (ANGPTL7) を標的として眼圧 (IOP) を低下させて視神経の損傷を防止し、視覚を回復させる新規な治療用抗体、ならびに関連する組成物及び方法を提供する。

【背景技術】

【0004】

緑内障は、視野喪失、そして最終的には失明につながり得る視神経乳頭の特徴的な構造化に関連する一群の視神経障害である。失明は最も一般的に、スネレン眼科検定表で 20 / 200 またはそれより劣る視力または 20 度未満の視野として定義される。法的失明は、よりよく見える方の眼によるこれらの基準を満たした状態を指す。2020 年までに、世界中で約 7960 万人が緑内障を有し、1100 万人超が緑内障により両方失明する。40 歳以上の 200 万人を超える米国人が緑内障に罹患しており、米国人集団を対象とした研究では、これらの症例の半分超が未診断または未治療の可能性があると推定されている。黒人及びヒスパニック系の人の場合、緑内障は不可逆的な失明の主な原因である。緑内障は、これらの集団において失明の症例の 25% 超を占めており、糖尿病性網膜症（黒人及びヒスパニックで、それぞれ、症例の 7.3% 及び 14.3% を占める）及び加齢性黄斑変性症（黒人及びヒスパニックで、それぞれ、症例の 4.4% 及び 14.3% を占める）よりも一般的な失明の原因となっている。ヒスパニックの間では、緑内障は、白内障よりも失明の原因となることが多い（28.6% 対 14.3%）。2009 年、メディケア受領者は、緑内障関連の来院、検査、及び処置に 7 億 4,800 万ドルを費やした。失明していない緑内障の患者は、機能が制限される可能性があり、運転停止及び読書能力の低下につながる。

【0005】

緑内障の最も一般的な 2 つの形態は、原発性開放隅角緑内障 (POAG) 及び原発性閉塞隅角緑内障 (PACG) であり、米国及び欧州では、前者が後者よりも約 7 倍一般的である。POAG 及び PACG が治療されないままである場合、典型的な疾患経過は、慢性、進行性、かつ不可逆的な視野喪失であり、これはトンネル状視野まで進行し、最終的には中心視覚を喪失することがある。眼圧を低下させる治療は、ランダム化臨床試験の転帰を改善することが示されている。眼の角度は、虹彩と角膜の間の接合部であり、線維柱帯網が眼の前眼房から眼房水を排出する。POAG では、線維柱帯網が虹彩組織によってブロックされないため、角度は開いたままである。眼圧は、機械的ストレスとして視神経で網膜神経節細胞の軸索に伝達され、細胞死を引き起こす。しかしながら、緑内障患者の約 50% は、診断時に 10 ~ 21 mm Hg のいわゆる「正常」範囲内の眼圧を有する。網膜神経節細胞の 30% が失われた後にのみ、視野検査に視野欠損が存在する。PACG に

10

20

30

40

50

において、末梢性の虹彩が、正常な房水の流出を妨げる。これは、眼圧の上昇及び視神経の損傷につながる可能性がある。PACGのリスクがある眼は、短く、前眼房が浅い傾向がある。PACGを有する患者は、眼圧の急激な上昇後に発生する急性または亜急性イベント、または発症が潜在性であり、ほとんど無症状である慢性PACGから発生する急性または亜急性イベントを経験することがある。

【発明の概要】

【0006】

本開示の実施形態は、ヒトアンジオポエチン様タンパク質7 (ANGPTL7) に特異的に結合する抗体、またはその抗原結合断片を含み、任意に、該ヒトANGPTL7は、配列番号370～374のいずれか1つのアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるポリペプチドである。

10

【0007】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、以下の機能的特徴のいずれか1つ以上を示す：対象の眼に投与された場合、対照と比較して房水流出能を増加させ、任意に、対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7タンパク質処理、もしくはANGPTL7タンパク質とアイソタイプ対照抗体処理である、及び／または約100nM以下の K_D でANGPTL7に結合する、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH及びVL配列を含む抗体と同じANGPTL7上のエピトープに結合する、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH及びVL配列を含む抗体とANGPTL7への結合について競合する。

20

【0008】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、モノクローナルであり、任意に組換え型である。いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、ヒト、ヒト化、またはキメラである。

【0009】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、完全長抗体、単鎖抗体、単鎖可変断片 (scFv)、可変断片 (Fv)、抗原結合領域 (Fab)、Fab-C、Fab'-SH、(Fab')₂、単ドメイン抗体 (sdAb)、VHH抗体、ナノボディ、ラクダ科由来の単ドメイン抗体、サメIgNAR由来の単ドメイン抗体断片 (VNAR)、ダイアボディ、トリアボディ、アンチカリンまたはアプタマーであり、任意に抗体は、Fc領域、例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4領域を含む完全長抗体である。

30

【0010】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、少なくとも1つの追加の部分であって、任意に以下：ヒトANGPTL7ではない標的であって、好ましくはヒトの眼で発現される標的に特異的に結合することができる抗体またはその抗原結合断片等の抗原結合部分、治療部分または細胞傷害性部分、検出部分、純化部分、半減期延長部分、任意に、少なくとも20アミノ酸長であり、G、A、S、T、E、及びP残基の任意の組合せを含むポリペプチドであって、抗体のCまたはN末端にコンジュゲートされるポリペプチド、から選択される追加の部分にコンジュゲートされる。

40

【0011】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、以下：配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つの1つ、2つまたはすべての3つのHCDR、及び任意にまた、例示的な抗体の1つ、2つまたはすべての3つの対応するLCDR；及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH配列に対して少なくとも90%同一性を有するVH配列、及び任意にまた、例示的な抗体の対応するVL配列に対して少なくとも90%同一性を有するVL配列であって、好ましくはHCDRまたはLCDRにおける変化は許容されない配列、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体例示的な抗体のいずれかのすべての6つのCDR；及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH及びVL配列；及び／または配列が表11に提示され

50

る例示的抗体のいずれか1つの全長重鎖（VH+定常）配列、及び任意にまた、例示的抗体の対応する全長軽鎖（VL+定常）配列、を含むポリペプチドである。

【0012】

本開示の実施形態はまた、先行する段落のいずれかに記載の抗体、またはその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドであって、任意に、配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも70%、80%、90%または100%同一性を有する核酸配列を含むか、またはそれからなるポリヌクレオチドを含む。

【0013】

本開示の実施形態はまた、任意にアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター、レンチウイルス（LV）ベクター、単純ヘルペスウイルス（HSV）ベクター、またはレトロウイルスベクターである、先行する段落のポリヌクレオチドを含む発現ベクターを含む。

【0014】

本開示の実施形態はまた、先行する段落のいずれか1つによる抗体もしくはその抗原結合断片、ポリヌクレオチド、またはベクター、及び任意に以下：少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤、または保存剤、及び／または少なくとも1つの追加の活性成分を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、任意に、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラントを使用する送達により、好ましくは硝子体液内への注射により、対象への経眼投与に適している。

【0015】

本開示の実施形態はまた、医薬として使用するための、任意に、対象の眼の疾患を治療する方法における使用のための、先行する段落のいずれかの抗体、もしくはその抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、または組成物を含む。いくつかの実施形態では、疾患は、対象の眼における眼圧の上昇及び／または房水流出能の低下を特徴とする。いくつかの実施形態では、方法は、好ましくは硝子液への注射による抗体の経眼投与を含み、該投与は、好ましくは、対象における、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目から選択される少なくとも1つの症状を緩和する。いくつかの実施形態では、疾患は、緑内障、及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患であり、任意に、該緑内障は、原発性またはグルココルチコイド誘発性緑内障である。

【0016】

本開示の実施形態は、アンジオポエチン様タンパク質7（ANGPTL7）ペプチド、またはその抗原結合断片に対する抗体であって、相補性決定領域（CDR）HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含む重鎖可変領域（VH）、及び相補性決定領域（CDR）LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）を含む抗体を含む。いくつかの実施形態では、HCDR1は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：

（a） $X_1YX_2IX_3$ （配列番号1）、式中、 X_1 は、SまたはDであり、 X_2 は、GまたはYであり、 X_3 は、SまたはHである、（b） $TSGVG VG$ （配列番号18）、（c） $X_1X_2X_3MX_4$ （配列番号27）、式中、 X_1 は、V、S、D、またはTであり、 X_2 は、Y、H、またはFであり、 X_3 は、D、G、S、またはAであり、 X_4 は、H、S、またはNであり、または（d） $SX_1SX_2YWX_3$ （配列番号74）、式中、 X_1 は、SまたはGであり、 X_2 は、SまたはYであり、 X_3 は、GまたはSである。いくつかの実施形態において、HCDR2は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：（a） $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$ （配列番号7）、式中、 X_1 は、S、I、またはNであり、 X_2 は、AまたはPであり、 X_3 は、YまたはNであり、 X_4 は、NまたはTであり、 X_5 は、NまたはAであり、 X_6 は、NまたはKであり、 X_7 は、NまたはKであり、 X_8 は、LまたはFであり、 X_9 は、RまたはQであり、（b） $LIYW NDDKX_1YSPSLKS$ （配列番号21）、式中、 X_1 は、RまたはQであり、（c） $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ （配列番号43）、式中、 X_1 は、G、T、S、A、V、H、またはIであり、 X_2 は、IまたはMであり、 X_3 は、D

、N、T、S、またはGであり、X₄は、P、W、S、G、またはYであり、X₅は、D、A、N、S、またはYであり、X₆は、GまたはSであり、X₇は、D、G、Y、S、I、またはNであり、X₈は、T、S、N、I、Y、またはDであり、X₉は、Y、T、F、M、K、G、またはIであり、X₁₀は、Y、G、またはFであり、X₁₁は、P、Y、またはAであり、X₁₂は、G、D、またはAであり、X₁₃は、SまたはDであり、X₁₄は、V、L、またはSであり、X₁₅は、KまたはMであり、または(d) X₁IYYSGSTX₂SNPSLK S (配列番号78)、式中、X₁は、S、またはYであり、X₂は、YまたはSである。いくつかの実施形態において、HCDR3は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) 配列番号13~17、(b) X₁X₂X₃X₄X₅X₆FFDX₇ (配列番号24)、式中、X₁は、S、D、またはNであり、X₂は、YまたはPであり、X₃は、GまたはDであり、X₄は、DまたはYであり、X₅は、YまたはGであり、X₆は、WまたはDであり、X₇は、LまたはYである、(c) 配列番号59~73、または(d) X₁X₂X₃X₄G X₅X₆X₇X₈X₉Y (配列番号82)、式中、X₁は、QまたはAであり、X₂は、YまたはKであり、X₃は、IまたはWであり、X₄は、SまたはEであり、X₅は、TまたはDであり、X₆は、EまたはYであり、X₇は、YまたはFであり、X₈は、FまたはDであり、X₉は、QまたはYである。

10

20

30

40

50

【0017】

上記実施形態に従って、本開示の抗ANGPTL7抗体のLCDR1は、配列番号87~97、配列番号123~127、または配列番号141~149のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号99~109、配列番号129~133、または配列番号151~159のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号111~121、配列番号135~139、または配列番号161~169のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、本開示は、ANGPTL7ペプチド、またはその抗原結合断片に対する抗体を提供し、該抗体は、相補性決定領域HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含むVH、及び相補性決定領域LCDR1、LCDR2、LCDR3を含むVLを含み、LCDR1は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含み：(a) RASQX₁IX₂X₃X₄LX₅ (配列番号86)、式中X₁は、GまたはSであり、X₂は、S、R、またはYであり、X₃は、S、N、またはIであり、X₄は、W、D、またはYであり、X₅は、A、G、またはNであり、(b) RSSQS LX₁X₂SX₃X₄X₅X₆Y LX₇ (配列番号122)、式中X₁は、LまたはVであり、X₂は、H、Y、またはFであり、X₃は、NまたはDであり、X₄は、RまたはGであり、X₅は、YまたはNであり、X₆は、NまたはTであり、X₇は、DまたはNであり、または(c) RASQSVSX₁X₂X₃X₄A (配列番号140)、式中X₁は、S、N、またはRであり、X₂は、YまたはSであり、X₃は、LまたはYであり、X₄は、AまたはLである。いくつかの実施形態では、LCDR2は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含み：(a) AX₁SSLX₂S (配列番号98)、式中X₁は、AまたはTであり、X₂は、QまたはPであり、(b) X₁X₂SNRX₃S (配列番号128)、式中X₁は、L、K、またはEであり、X₂は、GまたはVであり、X₃は、AまたはDであり、または(c) X₁ASX₂RAT (配列番号150)、式中X₁は、DまたはGであり、X₂は、N、S、またはTである。いくつかの実施形態では、LCDR3は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含み：(a) X₁QX₂X₃X₄X₅PX₆X₇ (配列番号110)、式中X₁は、LまたはQであり、X₂は、A、H、S、またはDであり、X₃は、N、F、またはYであり、X₄は、S、T、またはNであり、X₅は、F、Y、またはTであり、X₆は、W、L、I、P、またはYであり、X₇は、TまたはYであり、(b) MQX₁X₂X₃X₄PX₅T (配列番号134)、式中X₁は、TまたはGであり、X₂は、LまたはTであり、X₃は、QまたはHであり、X₄は、TまたはWであり、X₅は、YまたはWであり、または(c) QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆T (配列番号160)、式中、X₁は、R、Y、またはGであり、X₂は、S、G、またはQであり、X₃は、N、S、またはVであり、X₄は、W、S、またはIであり、

X₅は、PまたはLであり、X₆は、L、S、P、またはTである。

【0019】

上記の実施形態に従って、本開示の抗ANGPTL7抗体のHC DR1は、配列番号2～6、配列番号19～20、配列番号28～42、または配列番号75～77のいずれかのアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号8～12、配列番号22～23、配列番号44～58、または配列番号79～81のいずれかのアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号13～17、配列番号25～26、配列番号59～73、または配列番号83～85のいずれかのアミノ酸配列を含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号2のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号8のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号13のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号3のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号9のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号14のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号4のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号10のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号15のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号5のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号11のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号16のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号6のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号12のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号17のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号7のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号14のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号20のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号19のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号22のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号25のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号20のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号23のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号26のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号28のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号44のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号59のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号29のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号45のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号60のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号30のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号46のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号61のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号31のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号47のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号62のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号32のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号48のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号63のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号33のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号49のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号64のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号34のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号50のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号65のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号35のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号51のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号66のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号36のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号52のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号67のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号37のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号53のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号68のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号38のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号54のアミノ酸配列を含み、HC DR3は、配列番号69のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、HC DR1は、配列番号39のアミノ酸配列を含み、HC DR2は、配列番号55のア

10

20

30

40

50

50

10

20

20

30

40

50

、V Hは、配列番号203と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号233と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号204と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号234と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号205と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号235と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号206と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号236と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号207と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号237と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号208と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号238と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号209と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号239と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号210と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号240と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号211と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号241と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号212と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号242と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号258と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号264と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号259と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号265と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、V Hは、配列番号260と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号266と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0022】

上記実施形態に従って、本開示は、様々な機能的特徴を含む抗ANGPTL7抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗ANGPTL7抗体は、ANGPTL7（またはその断片）に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる。いくつかの実施形態では、対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7タンパク質処理、及びANGPTL7タンパク質とアイソタイプ対照抗体処理からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、（a）配列番号210と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号240と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（b）配列番号200と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号230と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（c）配列番号258と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号264と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（d）配列番号207と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号237と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（e）配列番号204と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号234と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（f）配列番号260と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号266と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（g）配列番号205と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号235と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（h）配列番号206と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号236と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（i）配列番号208と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号238と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むV L、（j）配列番号191と少なくとも90%同一で

あるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号195と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(k)配列番号203と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号233と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(l)配列番号212と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号242と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(m)配列番号198と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号228と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(n)配列番号190と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号194と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(o)配列番号202と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号232と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(p)配列番号211と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号241と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、または(q)配列番号199と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号229と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、(a)配列番号210と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号240と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(b)配列番号200と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号230と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、または(c)配列番号258と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号264と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、(a)配列番号207と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号237と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(b)配列番号204と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号234と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(c)配列番号260と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号266と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(d)配列番号205と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号235と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(e)配列番号206と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号236と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(f)配列番号208と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号238と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(g)配列番号191と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号195と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(h)配列番号203と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号233と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(i)配列番号212と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号242と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(j)配列番号198と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号228と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、または(k)配列番号190と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号194と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

30

40

【0025】

いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、(a)配列番号202と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号232と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、(b)配列番号211と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号241と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVL、または(c)配列番号199と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号229と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

50

。

【0026】

上記実施形態に従って、本開示の抗ANGPTL7抗体は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、及び／またはキメラ抗体であり得る。いくつかの実施形態では、抗体は、Fab、Fab-C、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂断片からなる群から選択される断片である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、単一特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、同じまたは異なる抗原上の異なるエピトープを認識する二価抗体、三価抗体、または四価抗体を形成する2つ以上の単ドメイン抗体を含む。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、抗体は、検出部分を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、純化部分を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、半減期延長部分を含む。いくつかの実施形態では、半減期延長部分は、少なくとも20アミノ酸長であり、G、A、S、T、E、及びP残基の任意の組合せを含むポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、半減期延長ポリペプチドは、抗体のC末端またはN末端に結合される。

【0028】

本開示の抗ANGPTL7抗体は、眼疾患（例えば、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患）を治療するための治療有効量の医薬組成物の一部として投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、経眼投与に好適である。いくつかの実施形態では、経眼投与は、硝子液への注射を含む。いくつかの実施形態では、経眼投与は、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラントを使用して抗体を送達することを含む。

20

【0029】

本開示の実施形態はまた、緑内障及び／または視神経及び／または網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患を治療する方法を含む。これらの実施形態に従って、本方法は、治療有効量の本開示の抗ANGPTL7抗体を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、眼に投与され、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患に関連する少なくとも1つの症状を治療する。いくつかの実施形態では、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患に関連する少なくとも1つの症状は、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物を投与することにより、対象の眼内の眼圧が減弱し、及び／または房水流出能が増加する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.0001mg／投与～約100mg／投与の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.0001mg／ml～約100mg／mlの範囲の用量で投与される。

30

。

【0030】

本開示の実施形態はまた、本開示の抗ANGPTL7抗体のいずれかをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列のいずれかと少なくとも70%同一である配列を含む：(a) 配列番号175～179、(b) 配列番号192～193、(c) 配列番号213～227、または(d) 配列番号261～263。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列のいずれかと少なくとも70%同一である配列を含む：(a) 配列番号185～189、(b) 配列番号196～197、(c) 配列番号243～257、または(d) 配列番号267～269。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列のいずれかと少なくとも80%同一である配列を含む：(a) 配列番号175～179、(b) 配列番号192～193、(c) 配列番号213～227、または(d) 配列番号261～263。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列のいずれかと少なくと

40

50

も 80% 同一である配列を含む：(a) 配列番号 185～189、(b) 配列番号 196～197、(c) 配列番号 243～257、または (d) 配列番号 267～269。

【0031】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 175と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 185と少なくとも70%同一である核酸配列、(b) 配列番号 176と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 186と少なくとも70%同一である核酸配列、(c) 配列番号 177と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 187と少なくとも70%同一である核酸配列、(d) 配列番号 178と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 188と少なくとも70%同一である核酸配列、または (e) 配列番号 179と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 189と少なくとも70%同一である核酸配列を含む。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 192と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 196と少なくとも70%同一である核酸配列、または (b) 配列番号 193と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 197と少なくとも70%同一である核酸配列を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 213と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 243と少なくとも70%同一である核酸配列、(b) 配列番号 214と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 244と少なくとも70%同一である核酸配列、(c) 配列番号 215と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 245と少なくとも70%同一である核酸配列、(d) 配列番号 216と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 246と少なくとも70%同一である核酸配列、(e) 配列番号 217と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 247と少なくとも70%同一である核酸配列、(f) 配列番号 218と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 248と少なくとも70%同一である核酸配列、(g) 配列番号 219と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 249と少なくとも70%同一である核酸配列、(h) 配列番号 220と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 250と少なくとも70%同一である核酸配列、(i) 配列番号 221と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 251と少なくとも70%同一である核酸配列、(j) 配列番号 222と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 252と少なくとも70%同一である核酸配列、または (k) 配列番号 223と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 253と少なくとも70%同一である核酸配列、(l) 配列番号 224と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 254と少なくとも70%同一である核酸配列、(m) 配列番号 225と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 255と少なくとも70%同一である核酸配列、(n) 配列番号 226と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 256と少なくとも70%同一である核酸配列、または (o) 配列番号 227と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 257と少なくとも70%同一である核酸配列を含む。

20

30

40

【0034】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 261と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 267と少なくとも70%同一である核酸配列、(b) 配列番号 262と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 268と少なくとも70%同一である核酸配列、または (c) 配列番号 263と少なくとも70%同一である核酸配列及び配列番号 269と少なくとも70%同一である核酸配列を含む。

【0035】

50

これらの実施形態に従って、本開示は、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドのいずれかを含む発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、対象に抗体を送達するための本開示の抗ANGPTL7抗体を製造するのに好適である。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、遺伝子治療での使用に好適である（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを対象に送達するための発現ベクター）。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターであるか、またはAAV骨格を含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、レンチウイルスベクター（LV）であるか、またはLV骨格を含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、単純ヘルペスウイルス（HSV）ベクター、またはレトロウイルスベクターである。

10

【0036】

これらの実施形態に従って、本開示はまた、眼の遺伝子治療を必要とする対象にそれを実施する方法であって、有効量の本明細書に記載の発現ベクター（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクター）を含む医薬組成物を注射することを含む、方法を提供する。これらの実施形態に従って、本開示はまた、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載の発現ベクター（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクター）を含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物を投与することにより、緑内障及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患の少なくとも1つの症状を治療する。

20

【0037】

上記実施形態に従って、本開示の抗ANGPTL7抗体は、配列番号370～374のいずれかのアミノ酸配列を有するANGPTL7ポリペプチドまたはそのバリエーション由来するエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体は、ANGPTL7ポリペプチド由来のエピトープに約100nM以下の K_D で結合する。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】デキサメタゾンで5日間処理した後の対照と比較したANGPTL7遺伝子発現のレベルを示す代表的なデータ。

30

【図2】RNAseqパネルを使用した、ヒトTM及びSC細胞における3日間のANGPTL7（50mg/mL）処理からの処理誘発性遺伝子変化の代表的なデータ。

【図3A】房水流出能に対するANGPTL7の影響を評価するためにエキスピボのヒト眼組織モデルとして使用した3D-HTM足場技術（Glauconix）の代表的な概略図。

【図3B】ビヒクル（DMSO）、500nMのデキサメタゾン、50ng/mLのANGPTL7で処理した3D-HTMドナー2の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA（GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA）を使用して分析した（処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ N=4）。

40

【図3C】ビヒクル（DMSO）、500nMのデキサメタゾン、50ng/mLのANGPTL7で処理した3D-HTMドナー3の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA（GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA）を使用して分析した（処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ N=4）。

【図4A】ビヒクル（DMSO）、500nMのデキサメタゾン、または25、50、150ng/mLのANGPTL7で処理したドナー1の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA（GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA）を使用して分析した（処理群当たり* $P < 0.$

50

0.5、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ $N = 3$)。

【図4B】ビヒクル(DMSO)、500 nMのデキサメタゾン、または25、50、150 ng/mLのANGPTL7で処理したドナー2の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA)を使用して分析した(処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ $N = 3$)。

【図4C】ビヒクル(DMSO)、500 nMのデキサメタゾン、または25、50、150 ng/mLのANGPTL7で処理したドナー3の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA)を使用して分析した(処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ $N = 3$)。(図4A~図4Cのデータを生成するために使用された3D-HTM足場技術の概略図については、図3Aを参照されたい。)

【図5A】4つの異なる免疫化プロトコル/コホート(コホート1)による、ANGPTL7で免疫化したマウスの抗原血清力価を決定するために使用した代表的なELISA結果。

【図5B】4つの異なる免疫化プロトコル/コホート(コホート2)による、ANGPTL7で免疫化したマウスの抗原血清力価を決定するために使用した代表的なELISA結果。

【図5C】4つの異なる免疫化プロトコル/コホート(コホート3)による、ANGPTL7で免疫化したマウスの抗原血清力価を決定するために使用した代表的なELISA結果。

【図5D】4つの異なる免疫化プロトコル/コホート(コホート4)による、ANGPTL7で免疫化したマウスの抗原血清力価を決定するために使用した代表的なELISA結果。

【図6A】抗原に結合するために互いにブロックする抗体の能力を分析する代表的なヒートマップからのデータを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。

【図6B】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。細粒度ビニングネットワークからのデータを含む。

【図6C】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。結合されたバイナリデンドログラムからのデータを含む(色は、コミュニティビニングネットワーク内のピンを示す)。

【図6D】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。コミュニティビニングネットワークからのデータを含む。

【図6E】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。huANGPTL7-his(P62)に対する親和性に基づいたビニングデータを含む。

【図6F】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。抗体源(ハイブリドーマまたはファージ)に基づいたビニングデータを含む。

【図6G】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。フィブリノーゲンドメイン(P60P)結合に基づくビニングデータを含む。

【図6H】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。ウサギANGPTL7(p66)結合に基づいたビニングデータを含む。

10

20

30

40

50

【図 6 I】同様の競合プロファイルを有する抗体を徐々にグループ化する代表的なデンドログラムを含む、ANGPTL7 抗体クロスブロッキング実験の代表的な結果。マウス ANGPTL7 結合に基づくビニングデータを含む。

【図 7】3D HTM/HSC 組織モデル（図 3 A 参照）を使用した、従来の房水流出能に対する抗 ANGPTL7 抗体の効果の代表的な結果。ビヒクル（DMSO）、500 nM のデキサメタゾン、50 ng/mL の ANGPTL7（1.1 nM）単独、50 ng の ANGPTL7 + 11.1 nM のアイソタイプ対照抗体（330）、及び 11.1 nM の 20 種の異なる抗 ANGPTL7 抗体プラス 50 ng/mL の ANGPTL7 で処理した 1 ドナー細胞株の房水流出能。試料を、一元配置 ANOVA（GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA）を使用して、アイソタイプ対照（330）に対する影響について分析した（治療群当たり *P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001、****P < 0.0001 N = 3）。

【図 8 A】ANGPTL7 ノックアウトマウスにおけるデキサメタゾン誘発性高眼圧の影響の代表的なデータ。移植手術後のマウスの体重データを含む。デキサメタゾンは、PBS 処理マウスと比較して、雄のマウスにおいて体重増加を損ない、それにより、デキサメタゾン浸透圧ポンプが適切に機能していることが確認された。

【図 8 B】ANGPTL7 ノックアウトマウスにおけるデキサメタゾン誘発性高眼圧の影響の代表的なデータ。PBS 対照またはデキサメタゾン（4 mg/kg/日）を投与した ANGPTL7 WT 及び ANGPTL7 KO マウスの眼圧（IOP）データを含む。浸透圧ポンプは 0 日目に埋め込まれた。

【図 8 C】ANGPTL7 ノックアウトマウスにおけるデキサメタゾン誘発性高眼圧の影響の代表的なデータ。PBS ビヒクルまたはデキサメタゾン（4 mg/kg/日）を含有する浸透圧ポンプを埋め込まれた ANGPTL7 WT 及び ANGPTL7 KO マウスの 28 日間にわたる IOP の変化の代表的なデータを含む。すべての IOP 値をベースライン（0 日目）の読み取り値に対して正規化した。

【図 9 A】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。2 mg 用量での対照からのデータを含む。眼圧（IOP）測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 B】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。2 mg 用量での対照からのデータを含む。眼圧（IOP）の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 C】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 ANGPTL7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼（OD）に、または対応するビヒクル用量を左眼（OS）に注射した。眼圧（IOP）測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 D】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 ANGPTL7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼（OD）に、または対応するビヒクル用量を左眼（OS）に注射した。眼圧（IOP）の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 E】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 ANGPTL7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼（OD）に、または対応するビヒクル用量を左眼（OS）に注射した。眼圧（IOP）測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 F】ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内（IVT）注射を使用した抗 ANGPTL7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 AN

10

20

30

40

50

G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 G】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 H】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 I】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 J】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 K】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 L】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 M】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 N】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 O】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 P】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N

10

20

30

40

50

G P T L 7 抗体は、0.5 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 Q】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) 測定値を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 9 R】ニュージーランドホワイットウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。示されている抗 A N G P T L 7 抗体は、2.0 mg 用量で、右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量を左眼 (O S) に注射した。眼圧 (I O P) の変化を、示された時点で 21 日間にわたって測定した。

【図 10】A ~ C : ビヒクルと比較した 0.5 mg または 2.0 mg (O U) 用量での眼圧 (I O P) 測定値 (A)、ベースラインと比較した I O P の変化 (B)、及び眼の検査の合計スコア (O E) (C) を含む、A N G P T L 7 抗体である A T X - P - 4 2 4 の代表的な薬物動態 (P K) データ。

【図 11】A ~ C : ビヒクルと比較した 0.5 mg または 2.0 mg (O U) 用量での眼圧 (I O P) 測定値 (A)、ベースラインと比較した I O P の変化 (B)、及び眼の検査の合計スコア (O E) (C) を含む、A N G P T L 7 抗体である A T X - P - 4 3 9 の代表的な薬物動態 (P K) データ。

【図 12】A ~ C : ビヒクルと比較した 0.5 mg または 2.0 mg (O U) 用量での眼圧 (I O P) 測定値 (A)、ベースラインと比較した I O P の変化 (B)、及び眼の検査の合計スコア (O E) (C) を含む、A N G P T L 7 抗体である A T X - P - 4 4 8 の代表的な薬物動態 (P K) データ。

【図 13】A ~ : アフリカミドリザルにおいて単回硝子体内 (I V T) 注射を使用した抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を示す代表的なデータ。データは、ベースライン (3 日目) 及び 10 日目、生理食塩水及びラタノプロストの局所投与から 6 時間後の絶対 I O P 値 (A)、生理食塩水 (3 日目) またはラタノプロスト (10 日目) のいずれかの局所投与 6 時間後の I O P の変化 (B)、及びビヒクルとラタノプロスト投与との間の I O P の変化 (C) を含む。

【図 14 A】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける代表的な I O P 測定値。

【図 14 B】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける I O P の変化。

【図 14 C】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける代表的な I O P 測定値。

【図 14 D】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける I O P の変化。

【図 14 E】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける代表的な I O P 測定値。

【図 14 F】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗 A N G P T L 7 抗体を 2 mg 投与したアフリカミドリザルにおける I O P の変化。

【図 14 G】アイソタイプ対照 (B T X - 3 3 0) 及び単一のビヒクル眼と比較した、示

される抗ANGPTL7抗体を2mg投与したアフリカミドリザルにおける代表的なIOP測定値。

【図14H】アイソタイプ対照(BTX-330)及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗ANGPTL7抗体を2mg投与したアフリカミドリザルにおけるIOPの変化。

【図15】図14A～14Hの全投与群にわたる眼の検査(OE)の代表的な臨床スコア。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本開示の実施形態は、緑内障、ならびに視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患の治療及び／または予防に関する。特に、本開示は、眼圧(IOP)を低下させる及び／または房水流出能を増加させる手段として、アンジオポエチン関連タンパク質7(ANGPTL7)を標的とする新規の治療用抗体を提供し、それにより視神経の損傷を予防し、及び／または視覚を回復させる。

【0040】

アンジオポエチン様タンパク質(ANGPTL)は、アンジオポエチンタンパク質と構造的な類似性を有するタンパク質のファミリーである。7つのタンパク質が最初にこのファミリー(ANGPTL1～7)に分類されており、より最近では、ANGPTL8と呼ばれる別のタンパク質が同定されている。ANGPTLタンパク質は、アミノ末端のコイルドコイルドメインと、カルボキシル末端のフィブリノーゲン様ドメインとを有する(ただし、後続のドメインを欠くANGPTL8を除く)。ANGPTLタンパク質は、チロシンキナーゼ受容体、例えば、Tie1及びTie2に結合することは知られておらず、これがアンジオポエチンタンパク質と区別される点である。ANGPTLタンパク質は、代謝、炎症、及びがんにおいて異なる生理学的役割を果たすことが示されている。これらのタンパク質を肥満及びインスリン抵抗性に関連付けるエビデンスが増えつつある。例えば、ANGPTL2は、脂肪症及びインスリン抵抗性、ならびに2型糖尿病の発症と関連していることが示されている。ANGPTL3、4、及び8は、リポタンパク質リパーゼの阻害を介して脂質代謝の調節において主要な役割を果たすことが示されている。同様に、ANGPTL6は、メタボリックシンドロームの対象でより高く、HDLレベルと正の相関があることが示されている。ANGPTL8のレベルは、肥満及び糖尿病の対象でより高く、非糖尿病の対象ではインスリン抵抗性及び空腹時血糖と正の相関があることが示されている。

【0041】

しかしながら、ANGPTL7は、角膜の間質層で最初に発見されたANGPTLタンパク質ファミリーのメンバーであり、研究が不十分である。ANGPTL7のレベルは、緑内障において上昇することが示されており、その過剰発現は、コラーゲンの発現レベルを増加させる一方、グルココルチコイドによるその誘導は、フィブロネクチン、ミオシリン、及びMMP1を含めた重要な緑内障関連タンパク質の上方制御を引き起こした。これらのデータは、ANGPTL7が線維柱帯網の細胞外マトリックス及びステロイドに対するその応答を調整する可能性があることを示唆している。さらに、ANGPTL7は、可能性としてはWNT/β-カテニンシグナル伝達経路との相互作用を介して、様々ながんに関連している。現在、ANGPTL7を標的とする治療アプローチは存在しない。

【0042】

緑内障は、進行性の視神経症を特徴とする世界的な不可逆性視力喪失の主な原因である。緑内障の最も一般的な形態は、原発性開放角度緑内障(POAG)であり、POAGの病因の中心的な危険因子である高眼圧(IOP)を常に伴う。場合によっては、デキサメタゾン(DEX)の長期使用は、IOP上昇のリスクが高く、POAGと共通する多くの特徴を有する続発性緑内障をもたらす。POAGの病因は、DEX誘発性高眼圧の根底にあるメカニズムから推測することができる。DEX誘発性分子メカニズムを理解することは、グルココルチコイド誘発性緑内障及びPOAGの治療法の開発に役立ち得る。さらに

、高IOPは、眼房水（AH）の流出抵抗の増加によって引き起こされる。蓄積しているエビデンスは、架橋アクチンネットワークを形成する線維柱帯網（TM）のアクチン細胞骨格再構成が、この抵抗性増加の決定的な誘因となっていることを示唆する。先行研究では、アンジオポエチン様7（ANGPTL7）の濃度が緑内障性AHにおいて上昇していること、及びTMにおけるANGPTL7の過剰発現が細胞外マトリックス（ECM）の成分を変化させることが見出されている。近年の研究では、ANGPTL7タンパク質を変化させるバリエーションが緑内障に対して強力な保護効果を発揮することが見出され、緑内障の治療標的としてANGPTL7が示唆された。したがって、ANGPTL7は、TMのECMを調節すること及びIOPを調節することにおいて重要な役割を果たす可能性がある。

10

【0043】

これを考慮して、緑内障及び視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の関連疾患の病因においてANGPTL7が果たし得る役割を判断し、それに付随して、抗ANGPTL7抗体を使用するANGPTL7活性の調節に基づいて治療プラットフォームを開発するために、実験が行われた。

【0044】

定義

本技術の理解を促すために、いくつかの用語及び語句を以下に定義する。追加の定義は、発明を実施するための形態の全体にわたって記載されている。

【0045】

本開示の実施形態に記載の関係において（特に、以下の特許請求の範囲の観点から）、「a」、「an」及び「the」ならびに「少なくとも1つ」という用語ならびに同様のものによる指示対象の使用には、本明細書において別段の指示がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方が網羅されると解釈されるべきである。1つ以上の項目の列挙に続く「少なくとも1つ」（例えば、「A及びBのうちの少なくとも1つ」という用語の使用は、本明細書において別段の指示がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、列挙された項目から選択される1つの項目（AまたはB）、または列挙された項目のうちの2つ以上の任意の組合せ（A及びB）を意味すると解釈されるべきである。「含む（comprising）」、「有する」、「含む（including）」、及び「含有する」という用語は、別段の注釈がない限り、非限定的用語である（すなわち、「含むがそれに限定されない」を意味する）と解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の詳説は、本明細書で別段の指示がない限り、単に、その範囲に収まる個別の値それぞれに個々に言及することの簡略的方法として機能することが意図されており、それぞれの個別の値は、あたかもそれが本明細書に個々に詳述されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別段の指示がない限り、それ以外には文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書に提供される例の一部及びすべての例または例示的な言語（例えば、「～等」）の使用は、単に本開示の様々な実施形態を良好に例示することを意図しており、別段の主張がない限り、これらの実施形態の範囲を限定するものではない。本明細書のいかなる言葉も、本開示の様々な実施形態の実施にとって必須として任意の請求されていない要素を示すものと解釈されるべきではない。

20

30

40

【0046】

さらに、本明細書で使用される場合、「または」という用語は、包括的「または」演算子であり、文脈により別途明確に指示されない限り、「及び／または」という用語と同等である。「に基づく」という用語は、文脈により別途明確に指示されない限り、排他的なものではなく、記載されていない追加の因子に基づくことを可能にする。追加して、本明細書全体にわたって、「a」、「an」、及び「the」の意味には、複数の言及物が含まれる。「中に」の意味には、「中に」及び「上に」が含まれる。

【0047】

「から本質的になる」という移行句は、本出願の特許請求の範囲において使用する場合

50

、In re Herz, 537 F. 2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976) に述べられているように、特許請求の範囲を、特許請求された発明の特定の物質またはステップ「及び基本的かつ新規の特徴（複数可）に実質的に影響を及ぼすことのないもの」に限定する。例えば、「本質的に～からなる」組成物は、列挙された要素が、存在するものの、汚染物質が、純粋な組成物、すなわち列挙された構成要素「からなる」組成物と比較して列挙された組成物の機能を変化させないレベルで、列挙されていない汚染物質を含有し得る。

【0048】

本明細書で使用される「1つ以上」という用語は、1より多い数を指す。例えば、「1つ以上」という用語は、以下のいずれかを包含する：2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、20以上、50以上、100以上、またはさらに多い数。

【0049】

「1つ以上であるが、より多い数未満」、「2つ以上であるが、より多い数未満」、「3つ以上であるが、より多い数未満」、「4つ以上であるが、より多い数未満」、「5つ以上であるが、より多い数未満」、「6つ以上であるが、より多い数未満」、「7つ以上であるが、より多い数未満」、「8つ以上であるが、より多い数未満」、「9つ以上であるが、より多い数未満」、「10以上であるが、より多い数未満」、「11以上であるが、より多い数未満」、「12以上であるが、より多い数未満」、「13以上であるが、より多い数未満」、「14以上であるが、より多い数未満」、または「15以上であるが、より多い数未満」は、より高い数に限定されない。例えば、より大きい数は、10, 000、1, 000、100、50等であり得る。例えば、より大きい数は、約50（例えば、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、または2）によって構成され得る。

【0050】

本明細書で使用される「免疫グロブリン」または「抗体」という用語は、脊椎動物の血液または他の体液に見られるタンパク質を指し、細菌及びウイルス等の異物を識別及び中和するために免疫系によって使用される。典型的には、免疫グロブリンまたは抗体は、少なくとも1つの相補性決定領域（CDR）を含むタンパク質である。CDRは、抗体の「超可変領域」を形成し、これは、抗原結合に関与する（以下でさらに説明する）。抗体全体は、典型的には、重（H）鎖ポリペプチドの2つの同一コピーと、軽（L）鎖ポリペプチドの2つの同一コピーである、4つのポリペプチドで構成される。重鎖のそれぞれには1つのN末端可変（V_H）領域と3つのC末端定常（C_{H1}、C_{H2}、及びC_{H3}）領域が含まれ、軽鎖のそれぞれには1つのN末端可変（V_L）領域と1つのC末端定常（C_L）領域が含まれる。抗体の軽鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）またはラムダ（λ）のいずれかの、2つの異なるタイプのうちの一方に割り当てることができる。典型的な抗体では、それぞれの軽鎖はジスルフィド結合によって重鎖に結合されており、2つの重鎖はジスルフィド結合によって互いに結合されている。軽鎖の可変領域は、重鎖の可変領域と整列し、軽鎖の定常領域は、重鎖の第1の定常領域と整列している。重鎖の残りの定常領域は互いに整列している。

【0051】

軽鎖及び重鎖の各対の可変領域は、抗体の抗原結合部位を形成する。V_H及びV_L領域は、各領域が4つのフレームワーク（FWまたはFR）領域を含む同じ一般構造を有する。本明細書で使用される「フレームワーク領域」という用語は、CDRの間に位置する可変領域内の比較的保存されたアミノ酸配列を指す。各可変ドメインに4つのフレームワーク領域があり、これらはFR1、FR2、FR3、及びFR4と呼ばれる。フレームワーク領域は、可変領域の構造フレームワークを提供するβシートを形成する（例えば、C. A. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th

Ed., Garland Publishing, New York, N. Y. (2001)を参照されたい)。

【0052】

フレームワーク領域は、3つのCDRによって接続されている。上で考察されたように、CDR1、CDR2、及びCDR3として知られる3つのCDRは、抗体の「超可変領域」を形成し、これは、抗原結合に関与する。CDRは、フレームワーク領域によって形成されたベータシート構造を接続し、場合によってはその一部を構成するループを形成する。軽鎖及び重鎖の定常領域は、抗体の抗原への結合に直接関与しないが、定常領域は、可変領域の配向に影響を及ぼし得る。定常領域はまた、エフェクター分子及び細胞との相互作用を介した抗体依存性補体媒介性溶解または抗体依存性細胞毒性への関与等の様々なエフェクター機能を示す。

10

【0053】

本明細書で使用される場合、抗体または他の実体（例えば、抗原結合ドメイン）は、抗原またはエピトープを「特異的に認識する」またはそれに「特異的に結合する」場合、それは、タンパク質及び／または高分子の複合混合物中の抗原を優先的に認識し、抗原またはエピトープを提示していない他の実体に対するものよりも実質的に高い親和性を有する抗原またはエピトープに結合する。この点に関し、「実質的に高い親和性」とは、所望のアッセイまたは測定装置を用いて実体と区別される抗原またはエピトープの検出を可能にするのに十分に高い親和性を意味する。典型的には、それは、少なくとも 10^7M^{-1} （例えば、 $>10^7 \text{M}^{-1}$ 、 $>10^8 \text{M}^{-1}$ 、 $>10^9 \text{M}^{-1}$ 、 $>10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $>10^{11} \text{M}^{-1}$ 、 $>10^{12} \text{M}^{-1}$ 、 $>10^{13} \text{M}^{-1}$ 等）の結合定数（ K_a ）を有する結合親和性を意味する。ある特定のかかる実施形態では、抗体は、異なる抗原がその特定のエピトープを含む限り、異なる抗原に結合することができる。ある特定の事例では、例えば、異なる種由来の相同タンパク質は、同じエピトープを含み得る。

20

【0054】

抗体の「抗体の断片」、「抗体断片」、及び「抗原結合断片」という用語は、本明細書では互換的に使用され、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つ以上の断片を指す（一般に、Holliger et al., Nat. Biotech., 23(9): 1126-1129 (2005)を参照されたい)。本明細書に記載の抗体の任意の抗原結合断片は、本開示の範囲内である。抗体断片は、望ましくは、例えば、1つ以上のCDR、可変領域（もしくはその一部）、定常領域（もしくはその一部）、またはそれらの組合せを含む。抗体断片の例としては、(i) V_L 、 V_H 、 C_L 、及び C_{H1} 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) 抗体の単一アームの V_L 及び V_H ドメインからなるFv断片、(iv) 穏やかな還元条件を使用してF(ab')₂断片のジスルフィド架橋を切断した結果生じるFab'断片、(v) ジスルフィド安定化Fv断片(dsFv)、ならびに(vi) 抗原に特異的に結合する抗体の単鎖可変領域ドメイン(V_H または V_L)ポリペプチドであるドメイン抗体(dAb)を含むが、これらに限定されない。

30

【0055】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、抗原上の単一のエピトープに対する、Bリンパ球の単一のクローンによって産生される抗体を指す。モノクローナル抗体は、典型的には、Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol., 5: 511-519 (1976)に最初に記載されるように、ハイブリドーマ技術を使用して産生される。モノクローナル抗体はまた、組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）を使用して産生することができるか、ファージディスプレイ抗体ライブラリ（例えば、Clackson et al. Nature, 352: 624-628 (1991)）、及びMarks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)を参照されたい）から単離することができるか、または完全ヒト免疫グロブリンシステムを担持するトランスジェニッ

40

50

クマウスから産生することができる（例えば、Lonberg, Nat. Biotechnol., 23 (9): 1117-25 (2005)、及びLonberg, Handb. Exp. Pharmacol., 181: 69-97 (2008)を参照されたい）。対照的に、「ポリクローナル」抗体は、動物内の様々なB細胞系統によって分泌される抗体である。ポリクローナル抗体は、同じ抗原上の複数のエピトープを認識する免疫グロブリン分子の集合体である。

【0056】

本明細書では、「核酸」、「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド配列」、及び「オリゴヌクレオチド」という用語は互換的に使用され、ピリミジン及び／またはプリン塩基、好ましくはそれぞれ、シトシン、チミン、及びウラシル、ならびにアデニン及びグアニンのポリマーまたはオリゴマーを指す（Albert L. Lehninger, Principles of Biochemistry, at 793-800 (Worth Pub. 1982)を参照されたい）。これらの用語は、任意のデオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、またはペプチド核酸の構成要素、及びこれらの塩基のメチル化、ヒドロキシメチル化、またはグリコシル化形態等のそれらの任意の化学的変異体を包含する。ポリマーまたはオリゴマーは、組成が不均一または均一であり得、天然に存在する供給源から単離され得るか、または人工的または合成的に生成され得る。さらに、核酸は、DNAもしくはRNA、またはそれらの混合物であり得、ホモ二本鎖、ヘテロ二本鎖、及びハイブリッド状態を含む一本鎖または二本鎖の形態で恒久的または一過性に存在し得る。いくつかの実施形態においては、核酸または核酸配列は、例えば、DNA/RNAヘリックス、ペプチド核酸（PNA）、モルホリノ核酸（例えば、Braasch and Corey, Biochemistry, 41 (14): 4503-4510 (2002)、及び米国特許第5,034,506号を参照されたい）、ロックされた核酸（LNA; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97: 5633-5638 (2000)を参照されたい）、シクロヘキセニル核酸（Wang, J. Am. Chem. Soc., 122: 8595-8602 (2000)を参照されたい）及び／またはリボザイム等の他の種類の核酸構造を含む。「核酸」及び「核酸配列」という用語はまた、天然ヌクレオチドと同じ機能を示すことができる非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、及び／または非ヌクレオチド成分（例えば、「ヌクレオチド類似体」）を含む鎖を包含し得る。

【0057】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書では互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマー形態を指し、これは、コードされた及びコードされていないアミノ酸、化学的、または生化学的に修飾された、または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたペプチド骨格を有するポリペプチドを含み得る。

【0058】

本明細書で使用される場合、「核酸」または「核酸分子」は、一般に任意のリボ核酸またはデオキシリボ核酸を指し、これは非修飾または修飾DNAまたはRNAであってよい。「核酸」には、一本鎖及び二本鎖核酸が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に使用される場合、用語「核酸」は、1つ以上の修飾塩基を含む上述されるようなDNAをも含む。したがって、安定性または他の理由で骨格が修飾されたDNAは「核酸」である。本明細書に使用される場合、「核酸」という用語は、化学的、酵素的、または代謝的に修飾された核酸の形態、ならびに例えば、単純細胞及び複雑細胞を含む、ウイルス及び細胞の特徴的な化学的形態のDNAを包含する。

【0059】

「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド」または「核酸」という用語は、2個以上、好ましくは3個超、及び通常10個超のデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドを含む、分子を指す。この正確なサイズは、多くの要因に依存することになり、オリゴヌクレオチドの最終的な機能または用途に依存する。オリゴヌクレオチドは、化学合成、DNA複製、逆転写、またはそれらの組合せを含む、い

いずれかの方式において生成されることができる。DNAの典型的なデオキシリボヌクレオチドは、チミン、アデニン、シトシン、及びグアニンである。RNAの典型的なリボヌクレオチドは、ウラシル、アデニン、シトシン、及びグアニンである。

【0060】

「相補的な」及び「相補性」という用語は、塩基対合規則によって関連した、ヌクレオチド（例えば、1個のヌクレオチド）またはポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を指す。例えば、配列5'-A-G-T-3'は、配列3'-T-C-A-5'に相補的である。相補性は「部分的」であってもよく、その場合、核酸塩基の一部のみが塩基対合規則に従って一致する。または、核酸間の「完全な」または「全体の」相補性であってもよい。核酸の鎖間の相補性の程度は、核酸の鎖間のハイブリダイゼーションの効率及び強度をもたらす。これは、増幅反応において、及び核酸間の結合に依存する検出方法において特に重要である。

10

【0061】

「遺伝子」という用語は、RNA、またはポリペプチドもしくはその前駆体の産生に必要なコード配列を含む核酸（例えば、DNAまたはRNA）配列を指す。機能ポリペプチドは、ポリペプチドの所望の活性または機能特性（例えば、酵素活性、リガンド結合、シグナル伝達等）が保持される限り、全長コード配列によって、またはコード配列の任意の部分によってコードされることが可能である。遺伝子への参照に使用されるときに、「部分」という用語は、その遺伝子の断片を指す。これらの断片は、数個のヌクレオチドから、遺伝子全体の配列より1個のヌクレオチドを引いたもののサイズに及び得る。したがって、「遺伝子の少なくとも一部を含むヌクレオチド」は、遺伝子の断片または遺伝子全体を含むことができる。

20

【0062】

「遺伝子」という用語はまた、構造遺伝子のコード領域を含み、遺伝子が全長mRNAの長さに対応するように、いずれの末端においても約1 kbの距離に、5'末端及び3'末端の両方でコード領域に隣接して位置する配列（例えば、コード配列、制御配列、構造配列及び他の配列を含む）を含む。コード領域の5'位にあり、かつmRNA上に存在する配列は、5'非翻訳（non-translated）または非翻訳（untranslated）配列と称される。コード領域の3'側または下流に位置し、かつmRNA上に存在する配列は、3'非翻訳（non-translated）または3'非翻訳（untranslated）配列と称される。「遺伝子」という用語は、遺伝子のcDNA及びゲノムの形態の両方を包含する。一部の生物（例えば、真核生物）では、遺伝子のゲノム型またはクローンは、「イントロン」、「介在領域」、「介在配列」のうちのいずれかと称される非コード配列で中断されたコード領域を含有する。イントロンは、核RNA（hnRNA）に転写される遺伝子のセグメントであり、イントロンは、エンハンサー等の制御エレメントを含有してもよい。イントロンは、核または一次転写産物から除去されるかまたは「スプライシングにより切り出される」ため、イントロンは、メッセンジャーRNA（mRNA）転写産物には存在しない。mRNAは、新生ポリペプチドにおいてアミノ酸の配列または順序を特定するように翻訳中に機能する。

30

【0063】

イントロンを含有することに加えて、ゲノム形態の遺伝子はまた、RNA転写物に存在する配列の5'末端及び3'末端の両方に位置する配列を含んでもよい。これらの配列は、「フランキング」配列または領域と称される（これらのフランキング配列は、mRNA転写物に存在する非翻訳配列の5'側または3'側に位置する）。5'フランキング領域は、遺伝子の転写を制御するか、またはそれに影響を与える、プロモーター及びエンハンサー等の調節配列を含有してもよい。3'フランキング領域は、転写終結、転写後切断、及びポリアダニル化を指示する配列を含有してもよい。

40

【0064】

遺伝子を言及する場合、「野生型」という用語は、天然に存在する供給源から単離される遺伝子の特性を有する遺伝子を指す。「野生型」という用語は、遺伝子産物に関して言

50

及する場合、天然に存在する供給源から単離された遺伝子産物の特徴を有する遺伝子産物を指す。タンパク質を言及する場合、「野生型」という用語は、天然に存在するタンパク質の特性を有するタンパク質を指す。「天然に存在する」という用語は、物体に使用される場合、物体が天然に見出され得るという事実を指す。例えば、天然の供給源から単離され得、かつ研究室において人間の手によって意図的に修飾されていないある生物（ウイルスを含む）に存在するポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然に存在する。野生型遺伝子は、集団内で最も頻繁に観察されるため、遺伝子の「正常」または「野生型」形態と任意に称されるその遺伝子またはアレルであることが多い。対照的に、遺伝子または遺伝子産物を言及する場合、「修飾された」または「変異の」という用語は、野生型の遺伝子または遺伝子産物と比較した場合に配列及び／または機能特性における修飾（すなわち、改変された特徴）を示す遺伝子または遺伝子産物をそれぞれ指す。天然に存在する変異体を単離することができることに留意し、これらは、野生型遺伝子または遺伝子産物と比較したときに、変化した特徴を有するという事実により特定される。

10

【 0 0 6 5 】

「アレル」という用語は、遺伝子の変種を指し、これらの変種は、バリエーション及び変異体、多型遺伝子座、ならびに一塩基多型遺伝子座、フレームシフト、及びスプライス変異を含むが、これらに限定されない。アレルは、集団に天然に存在することができる、またはそれは、この集団のいずれかの特定の個体の生存期間中に生じる可能性がある。

【 0 0 6 6 】

したがって、ヌクレオチド配列を参照して使用する場合、「バリエーション」及び「変異体」という用語は、別の、通常は関連するヌクレオチド酸配列から1つ以上のヌクレオチドで異なる核酸配列を指す。「変種」は、2つの異なるヌクレオチド配列間の差異であり、一般的に、1つの配列は、参照配列である。

20

【 0 0 6 7 】

「免疫原」及び「抗原」という用語は、本明細書では互換的に使用され、動物（例えば、哺乳動物）において免疫応答を誘導する任意の分子、化合物、または物質を指す。「免疫応答」は、例えば、抗体産生及び／または免疫エフェクター細胞の活性化を伴い得る。本開示との関連における抗原は、哺乳動物において免疫応答を誘発する任意のタンパク質性または非タンパク質性（例えば、炭水化物または脂質）分子の任意のサブユニット、断片、またはエピトープを含むことができる。「エピトープ」という用語は、抗体または抗原受容体によって認識される抗原の配列を指す。エピトープは当該技術分野では「抗原決定基」とも呼ばれる。ある特定の実施形態では、エピトープは、抗体によって特異的に結合される抗原の領域である。ある特定の実施形態では、エピトープは、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル、またはスルホニル基等の、分子の化学的に活性な表面のグループ分けを含み得る。ある特定の実施形態では、エピトープは、特定の三次元構造特徴（例えば、「立体構造」エピトープ）及び／または特定の電荷特徴を有し得る。抗原は、ウイルス、細菌、寄生、真菌、原生動物、プリオン、細胞、または細胞外起源のタンパク質またはペプチドであり得、これは、哺乳動物において免疫応答を誘発し、好ましくは防御免疫につながる。

30

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」とは、一般に、活性成分以外の対象に無毒である薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、限定されないが、緩衝剤、賦形剤、安定剤、または保存剤が挙げられる。

40

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される「薬学的製剤」という用語は、一般に、有効であるようにその中に含まれる活性成分（例えば、抗ANGPTL7抗体、抗体コンジュゲート、融合タンパク質、またはポリマー製剤）の生物活性を許すような形態であり、製剤が投与される対象に対して許容不可能に毒性である追加の成分を含まない調製物を指す。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用されるとき、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」等の

50

その文法上の変形形態)は、一般に、治療される個体の自然過程を変えることを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理過程の間に行うことができる。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の回復または緩和、及び寛解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、または本開示の抗ANGPTL7抗体を含む他の組成物(例えば、抗体コンジュゲート、融合タンパク質、またはポリマー製剤)は、疾患の発症を遅延させるため、または疾患の進行を遅らせるために使用される。

【0071】

本明細書で使用される「半減期」という用語は、一般に、物質(例えば、抗ANGPTL7抗体、抗体コンジュゲート、融合タンパク質(例えば、Fab融合タンパク質)、またはポリマー製剤)の濃度が、インビボで(例えば、眼(例えば、硝子体)内で)またはインビトロで2分の1減少するために必要な時間を指す。

【0072】

本明細書で使用される、薬剤、例えば、医薬製剤の「有効量」は、一般に、所望の治療的または予防的結果を達成するために必要な用量及び期間での、それを達成するために有効な量を指す。

【0073】

「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、家畜(例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ)、霊長類(例えば、ヒト、及びサル等の非ヒト霊長類)、ウサギ、及びげっ歯類(例えば、マウス及びラット)が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、個体または対象は、ヒトである。「対象」は、「患者」であり得る。

【0074】

抗ANGPTL7抗体

本開示の実施形態は、緑内障、ならびに視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患の治療及び／または予防に関する。特に、本開示は、眼圧(IOP)を低下させる及び／または房水流出能を増加させる手段として、アンジオポエチン関連タンパク質7(ANGPTL7)を標的とする新規の治療用抗体を提供し、それにより視神経の損傷を予防し、及び／または視覚を回復させる。

【0075】

本明細書においてさらに記載されるように、本開示の実施形態は、ヒトアンジオポエチン様タンパク質7(ANGPTL7)に特異的に結合する抗体、またはその抗原結合断片を含み、任意に、該ヒトANGPTL7は、配列番号370~374のいずれか1つのアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるポリペプチドである。

【0076】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、以下の機能的特徴のいずれか1つ以上を示す：対象の眼に投与された場合、対照と比較して房水流出能を増加させ、任意に、対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7タンパク質処理、もしくはANGPTL7タンパク質とアイソタイプ対照抗体処理である、及び／または約100nM以下の K_D でANGPTL7に結合する、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH及びVL配列を含む抗体と同じANGPTL7上のエピトープに結合する、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのVH及びVL配列を含む抗体とANGPTL7への結合について競合する。

【0077】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、モノクローナルであり、任意に組換え型である。いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、ヒト、ヒト化、またはキメラである。

【0078】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、完全長抗体、単鎖抗体、

10

20

30

40

50

単鎖可変断片 (s c F v)、可変断片 (F v)、抗原結合領域 (F a b)、F a b - C、F a b' - S H、(F a b')₂、単ドメイン抗体 (s d A b)、V H H 抗体、ナノボディ、ラクダ科由来の単ドメイン抗体、サメ I g N A R 由来の単ドメイン抗体断片 (V N A R)、ダイアボディ、トリアボディ、アンチカリンまたはアプタマーであり、任意に抗体は、F c 領域、例えば、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 領域を含む完全長抗体である。

【0079】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、少なくとも1つの追加の部分であって、任意に以下：ヒト A N G P T L 7 ではない標的であって、好ましくはヒトの眼で発現される標的に特異的に結合することができる抗体またはその抗原結合断片等の抗原結合部分、治療部分または細胞傷害性部分、検出部分、純化部分、半減期延長部分、任意に、少なくとも20アミノ酸長であり、G、A、S、T、E、及びP残基の任意の組合せを含むポリペプチドであって、抗体のCまたはN末端にコンジュゲートされるポリペプチド、から選択される追加の部分にコンジュゲートされる。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、以下：配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つの1つ、2つまたはすべての3つのH C D R、及び任意にまた、例示的な抗体の1つ、2つまたはすべての3つの対応するL C D R；及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのV H 配列に対して少なくとも90%同一性を有するV H 配列、及び任意にまた、例示的な抗体の対応するV L 配列に対して少なくとも90%同一性を有するV L 配列であって、好ましくはH C D R または L C D R における変化は許容されない配列、及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれかのすべての6つのC D R；及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つのV H 及びV L 配列；及び／または配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つの全長重鎖 (V H + 定常) 配列、及び任意にまた、例示的な抗体の対応する全長軽鎖 (V L + 定常) 配列、を含むポリペプチドである。

20

【0081】

本開示の実施形態はまた、先行する段落のいずれかに記載の抗体、またはその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドであって、任意に、配列が表11に提示される例示的な抗体のいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも70%、80%、90%または100%同一性を有する核酸配列を含むか、またはそれからなるポリヌクレオチドを含む。

30

【0082】

本開示の実施形態はまた、任意にアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター、レンチウイルス (L V) ベクター、単純ヘルペスウイルス (H S V) ベクター、またはレトロウイルスベクターである、先行する段落のポリヌクレオチドを含む発現ベクターを含む。

【0083】

本開示の実施形態はまた、先行する段落のいずれか1つによる抗体もしくはその抗原結合断片、ポリヌクレオチド、またはベクター、及び任意に以下：少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤、または保存剤、及び／または少なくとも1つの追加の活性成分を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、任意に、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラントを使用する送達により、好ましくは硝子体液内への注射により、対象への経眼投与に適している。

40

【0084】

本開示の実施形態はまた、医薬として使用するための、任意に、対象の眼の疾患を治療する方法における使用のための、先行する段落のいずれかの抗体、もしくはその抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、または組成物を含む。いくつかの実施形態では、疾患は、対象の眼における眼圧の上昇及び／または房水流出能の低下を特徴とする。いくつかの実施形態では、方法は、好ましくは硝子液への注射による抗体の経眼投与を含み、該投与は、好ましくは、対象における、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、

50

低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目から選択される少なくとも1つの症状を緩和する。いくつかの実施形態では、疾患は、緑内障、及び／または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患であり、任意に、該緑内障は、原発性またはグルココルチコイド誘発性緑内障である。

【0085】

本明細書においてさらに記載されるように、抗ANGPTL7抗体を生成し、それらの構造的及び機能的特性を説明した。これらのデータに基づき、本開示の実施形態は、抗ANGPTL7抗体、またはその抗原結合断片を含み、該抗体には、相補性決定領域(CDR)HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)が含まれ、相補性決定領域(CDR)LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)が含まれる。いくつかの実施形態では、HCDR1は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) $X_1YX_2IX_3$ (配列番号1)、式中、 X_1 は、SまたはDであり、 X_2 は、GまたはYであり、 X_3 は、SまたはHである、(b) TSGVGVG (配列番号18)、(c) $X_1X_2X_3MX_4$ (配列番号27)、式中、 X_1 は、V、S、D、またはTであり、 X_2 は、Y、H、またはFであり、 X_3 は、D、G、S、またはAであり、 X_4 は、H、S、またはNであり、または(d) $SX_1SX_2YWX_3$ (配列番号74)、式中、 X_1 は、SまたはGであり、 X_2 は、SまたはYであり、 X_3 は、GまたはSである。いくつかの実施形態において、HCDR2は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$ (配列番号7)、式中、 X_1 は、S、I、またはNであり、 X_2 は、AまたはPであり、 X_3 は、YまたはNであり、 X_4 は、NまたはTであり、 X_5 は、NまたはAであり、 X_6 は、NまたはKであり、 X_7 は、NまたはKであり、 X_8 は、LまたはFであり、 X_9 は、RまたはQであり、(b) $LIYWNNDDKX_1YSPSLKKS$ (配列番号21)、式中、 X_1 は、RまたはQであり、(c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ (配列番号43)、式中、 X_1 は、G、T、S、A、V、H、またはIであり、 X_2 は、IまたはMであり、 X_3 は、D、N、T、S、またはGであり、 X_4 は、P、W、S、G、またはYであり、 X_5 は、D、A、N、S、またはYであり、 X_6 は、GまたはSであり、 X_7 は、D、G、Y、S、I、またはNであり、 X_8 は、T、S、N、I、Y、またはDであり、 X_9 は、Y、T、F、M、K、G、またはIであり、 X_{10} は、Y、G、またはFであり、 X_{11} は、P、Y、またはAであり、 X_{12} は、G、D、またはAであり、 X_{13} は、SまたはDであり、 X_{14} は、V、L、またはSであり、 X_{15} は、KまたはMであり、または(d) $X_1IYYSGSTX_2SNPSLKS$ (配列番号78)、式中、 X_1 は、S、またはYであり、 X_2 は、YまたはSである。いくつかの実施形態において、HCDR3は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) 配列番号13~17、(b) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$ (配列番号24)、式中、 X_1 は、S、D、またはNであり、 X_2 は、YまたはPであり、 X_3 は、GまたはDであり、 X_4 は、DまたはYであり、 X_5 は、YまたはGであり、 X_6 は、WまたはDであり、 X_7 は、LまたはYである、(c) 配列番号59~73、または(d) $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$ (配列番号82)、式中、 X_1 は、QまたはAであり、 X_2 は、YまたはKであり、 X_3 は、IまたはWであり、 X_4 は、SまたはEであり、 X_5 は、TまたはDであり、 X_6 は、EまたはYであり、 X_7 は、YまたはFであり、 X_8 は、FまたはDであり、 X_9 は、QまたはYである。

【0086】

上記HCDR1、HCDR2、及びHCDR3配列に加えて、本開示の抗ANGPTL7抗体は、配列番号87~97、配列番号123~127、または配列番号141~149のいずれかのアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号99~109、配列番号129~133、または配列番号151~159のいずれかのアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号111~121、配列番号135~139、または配列番号161~169のいずれかのアミノ酸配列を含むLCDR3を含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、本開示は、相補性決定領域HCDR1、HCDR2、及びH

10

20

30

40

50

C D R 3を含むV H、及び相補性決定領域L C D R 1、L C D R 2、及びL C D R 3を含むV Lを含む、抗A N G P T L 7抗体、またはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、L C D R 1は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) R A S Q X₁I X₂X₃X₄L X₅(配列番号86)、式中、X₁は、GまたはSである、X₂は、S、R、またはYである、X₃は、S、N、またはIである、X₄は、W、D、またはYである、X₅は、A、G、またはNである、(b) R S S Q S L X₁X₂S X₃X₄X₅X₆Y L X₇(配列番号122)、式中、X₁は、LまたはVである、X₂は、H、Y、またはFである、X₃は、NまたはDである、X₄は、RまたはGである、X₅は、YまたはNである、X₆は、NまたはTである、X₇は、DまたはNである、または(c) R A S Q S V S X₁X₂X₃X₄A(配列番号140)、式中、X₁は、S、N、またはRである、X₂は、YまたはSである、X₃は、LまたはYである、X₄は、AまたはLである。いくつかの実施形態では、L C D R 2は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) A X₁S S L X₂S(配列番号98)、式中、X₁は、AまたはTである、X₂は、QまたはPである、(b) X₁X₂S N R X₃S(配列番号128)、式中、X₁は、L、K、またはEである、X₂は、GまたはVである、X₃は、AまたはDである、または(c) X₁A S X₂R A T(配列番号150)、式中、X₁は、DまたはGである、X₂は、N、S、またはTである。いくつかの実施形態では、L C D R 3は、以下のアミノ酸配列のうちの1つを含む：(a) X₁Q X₂X₃X₄X₅P X₆X₇(配列番号110)、式中、X₁は、LまたはQである、X₂は、A、H、S、またはDである、X₃は、N、F、またはYである、X₄は、S、T、またはNである、X₅は、F、Y、またはTである、X₆は、W、L、I、P、またはYである、X₇は、TまたはYである、(b) M Q X₁X₂X₃X₄P X₅T(配列番号134)、式中、X₁は、TまたはGである、X₂は、LまたはTである、X₃は、QまたはHである、X₄は、TまたはWである、X₅は、YまたはWである、または(c) Q Q X₁X₂X₃X₄X₅X₆T(配列番号160)、式中、X₁は、R、Y、またはGである、X₂は、S、G、またはQである、X₃は、N、S、またはVである、X₄は、W、S、またはIである、X₅は、PまたはLである、X₆は、L、S、P、またはTである。
【0088】

上記のL C D R 1、L C D R 2、及びL C D R 3配列に従って、本開示の抗A N G P T L 7抗体は、配列番号2～6、配列番号19～20、配列番号28～42、または配列番号75～77のいずれかのアミノ酸配列を含むH C D R 1を含み、H C D R 2は、配列番号8～12、配列番号22～23、配列番号44～58、または配列番号79～81のいずれかのアミノ酸配列を含み、H C D R 3は、配列番号13～17、配列番号25～26、配列番号59～73、または配列番号83～85のいずれかのアミノ酸配列を含む。
【0089】

いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号2のH C D R 1、配列番号8のH C D R 2、及び配列番号13のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号3のH C D R 1、配列番号9のH C D R 2、及び配列番号14のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号4のH C D R 1、配列番号10のH C D R 2、及び配列番号15のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号5のH C D R 1、配列番号11のH C D R 2、及び配列番号16のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号6のH C D R 1、配列番号12のH C D R 2、及び配列番号17のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号7のH C D R 1を含み、H C D R 2は、配列番号14のアミノ酸配列を含み、及び配列番号20のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号19のH C D R 1を含み、H C D R 2は、配列番号22のアミノ酸配列を含み、H C D R 3は、配列番号25のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号20のH C D R 1、配列番号23のH C D R 2、及び配列番号26のH C D R 3を含む。いくつかの実施形態では、抗A N G P T L 7抗体は、配列番号28のH C D R 1、配列番号44のH C D R 2、及び配列番号59のH C D R 3を含む。い

20

30

50

3のLCDR1、配列番号129のLCDR2、及び配列番号135のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号124のLCDR1、配列番号130のLCDR2、及び配列番号136のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号125のLCDR1、配列番号131のLCDR2、及び配列番号137のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号126のLCDR1、配列番号132のLCDR2、及び配列番号138のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号127のLCDR1、配列番号133のLCDR2、及び配列番号139のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号141のLCDR1、配列番号151のLCDR2、及び配列番号161のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号142のLCDR1、配列番号152のLCDR2、及び配列番号162のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号143のLCDR1、配列番号153のLCDR2、及び配列番号163のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号144のLCDR1、配列番号154のLCDR2、及び配列番号164のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号145のLCDR1、配列番号155のLCDR2、及び配列番号165のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号146のLCDR1、配列番号156のLCDR2、及び配列番号166のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号147のLCDR1、配列番号157のLCDR2、及び配列番号167のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号148のLCDR1、配列番号158のLCDR2、及び配列番号168のLCDR3を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号149のLCDR1、配列番号159のLCDR2、及び配列番号169のLCDR3を含む。

10

20

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体のVHは、(a)配列番号170～174、(b)配列番号190～191、(c)配列番号198～212、または(d)配列番号258～260のいずれかに対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体のVLは、(a)配列番号180～184、(b)配列番号194～195、(c)配列番号228～242、または(d)配列番号264～266のいずれかに対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含む。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、VHは、配列番号170に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号180に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、VHは、配列番号171に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号181に対

40

50

50

50

50

。いくつかの実施形態では、VHは、配列番号259に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号265に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、VHは、配列番号260に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号266に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0093】

本明細書に記載される核酸またはアミノ酸配列「同一性」は、目的の核酸またはアミノ酸配列を参照核酸またはアミノ酸配列と比較することによって決定することができる。最適なアライメントを取得し、2つ以上の配列間の同一性を計算するための多くの数学的アルゴリズムが公知であり、多くの利用可能なソフトウェアプログラムに組み込まれている。このようなプログラムの例としては、CLUSTAL-W、T-Coffee、及びALIGN（核酸及びアミノ酸配列のアラインメント用）、BLASTプログラム（例えば、BLAST2.1、BL2SEQ、及びそれらの以降のバージョン）、及びFASTAプログラム（例えば、FASTA3x、FAS（商標）、及びSSearch）（配列アラインメント及び配列類似性検索用）が挙げられる。配列アライメントアルゴリズムはまた、例えば、Altschul et al., J. Molecular Biol., 215 (3): 403-410 (1990)、Beigert et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106 (10): 3770-3775 (2009)、Durbine et al., eds., Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009)、Soding, Bioinformatics, 21 (7): 951-960 (2005)、Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25 (17): 3389-3402 (1997)、及びGusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997)）に開示されている。

【0094】

本開示に基づいて当業者には認識されるように、前述の抗ANGPTL7抗体、またはその抗原断片の1つ以上のアミノ酸は、異なるアミノ酸で置き換えまたは置換され得る。アミノ酸の「置き換え」または「置換」は、所与の位置または残基にある1つのアミノ酸の、ポリペプチド配列内の同じ位置または残基にある別のアミノ酸による置き換えを指す。アミノ酸は、「芳香族」または「脂肪族」に大別して分類される。芳香族アミノ酸は、芳香族環を含む。「芳香族」アミノ酸の例としては、ヒスチジン（HまたはHis）、フェニルアラニン（FまたはPhe）、チロシン（YまたはTyr）、及びトリプトファン（WまたはTrp）が挙げられる。非芳香族アミノ酸は、「脂肪族」に大別して分類される。「脂肪族」アミノ酸の例としては、グリシン（GまたはGly）、アラニン（AまたはAla）、バリン（VまたはVal）、ロイシン（LまたはLeu）、イソロイシン（IまたはIle）、メチオニン（MまたはMet）、セリン（SまたはSer）、スレオニン（TまたはThr）、システイン（CまたはCys）、プロリン（PまたはPro）

、グルタミン酸（EまたはG l u）、アスパラギン酸（AまたはA s p）、アスパラギン（NまたはA s n）、グルタミン（QまたはG l n）、リジン（KまたはL y s）、及びアルギニン（RまたはA r g）が挙げられる。脂肪族アミノ酸は、4つのサブグループに細分され得る。「大脂肪族非極性サブグループ」は、バリン、ロイシン、及びイソロイシンからなる。「脂肪族低極性サブグループ」は、メチオニン、セリン、スレオニン、及びシステインからなる。「脂肪族極性／荷電サブグループ」は、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、及びアルギニンからなる。「小残基サブグループ」は、グリシン及びアラニンからなる。荷電／極性アミノ酸のグループは、3つのサブグループに細分され得る：リジン及びアルギニンからなる「正に荷電したサブグループ」、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる「負に荷電したサブグループ」、及びアスパラギン及びグルタミンからなる「極性サブグループ」。芳香族アミノ酸は、2つのサブグループに細分され得る：ヒスチジン及びトリプトファンからなる「窒素環サブグループ」及びフェニルアラニン及びチロシンからなる「フェニルサブグループ」。

10

【0095】

アミノ酸の置き換えまたは置換は保存的、半保存的、または非保存的であり得る。「保存的アミノ酸置換」または「保存的変異」という語句は、1つのアミノ酸の、共通の特性を有する別のアミノ酸による置き換えを指す。個々のアミノ酸間の共通特性を定義する機能的方法は、相同な生物の対応するタンパク質間のアミノ酸変化の正規化頻度を分析することである（Schulz and Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York (1979)）。そのような分析によれば、アミノ酸のグループについて、グループ内のアミノ酸が、互いに優先的に交換する場合、タンパク質全体の構造に与える影響において互いに最も類似していると定義され得る。保存的アミノ酸置換の例としては、上述のサブグループ内のアミノ酸の置換、例えば、正電荷が維持され得るような、アルギニンのリジンによる置換及びその逆の置換、負電荷が維持され得るような、アスパラギン酸のグルタミン酸による置換及びその逆の置換、遊離OHが維持され得るような、スレオニンのセリンによる置換、及び遊離NH₂が維持され得るような、アスパラギンのグルタミンによる置換が挙げられる。「半保存的変異」には、上記に列挙した同じグループ内でのアミノ酸のアミノ酸置換であるが、同じサブグループ内でのアミノ酸のアミノ酸置換ではないものを含む。例えば、アスパラギンのアスパラギン酸による置換、またはリジンのアスパラギンによる置換は、同じグループであるが異なるサブグループ内のアミノ酸を含む。「非保存的変異」は、異なるグループ間のアミノ酸置換を伴う（例えば、トリプトファンからリジン、またはセリンからフェニルアラニン等）。

20

30

【0096】

さらに、1つ以上のアミノ酸が、抗ANGPTL7抗体、またはその抗原結合断片に挿入され得る（例えば、重鎖及び／または軽鎖可変領域アミノ酸配列への挿入）。任意の数の好適なアミノ酸が、抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列に挿入され得る。この点で、少なくとも1つのアミノ酸（例えば、2つ以上、5つ以上、または10個以上のアミノ酸）であるが、20個以下のアミノ酸（例えば、18個以下、15個以下、または12個以下）を、抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列に挿入することができる。例えば、1～10個のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸）が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列に挿入され得る。この点で、アミノ酸（複数可）は、任意の好適な位置にて抗体またはその抗原結合断片に挿入され得る。好ましくは、アミノ酸（複数可）は、抗体またはその抗原結合断片のCDR（例えば、CDR1、CDR2、またはCDR3）に挿入される。

40

【0097】

抗ANGPTL7抗体、またはその抗原結合断片のアミノ酸配列は、本明細書に記載の特定のアミノ酸配列に限定されない。実際、抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片は、ANGPTL7に対する立体配座的結合をめぐって抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片と競合する任意の重鎖ポリペプチドまたは軽鎖ポリペプチドを含み得る。

50

抗体競合は、例えば、ELISA、ウェスタンブロット、または免疫組織化学法等の通例のペプチド競合アッセイを使用してアッセイすることができる（例えば、米国特許4,828,981及び8,568,992、ならびにBraitbard et al., Proteome Sci., 4:12 (2006)を参照されたい）。

【0098】

本開示の抗ANGPTL7抗体は、全抗体、または全抗体の抗原結合断片であり得る。本明細書で定義されるように、本開示によって包含される抗原結合抗体断片には、F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、dsFv、dAb、及び単鎖結合ポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。抗体断片及びそれらの治療的有用性は、例えば、Nelson, A. L., Mabs. 2010 Jan-Feb; 2(1):77-83、Joosten et al., Microbial Cell Factories volume 2, Article number: 1 (2003)、及びBates A, Power CA., Antibodies (Basel). 2019; 8(2):28; doi:10.3390/antib8020028)においてさらに記載される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗原結合断片は、単鎖可変断片(scFv)であり、これは、短いポリペプチドリンカーを介した免疫グロブリンの重鎖(VH)と軽鎖(VL)の融合によって生成される操作された抗体である。単鎖可変ドメイン(Fv)断片(scFv)は、当該技術分野において様々な臨床及び治療用途で使用されており、これには、主に親モノクローナル抗体と比較して薬物動態特性が改善され、低コストで大量に作成することが比較的簡単なことがある(Monnier et al., Antibodies 2013, 2(2), 193-208; doi.org/10.3390/antib2020193、Safdari et al., Mol Med. 2016; 22:258-270、及びLu, R., Hwang, Y., Liu, I. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Bio Med Sci 27, 1 (2020). https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z)。

【0099】

本開示の抗ANGPTL7抗体は、ダイアボディであり得る。ダイアボディは、二価性または二重特異性であり得る、2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP 404,097、WO 1993/01161、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)、及びHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディもまた、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載される。本開示の抗ANGPTL7抗体は、単ドメイン抗体(ナノボディとも呼ばれる)であり得る。単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分または軽鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分を含む抗体断片である。ある特定の実施形態において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である(Domantis, Inc., Waltham, Mass.、例えば、米国特許第6,248,516 B1号を参照されたい)。抗体断片は、本明細書に記載される、インタクトな抗体のタンパク質分解消化、ならびに組換え宿主細胞(例えば、E. coliまたはファージ)による産生を含むが、これらに限定されない、種々の技法によって作製することができる。

【0100】

他の実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、全抗体である。本明細書において定義されるように、全抗体は、典型的には、重(H)鎖ポリペプチドの2つの同一コピーと、軽(L)鎖ポリペプチドの2つの同一コピーを含む。重鎖のそれぞれには1つのN末端可変(VH)領域と3つのC末端定常(CH1、CH2、及びCH3)領域が含まれ、軽鎖のそれぞれには1つのN末端可変(VL)領域と1つのC末端定常(CL)が含まれる。重鎖C末端定常領域は、結晶化可能な(Fc)ドメインの断片を含み、これは抗体のクラスを決

定し、体液性及び細胞のエフェクター機能に関与する。抗体は、免疫系における機能が異なる5つの主要なクラス（すなわち「アイソタイプ」）、IgG、IgM、IgA、IgD及びIgEに分類される。IgGは、血液中に最も豊富な免疫グロブリンであり、ヒトの全血清抗体の60%を占める。IgG抗体は、血清中の存在量の多い順に命名されたIgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4に下位分類され得る（IgG1が最も豊富である）（Vidarsson et al., *Frontiers in Immunology*. 5:520 (2014)）。本明細書に記載の全抗ANGPTL7モノクローナル抗体は、任意の適切なクラス及び／またはサブクラスのものであり得る。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は、IgGクラスのものである（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4）。例えば、モノクローナル抗体はIgG1抗体であり得る。

10

【0101】

上記のように、Fcドメインは、標的細胞上の受容体への結合及び補体の固定（抗原を排除するエフェクター機能を引き起こす）等、抗体のいくつかのエフェクター機能を媒介する。いくつかの実施形態では、Fcドメインは、そのエフェクター機能を変更するために修飾または操作され得る。例えば、Fcドメインは、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞食作用（ADCP）を改善するために、ならびに血清半減期を制御するために修飾され得る。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体のFcドメインは、Fcγ受容体（FcγR）及び胎児性Fc受容体（FcRn）等のFc受容体に対する親和性を調節するように操作され得る。実際、抗体とFcγRとの間の相互作用の最適化は、様々な疾患の治療のための治療用抗体の活性を増強するための有望なアプローチとして浮上している（Mimoto et al., *Curr. Pharm. Biotechnol.* 17, 1298-1314 (2016)、Lazar et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103, 4005-4010 (2006)、Richards et al., *Mol. Cancer Ther.* 7, 2517-2527 (2008)、Nordstrom et al., *Breast Cancer Res.* 13, R123 (2011)、及びKang, T. H., Jung, S. T., *Exp Mol Med* 51, 1-9 (2019)）。Fcドメインはまた、例えば、より高いFcRn結合のためにIgG Fcを操作することによって、血清半減期を改善するために修飾され得る（Zallevsky et al., *Nat. Biotechnol.* 28, 157-159 (2010)、及びDall'Aquila et al., *J. Immunol.* 169, 5171-5180 (2002)）。他の実施形態では、Fcドメインは、治療効力を改善するために一価性または抗体の二重特異性を作り出すように改変され得る。例えば、ホモ二量体を形成しないが、FcγRIに対して高い親和性を示すが、FcγRIIIaに対しては検出可能な結合を有さない可溶性単量体であるmFcとして残るFcドメインを生成することができる。他の実施形態では、ヘテロ二量体Fcドメインは、ホモ二量体形成を回避する抗原結合の二重特異性特性を得るために生成され得る。操作されたFcドメインは、点変異を誘導することによって、またはFcドメインのグリコシル化を変更することによって生成され得る（Saunders, K. O., *Front Immunol.* 2019; 10:1296、Kelley, R. F., Meng, Y. G., Liu et al., *J Biol Chem.* 2014; 289:3571-90、Monnet et al., *MAbs.* 2014; 6:422-36、Li et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114:3485-90、及びLin et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112:10611-6、Kang and Jung, 上記）。

20

30

40

【0102】

多重特異性抗ANGPTL7抗体

上記のように、本開示の抗ANGPTL7抗体は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、及び／またはキメラ抗体であり得る。いくつかの実施形態では、抗体は、Fa

50

b、Fab-C、Fab'-SH、Fv、scFV、及び(Fab')₂断片からなる群から選択される断片である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、単一特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、同じまたは異なる抗原上の異なるエピトープを認識する二価抗体、三価抗体、または四価抗体を形成する2つ以上の単一ドメイン抗体を含む。

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される抗ANGPTL7抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体が、例えば、米国特許第4,816,567号、及びMorrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81: 6851-6855 (1984)に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えば、サルに由来する可変ドメイン）及びヒト定常ドメインを含む。さらなる実施例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれから変更された、「クラススイッチされた」抗体である。キメラ抗体には、それらの抗原結合断片が含まれる。

【0104】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的に、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減するために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば、CDR（またはその一部）が非ヒト抗体に由来し、かつFR（またはその一部）がヒト抗体配列に由来する1つ以上の可変ドメインを含む。任意にヒト化抗体はまた、ヒト定常領域の少なくとも一部分も含む。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体におけるいくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元するまたは改善するために、非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【0105】

ヒト化抗体及びそれらを作製する方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633, (2008)に概説され、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)、Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、米国特許第5,821,337号、第7,527,791号、第6,982,321号、及び第7,087,409号、Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)（特異性決定領域（SDR）グラフィングを記載する）、Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)（「リサーフェイシング（resurfacing）」を記載する）、Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)（「FRシャフリング」を記載する）、Osbourne et al., Methods 36:61-68 (2005)及びKlimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)（FRシャフリングへの「誘導選択（guided selection）」アプローチを記載する）にさらに記載される。

【0106】

上記実施形態に従って、本開示の抗ANGPTL7抗体は、二価、三価、または四価のフォーマットに作製され得る。例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体は、ヘテロマー重鎖を有する二価の二重特異性抗体（例えば、トリオマブ、ノブーイントゥーホール（KIH）、デュオボディ等）であり得る。本開示の抗ANGPTL7抗体は、重鎖または軽鎖のいずれかのN末端またはC末端のいずれかに他の結合ドメインが融合したIgG（例えば、二重可変ドメイン[DVD]、IgG-scFv融合、マブチリン（重鎖のC末端に融合された非抗体結合足場「センチリン」を有するIgG））から構成される四価の多重特異性抗体であり得る。本開示の抗ANGPTL7抗体は、さらなる抗原結合部位が構造内に追加されたIgGから構成することができる（例えば、ツーインワン抗体、F-St

10

20

30

40

50

ar 製 MAT「Modular Antibody Technology」プラットフォーム）。本開示の抗 ANGPTL7 抗体は、2～3つの標的に対処する二価、三価、または四価のフォーマットに作製され得る短いペプチドリンカーによって連結された操作された抗体断片であり得る（例えば、二重特異性 T 細胞エンゲージャー（BiTE）、ナノボディプラットフォーム、二重親和性再標的化（DART）抗体、「タンデム抗体」構造（TandAb））。また、本開示の抗 ANGPTL7 抗体は、化学的に結合した IgG から構成することができる。

【0107】

いくつかの実施形態において、本開示の抗 ANGPTL7 抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対する結合特異性を有する二重特異性抗体等の多特異性抗体である。いくつかの実施形態では、本開示の抗 ANGPTL7 抗体、またはその抗原結合断片を使用して、二重特異性抗体の一方のアーム（例えば、抗原結合部分）を形成することができ、一方、二重特異性抗体の他方のアームは、異なる抗原に特異的であってもよい。いくつかの実施形態では、他の抗原としては、インターロイキン-1ベータ（IL-1 β ）、インターロイキン-6（IL-6）；インターロイキン-6受容体（IL-6R）；インターロイキン-13（IL-13）；IL-13受容体（IL-13R）；PDGF（例えば、PDGF-BB）；アンジオポエチン；アンジオポエチン2（Ang2）；Tie2；S1P；インテグリン $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、及び $\alpha 5 \beta 1$ ；ベタセルリン；アペリン/APJ；エリスロポエチン；補体D因子；TNF α ；HtrA1；VEGF受容体（例えば、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜結合VEGF受容体（mbVEGFR）または可溶性VEGF受容体（sVEGFR））；ST-2受容体；及び加齢性黄斑変性症（AMD）リスク、例えば、補体経路成分C2、B因子、H因子、CFHR3、C3b、C5、C5a、及びC3a；HtrA1；ARMS2；TIMP3；HLA；インターロイキン-8（IL-8）；CX3CR1；TLR3；TLR4；CETP；LIPC；COL10A1；及びTNFRSF10Aに遺伝的に関連するタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

いくつかの実施形態では、本開示の二重特異性抗体は、抗 ANGPTL7 抗体、またはその抗原結合断片、及び抗 VEGF 抗体、またはその抗原結合断片を含む。このような二重特異性抗体は、異なる機構を標的とするために使用することができ、したがって、さらなる治療効果を提供する。例えば、抗 ANGPTL7 アームは、本開示の抗 ANGPTL7 抗体のいずれかであり得、抗 VEGF アームは、抗 VEGF 抗体（例えば、ベバシズマブ、セバシズマブ、及びラニビズマブ）、抗 VEGFR2 抗体及び関連分子（例えば、ラムシルマブ、タニビルマブ、アフリベルセプト）、抗 VEGFR1 抗体及び関連分子（例えば、イクルクマブ、アフリベルセプト（VEGF Trap-Eye；EYLEA（登録商標））、及びziv-アフリベルセプト（VEGF Trap、ZALTRAP（登録商標）））、VEGF二重特異性抗体（例えば、MP-0250、バヌシズマブ（VEGF-ANG2））の抗 VEGF アーム（抗 VEGF、抗 VEGFR1、及び抗 VEGFR2 アームを含む）を含むがこれらに限定されない任意の VEGF アンタゴニストであり得る。

【0109】

抗 ANGPTL7 抗体の機能的特徴

上記実施形態に従って、本開示は、様々な機能的特徴を含む抗 ANGPTL7 抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 ANGPTL7 抗体は、その抗原決定基（エピトープ）との相互作用を介して ANGPTL7（配列番号370）、またはそのバリエーションもしくはアイソフォーム上の抗原に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 ANGPTL7 抗体は、ヒト ANGPTL7 フィブリノーゲンドメイン（例えば、ATX-P-60、配列番号373）からの抗原／エピトープ、完全長ヒト ANGPTL7 モノマーバリエーション L59P__L84P（ATX-P-62、配列番号371）からの抗原／エピトープ、完全長ヒト ANGPTL7 モノマーバリエーション L59

GGPGG (ATX-P-63、配列番号372) に由来する抗原／エピトープ、ヒト野生型ANGPTL7多量体 (PExt-1、配列番号374) に由来する抗原／エピトープに結合する。

【0110】

いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体のANGPTL7ポリペプチドへの結合は、眼圧を低下させ、及び／または房水流出能を増加させる（例えば、実施例9及び図7を参照されたい）。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、ヒトANGPTL7上のエピトープに約100nM以下の K_D で結合する（例えば、実施例10を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗ANGPTL7抗体は、ANGPTL7（またはその断片）に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる。いくつかの実施形態では、対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7タンパク質処理、及びANGPTL7タンパク質／ポリペプチドとアイソタイプ対照抗体処理からなる群から選択される（例えば、図7を参照されたい）。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号210に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号240に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号200に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号230に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号258に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号264に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号207に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号237に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号204に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号234に対して少なくとも90%同一（例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一）であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番

10

20

30

40

50

50

00%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号198に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号228に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号190に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号194に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号202に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号232に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号211に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号241に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号199に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号229に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

20

30

40

50

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗ANGPTL7抗体は、ANGPTL7(またはその断片)に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる。いくつかの実施形態では、対照は、ビヒクル処理、デキサメタゾン処理、ANGPTL7タンパク質処理、及び／またはANGPTL7タンパク質／ポリペプチドとアイソタイプ対照抗体処理のいずれかである。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、配列番号210に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号240に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%

同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号200に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号230に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号258に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号264に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗ANGPTL 7抗体は、ANGPTL 7(またはその断片)に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる。いくつかの実施形態では、対照は、デキサメタゾン処理、ANGPTL 7タンパク質処理、及び／またはANGPTL 7タンパク質／ポリペプチドとアイソタイプ対照抗体処理のいずれかである。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号207に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号237に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号204に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号234に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号260に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号266に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL 7抗体は、配列番号205に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミノ酸配列を含むV H、及び配列番号235に対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一)であるアミ

20

30

40

50

50

少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VL を含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 ANGP TL 7 抗体は、ANGP TL 7 (またはその断片) に結合し、対照と比較して房水流出能を増加させる。いくつかの実施形態では、対照は、デキサメタゾン治療及び／または ANGP TL 7 タンパク質治療のいずれかである。いくつかの実施形態では、抗 ANGP TL 7 抗体は、配列番号 202 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VH、及び配列番号 232 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VL を含む。いくつかの実施形態では、抗 ANGP TL 7 抗体は、配列番号 211 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VH、及び配列番号 241 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VL を含む。いくつかの実施形態では、抗 ANGP TL 7 抗体は、配列番号 199 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VH、及び配列番号 229 に対して少なくとも 90% 同一 (例えば、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一) であるアミノ酸配列を含む VL を含む。

【0114】

ポリペプチド及び発現ベクター

本開示の実施形態はまた、本開示の抗 ANGP TL 7 抗体のいずれかをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号 175~179、(b) 配列番号 192~193、(c) 配列番号 213~227、または (d) 配列番号 261~263 のうちのいずれかに対して少なくとも 70% 同一 (例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 同一) である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号 185~189、(b) 配列番号 196~197、(c) 配列番号 243~257、または (d) 配列番号 267~269 のうちのいずれかに対して少なくとも 70% 同一 (例えば、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 同一) である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号 175~179、(b) 配列番号 192~193、(c) 配列番号 213~227、または (d) 配列番号 261~263 のうちのいずれかに対して少なくとも 80% 同一 (例えば、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 同一) である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号 185~189、(b) 配列番号 196~197、(c) 配列番号 243~257、または (d) 配列番号 267~269 のうちのいずれかに対して少なくとも 80% 同一 (例えば、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 同一) である配列を含む。

95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号175～179、(b) 配列番号192～193、(c) 配列番号213～227、または(d) 配列番号261～263のうちのいずれかに対して少なくとも85%同一(例えば、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号185～189、(b) 配列番号196～197、(c) 配列番号243～257、または(d) 配列番号267～269のうちのいずれかに対して少なくとも85%同一(例えば、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号175～179；(b) 配列番号192～193；(c) 配列番号213～227、または(d) 配列番号261～263のうちのいずれかに対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号185～189；(b) 配列番号196～197；(c) 配列番号243～257、または(d) 配列番号267～269のうちのいずれかに対して少なくとも90%同一(例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号175～179；(b) 配列番号192～193；(c) 配列番号213～227、または(d) 配列番号261～263のうちのいずれかに対して少なくとも95%同一(例えば、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の核酸配列：(a) 配列番号185～189；(b) 配列番号196～197；(c) 配列番号243～257、または(d) 配列番号267～269のうちのいずれかに対して少なくとも95%同一(例えば、少なくとも95%、または100%同一)である配列を含む。

10

20

30

40

50

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドは、(a) 配列番号175に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列及び配列番号185に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列、(b) 配列番号176に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列及び配列番号186に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列、(c) 配列番号177に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列及び配列番号187に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列、(d) 配列番号178に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列及び配列番号188に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列、(e) 配列番号179に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一)である核酸配列及び配列番号189に対して少なくとも70%同一(例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少な

【 0 1 1 6 】

50

30

40

50

これらの実施形態に従って、本開示は、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポ

リヌクレオチドのいずれかを含む発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、対象に抗体を送達するための本開示の抗ANGPTL7抗体を製造するのに好適である。ある特定の実施形態では、核酸配列は、ベクターの形態である。ベクターは、例えば、プラスミド、エピソーム、コスミド、ウイルスベクター（例えば、レトロウイルスまたはアデノウイルス）、またはファージであり得る。適切なベクター及びベクター調製方法は、当技術分野で周知であり（例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 4th edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (2012), and Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1994)を参照されたい）。

10

【0119】

抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸に加えて、ベクターは、宿主細胞において抗体をコードする核酸配列の発現を提供する、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、転写ターミネーター、配列内リボソーム進入部位（IRES）等の発現制御配列を含むことが望ましい。例示的な発現制御配列は、当技術分野で公知であり、例えば、Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)において記載されている。

20

【0120】

抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸配列を含むベクターは、それによってコードされるポリペプチドを発現することができる宿主細胞（任意の好適な原核細胞または真核細胞を含む）に導入され得る。好適な原核細胞の例としては、Bacillus属（Bacillus subtilis及びBacillus brevis等）、Escherichia属（E. coli等）、Pseudomonas属、Streptomyces属、Salmonella属及びErwinia属由来の細胞が挙げられるが、これらに限定されない。特に有用な原核細胞には、Escherichia coliの種々の株（例えば、K12、HB101（ATCC番号33694）、DH5α、DH10、MC1061（ATCC番号53338）、及びCC102）が含まれる。好適な真核細胞は当技術分野において公知であり、例えば酵母細胞、昆虫細胞、及び哺乳動物細胞が含まれる。好適な酵母細胞の例としては、Hansenula属、Kluyveromyces属、Pichia属、Rhinosporidium属、Saccharomyces属、及びSchizosaccharomyces属に由来するものが挙げられる。好適な昆虫細胞としては、Sf-9及びHIS細胞（Invitrogen, Carlsbad, Calif.）が挙げられ、例えば、Kitts et al., Biotechniques, 14:810-817 (1993)、Lucklow, Curr. Opin. Biotechnol., 4:564-572 (1993)、及びLucklow et al., J. Virol., 67:4566-4579 (1993)に記載されている。好適な哺乳動物細胞の例としては、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）（ATCC番号CCL61）、CHO DHFR細胞（Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97:4216-4220 (1980)）、ヒト胎児腎臓（HEK）293または293T細胞（ATCC番号CRL1573）、及び3T3細胞（ATCC番号CCL92）が挙げられるが、これらに限定されない。その他の好適な哺乳動物細胞株は、サルCOS-1細胞株（ATCC番号CRL1650）及びCOS-7細胞株（ATCC番号CRL1651）、ならびにCV-1細胞株（ATCC番号CCL70）である。さらに例示的な哺乳動物宿主細胞には、形質転換細胞株を含む霊長類細胞株及びげっ歯類細胞株が含まれる。正常二倍体細胞、一次組織のインビトロ培養に由来する細胞株、及び一次外植片も好適である。他の好適な

30

40

50

哺乳動物細胞株には、すべてATCCから入手可能な、マウス神経芽腫N2A細胞、HeLa、マウスL-929細胞、及びBHKまたはHaKハムスター細胞株が含まれるが、これらに限定されない。適切な哺乳類宿主細胞を選択する方法、ならびにかかる細胞の形質転換、培養、増幅、スクリーニング、及び精製のための方法は、当技術分野で周知である（例えば、Ausubel et al., eds., Short Protocols in Molecular Biology, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J. (2002)を参照のこと）。好ましくは、哺乳類細胞は、ヒト細胞である。

【0121】

いくつかの実施形態では、ベクターは、検出部分を本開示の抗ANGPTL7抗体に結合させるための手段を含み得る。いくつかの実施形態では、ベクターは、純化部分を本開示の抗ANGPTL7抗体に結合させるための手段を含み得る。本開示の抗ANGPTL7抗体に結合され得る例示的な検出及び／または純化部分／タグとしては、ヘマグルチニン(HA)、c-Myc、V5、DYKDDDDK、Hisタグ（例えば、6x-HIS）、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)、マルトース結合タンパク質(MBP)、フルオロフォア（例えば、緑色蛍光タンパク質(GFP)、赤色蛍光タンパク質(RFP)、mCherry、発色団、及び／または発光ペプチド（例えば、ルシフェラーゼ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0122】

いくつかの実施形態では、発現ベクターは、遺伝子治療での使用に好適である（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを対象に送達するための発現ベクター）。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、単純ヘルペスウイルス(HSV)ベクター、またはレトロウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターであるか、またはAAV骨格を含む。例えば、AAVベクターは、治療目的を含む、ヒト対象における遺伝子送達を媒介するように設計され、産生され、使用されている。典型的には、遺伝子導入に使用するためのAAVベクターは、機能的なRep及びCapコードウイルス配列を欠く複製欠損AAVゲノムを含む。このような複製欠損AAVベクターは、より好ましくは、Rep及びCapコード配列のほとんどまたはすべてを欠き、1つまたは2つのAAV ITR配列及びパッケージング配列を本質的に保持する。欠損ゲノムがウイルス粒子にパッケージングされ、「AAVベクター」とも呼ばれる欠損組換えAAVウイルスが形成される。そのようなAAVベクターを生成させる方法は、パッケージング細胞、補助ウイルスまたはプラスミド、及び／またはバキュロウイルス系を使用することを含め、文献に開示されている（Samulski et al., (1989) J. Virology 63, 3822; Xiao et al., (1998) J. Virology 72, 2224; Inoue et al., (1998) J. Virol. 72, 7024; WO98/22607; WO2005/072364）。シュードタイプAAVベクターを生成する方法（例えば、WO00/28004）、ならびにインビボ投与時の免疫原性を低減させるためのAAVベクターの様々な改変または製剤（例えば、WO01/23001、WO00/73316、WO04/112727、WO05/005610、WO99/06562を参照されたい）も報告されている。AAVベクターは、様々な血清型のAAVから調製または由来し得、これはさらに、他のタイプのウイルスと一緒にまたは他のタイプのウイルスと混合されて、キメラ（例えば、シュードタイプ）AAVウイルスを生成し得る。tAAVの例は、ヒトAAV4ベクター、ヒトAAV7ベクター、ヒトAAV9ベクター、ヒトAAV10ベクター、またはウシAAVベクターである。AAVベクターは、単一のAAV血清型に由来し得るか、または少なくとも2つの異なるAAV血清型に由来する配列もしくは構成要素を含み得（シュードタイプAAVベクター）、例えば、1つのAAV血清型（例えば、AAV9）に由来するAAVゲノムを含むAAVベクター、及び別個のAAV血清型に少なくとも部分的に由来するカプシドである。本明細書で使用されるAAVベクターは、アデノ随伴ウイルスに由来可能な少なくとも1つの構成要素を含むベク

10

20

30

40

50

ターである。好ましくは、その構成部分は、ベクターが標的細胞に感染または形質導入し、本開示の抗ANGPTL7抗体を発現する生物学的機構に關与する（例えば、眼送達／発現）。

【0123】

他の実施形態では、発現ベクターは、レンチウイルスベクター（LV）であるか、またはLV骨格を含む。レンチウイルスは、より大きなレトロウイルス群の一部である。レンチウイルスの詳細なリストは、Coffin et al (1997) “Retroviruses” Cold Spring Harbour Laboratory Press Eds: JM Coffin, SM Hughes, HE Varmus pp 758-763) において見出すことができる。例えば、レンチウイルスは、霊長類群と非霊長類群とに分類され得る。霊長類レンチウイルスの例としては、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒト自己免疫不全症候群（AIDS）の原因物質、及びサル免疫不全ウイルス（SIV）が挙げられるが、これらに限定されない。非霊長類レンチウイルス群には、プロトタイプ「徐放性ウイルス」ビスナ／マエジウイルス（VMV）、ならびに関連するヤギ関節炎脳炎ウイルス（CAEV）、ウマ伝染性貧血ウイルス（EIAV）、ネコ免疫不全ウイルス（FIV）、Maediウイルス（MVV）及びウシ免疫不全ウイルス（BIV）が挙げられる。1つの実施形態では、レンチウイルスベクターは、HIV-1、HIV-2、SIV、FIV、BIV、EIAV、CAEV、またはVisnaレンチウイルスに由来する。レンチウイルスファミリーは、レンチウイルスが分裂細胞と非分裂細胞の両方に感染する能力を有するという点でレトロウイルスとは異なる（Lewis et al (1992) EMBO J 11(8):3053-3058 and Lewis and Emerman (1994) J Virol 68(1):510-516）。対照的に、MLV等の他のレトロウイルスは、例えば、筋肉、脳、肺、及び肝臓組織を構成する細胞等の非分裂細胞または緩徐に分裂する細胞に感染することができない。本明細書で使用されるレンチウイルスベクターは、レンチウイルスに由来可能な少なくとも1つの構成部分を含むベクターである。好ましくは、その構成部分は、ベクターが標的細胞に感染または形質導入し、本開示の抗ANGPTL7抗体を発現する生物学的機構に關与する（例えば、眼送達／発現）。

【0124】

眼遺伝子治療のための追加の組成物及び方法は、例えば、Bordet, T., and Behar-Cohen, F., “Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives,” Drug Discovery Today, Volume 24, Issue 8, August 2019, Pages 1685-1693) に見出すことができる。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体を対象に送達（例えば、眼送達）するために使用され得る遺伝子治療プラットフォーム、方法、及び組成物には、参照により本明細書に組み込まれる、US20220025396、US20220011308、US20210371877、US20210363192、US20190078099、US20190038724、及びUS10494646B2で開示されるプラットフォーム、方法、及び組成物が挙げられる。他の実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体を対象に送達（例えば、眼送達）するために使用され得る遺伝子治療プラットフォーム、方法、及び組成物には、HMR59（Hemera Biosciences）（そのタンパク質産物である可溶性CD59を介して、補体カスケードの最終ステップ中に形成される膜侵襲複合体を遮断する）に基づくプラットフォーム、方法、及び組成物が挙げられる。HMR59は、単回眼内注射として投与するように設計されている。

【0125】

これらの実施形態に従って、本開示はまた、眼の遺伝子治療を必要とする対象にそれを実施する方法であって、有効量の本明細書に記載の発現ベクター（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクター）を含む医薬組成物を注

射することを含む、方法を提供する。以下にさらに記載するように、本開示はまた、緑内障、ならびに視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の本明細書に記載の発現ベクター（例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクター）を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物の投与は、緑内障または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患の少なくとも1つの症状を治療する。

【0126】

医薬組成物及び治療方法

本開示の抗ANGPTL7抗体は、眼疾患（例えば、緑内障）を治療するために治療有効量で医薬組成物の一部として投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、経眼投与に好適である。いくつかの実施形態では、経眼投与は、硝子液への注射を含む。いくつかの実施形態では、経眼投与は、結膜挿入物、コンタクトレンズ、ゲル、ナノ粒子、粘膜炎付着ポリマー、軟膏、溶液、懸濁液、点眼薬、及び／またはインプラント（例えば、Susvimo（商標））を使用して抗体を送達することを含む。経眼投与のための最近の方法及び製剤は、例えば、Souto, E. B., et al. “Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-of-the-Art and Recent Patents,” *Pharmaceutics*, 2019 Sep; 11 (9): 460に見出され得る。

【0127】

これらの実施形態に従って、本方法は、治療有効量の本開示の抗ANGPTL7抗体を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、眼に投与され、緑内障または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患に関連する少なくとも1つの症状を治療する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの症状には、眼の痛み、眼圧、頭痛、光の周りの虹色のハロー、低視力、霧視、視野狭窄、周辺視野障害、死角、吐き気、嘔吐、及び赤目が含まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物を投与することにより、対象の眼内の眼圧が低減または減弱し、及び／または房水流出能が増加または向上する。

【0128】

いくつかの実施形態では、治療有効量の本開示の抗ANGPTL7抗体を含む医薬組成物は、約0.0001mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.001mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.01mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.1mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約1.0mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約10mg／用量～約100mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約10mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約1.0mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約0.001mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約0.01mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約0.1mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg／用量～約1.0mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.001mg／用量～約1.0mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.01mg／用量～約10mg／用量の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.1mg／用量～約10mg／用量の範囲の用量で投与される。

【0129】

いくつかの実施形態では、治療有効量の本開示の抗ANGPTL7抗体を含む医薬組成物は、約0.0001mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.001mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.01mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.1mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約1.0mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約10mg/ml～約100mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg/ml～約10mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg/ml～約1.0mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg/ml～約0.1mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.0001mg/ml～約0.001mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.01mg/ml～約10mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.001mg/ml～約1.0mg/mlの範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体は、約0.1mg/ml～約10mg/mlの範囲の用量で投与される。

10

20

【0130】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」等の用語は、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。いくつかの実施形態では、効果は治療的であり、すなわち、効果は、疾患及び／または疾患に起因する有害な症状を部分的または完全に治癒する。この目的のために、本開示の方法は、「治療有効量」の抗ANGPTL7抗体、または抗ANGPTL7抗体を含む組成物を投与することを含む。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために、必要な投与量及び期間での有効な量を指す。治療有効量は、個体の病状、年齢、性別、及び体重、ならびに個体において所望の応答を誘発するモノクローナル抗体の能力等の要因に応じて変化し得る。例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体の治療有効量は、緑内障または対象の視神経及び網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患の少なくとも1つの症状を治療する量である。いくつかの実施形態では、薬理学的及び／または生理学的効果は予防的であり得、すなわち、効果は、疾患またはその症状を完全にまたは部分的に予防する。この点で、本開示の方法は、「予防的有効量」の抗ANGPTL7抗体、または抗ANGPTL7抗体を含む組成物を投与することを含む。「予防的有効量」は、望ましい予防結果（例えば、緑内障または緑内障に関連する少なくとも1つの症状の予防）を達成するために必要な投与量及び期間で有効な量を指す。

30

【0131】

治療有効量の本開示の抗ANGPTL7抗体の典型的な用量は、治療される各眼に対して、例えば、約0.0001mg/用量～約100mg/用量に及び得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体の治療有効量は、約0.001mg/用量～約100mg/用量、約0.01mg/用量～約100mg/用量、約0.05mg～約50mg/用量、約0.1mg/用量～約10mg/用量、約0.5mg/用量～約5mg/用量、及び約1mg/用量～約10mg/用量に及び得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体の治療有効濃度は、例えば、溶液1ミリリットル当たり約0.0001mg～約100mgの抗体であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体の治療有効濃度は、約0.001mg/ml～約100mg/ml、約0.01mg/ml～約100mg/ml、約0.1mg/ml～約100mg/ml、約1.0mg/ml～約100mg/ml、約0.001mg/ml～約50mg

40

50

／m l、約0.01mg／m l～約50mg／m l、0.1mg／m l～約50mg／m l、約0.1mg／m l～約25mg／m l、約0.1mg／m l～約10mg／m l、及び約1.0mg／m l～約10mg／m lに及び得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体の治療有効用量は、正確にまたはおよそ、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、20.0mg、または25.0mgであり得、または前述の値のいずれか2つによって区切られる範囲内に入り得る。例えば、ある特定の実施形態では、持続放出製剤（例えば、眼のインプラント）は、正確にまたはおよそ、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、20.0mg、または25.0mgの抗ANGPTL7抗体、もしくは前述の値のいずれか2つによって区切られる範囲内に入る量であり得る。

10

20

30

40

50

【0132】

治療的または予防的有効性は、治療された患者の定期的評価によって監視することができる。数日間以上にわたる反復投与の場合、状態に応じて、疾患症状の所望の抑制が生じるまで治療が反復される。しかしながら、他の投与量レジメンが有用であり得、本開示の範囲内である。所望の投与量は、組成物の単回ボーラス投与によって、組成物の複数回のボーラス投与によって、または組成物の連続注入投与によって送達することができる。抗ANGPTL7抗体、またはその抗原結合断片を含む組成物は、眼、経口、静脈内、腹腔内、皮下、肺、経皮、筋肉内、鼻腔内、頬側、舌下、または坐剤投与を含む標準的な投与技術を使用して哺乳動物に投与することができる。組成物は、好ましくは、経眼投与に適している。

【0133】

本明細書に記載の組成物及び処理方法に従って、本開示の実施形態は、強化された半減期（例えば、経眼投与後）を有する抗ANGPTL7抗体を含み、その結果、抗ANGPTL7抗体は、より少ない頻度で対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、半減期延長部分を含む。いくつかの実施形態では、半減期延長部分は、当技術分野で公知の任意の手段（例えば、融合タンパク質の生成）によって本開示の抗ANGPTL7抗体に結合され得るポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体に結合され得るポリペプチドは、少なくとも20アミノ酸長であり、G、A、S、T、E、及びP残基の任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、半減期延長ポリペプチドは、抗体のC末端またはN末端に結合される。いくつかの実施形態では、これは、US8933197、US7846445、US7855279、US8492530、US9938331、US8673860、US9371369、US9926351、US10961287、US10172953、及びUS10953073にさらに記載されるように、「XTENイル化」と呼ばれる。

【0134】

本開示はまた、本明細書に記載の抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片のいずれかを含む組成物を提供する。組成物は、担体、好ましくは薬学的に許容される（例えば、生理学的に許容される）担体と、治療薬及び／または抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片と、を含む、薬学的に許容される（例えば、生理学的に許容される）組成物であることが望ましい。本開示の文脈内で任意の適切な担体を使用することができ、そのような担体は当該技術分野でよく知られている。例えば、組成物は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、及び塩化ベンザルコニウム等の防腐剤を含み得る。任意に、2つ以上の防腐剤の混合物を使用することができる。さらに、緩衝剤を組成物に含めることができる。適切な緩衝剤としては、例えば、クエン酸、クエン酸ナ

トリウム、リン酸、リン酸カリウム、及び他の様々な酸及び塩が挙げられる。2つ以上の緩衝剤の混合物を任意に使用することができる。医薬用途の組成物を調製するための方法は、当業者に知られており、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)に記載されている。

【0135】

哺乳動物（例えば、ヒト）に投与した後、抗ANGPTL7抗体、またはその抗原結合断片の生物活性を、当該技術分野で既知の任意の適切な方法によって測定することができる。例えば、生物活性は、抗ANGPTL7抗体の安定性を決定することによって評価することができる。抗ANGPTL7抗体の生物活性はまた、ANGPTL7ペプチドに対するその結合親和性を決定することによって、及び／またはそれと交差反応し得るペプチドに対する結合親和性を評価することによって評価することもできる。「親和性」という用語は、2つの薬剤の可逆的結合に関する平衡定数を指し、解離定数（ K_D ）として表される。リガンドに対する結合剤の親和性、例えば、エピトープに対する抗体の親和性は、例えば、約1フェムトモル（fM）～約1ミリモル（mM）（例えば、約1ピコモル（pM）～約1ナノモル（nM）、または約1nM～約1マイクロモル（ μ M））を含む。いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体の親和性は、約1nm～約20nmであり得、望ましくは、約5nm～約10nmであり得る。目的の抗原またはエピトープに対する抗体親和性は、任意の当該技術分野で認識されているアッセイを使用して測定することができる。そのような方法としては、例えば、蛍光活性化細胞選別（FACS）、分離可能ビーズ（例えば、磁気ビーズ）、抗原パニング、及び／またはELISAが挙げられる（例えば、Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, New York, N. Y., 2001を参照されたい）。

【0136】

いくつかの実施形態では、抗ANGPTL7抗体、または抗ANGPTL7抗体を含む組成物は、単独で、または他の薬物／治療剤と組み合わせて投与され得る。例えば、抗ANGPTL7抗体は、本明細書に開示する通り、緑内障、または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患の治療または予防のための他の薬剤と組み合わせて投与することができる。例えば、本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、もしくはそのポリマー製剤は、単独で、または他の薬剤と組み合わせて、療法において使用され得る。例えば、本発明の抗ANGPTL7抗体は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時に投与され得る。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、別の抗体、化学療法剤、細胞毒性剤、抗血管新生剤、免疫抑制剤、プロドラッグ、サイトカイン、サイトカイン拮抗剤、細胞毒性放射線療法、コルチコステロイド、制吐剤、がんワクチン、鎮痛剤、または成長阻害剤、またはそれらの組合せである。

【0137】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体は、緑内障、または視神経もしくは網膜神経節細胞に影響を及ぼす他の眼疾患を治療／予防する薬物／治療剤と共に投与される。任意の好適な緑内障治療剤は、眼疾患（例えば、例えば、緑内障、または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するまたは影響を及ぼす他の疾患）の治療のために、本開示の抗ANGPTL7抗体、またはその抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはポリマー製剤と組み合わせて追加の治療剤として投与され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体は、プロスタグランジン（例えば、Xalatan（ラタノプロスト）、Travatan Z（トラボプロスト）、Zioptan（タフルプロスト）、及びLumigan（ビマトプロスト））、Rhokinase阻害剤（例えば、Rhopresa（ネタルスジル））、一酸化窒素（例えば、Vydule（ラタノプロステンプノド）、及び縮瞳剤またはコリン作動剤（例えば、Isopto Carpine（ピロカルピン））が挙げられるがこれらに限定されない、眼からの

体液の排出を促進することによって眼圧を低下させる薬剤と共に投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体は、アルファアドレナリン作動性アゴニスト（例えば、Iopidine（アブラクロニジン）及びAlphagan PまたはQoliana（プリモニジン））、ベータ遮断薬（例えば、Betoptic（ベタキソロール）及びBetimol、Istalol、またはTimoptic（チモロール））、ならびに炭酸脱水酵素阻害剤（例えば、Trusopt（ドルゾラミド）及びAzopt（プリンゾラミド））が含まれるがこれらに限定されない、眼で産生される体液の量を減少させることによって眼圧を低下させる薬剤と共に投与され得る。さらに、これらの治療薬のうちの1つ以上は、本開示の抗ANGPTL7抗体と共に、レーザー治療（例えば、トラベクロ形成術）及び外科手術（例えば、緑内障インプラント手術、ならびに低侵襲緑内障手術（MIGS））等の他の治療と併せて投与され得る。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、抗体コンジュゲート、融合タンパク質、またはポリマー製剤は、追加の治療剤と同時に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、抗体コンジュゲート、融合タンパク質、またはポリマー製剤は、追加の治療剤の前または後に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤（複数可）は、VEGF、IL-1 β ；IL-6；IL-6R；IL-13；IL-13R；PDGF；アンジオポエチン；Ang2；Tie2；S1P；インテグリン $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、及び $\alpha 5 \beta 1$ ；ベータセルリン；アペリン/APJ；エリスロポエチン；補体D因子；TNF α ；HtrA1；VEGF受容体；ST-2受容体；及びAMDリスク、例えば、補体経路成分C2、B因子、H因子、CFHR3、C3b、C5、C5a、及びC3a；HtrA1；ARMS2；TIMP3；HLA；インターロイキン-8（IL-8）；CX3CR1；TLR3；TLR4；CETP；LIPC；COL10A1；及びTNFRSF10Aに遺伝的に関連するタンパク質からなる群から選択される第2の生体分子に結合する。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、抗体またはその抗原結合断片である。上記の実施形態のいずれかによる（または上記の実施形態のいずれかに適用される）いくつかの実施形態では、眼障害は、増殖性網膜症、脈絡膜新生（CNV）、緑内障、視神経に影響を与える疾患、網膜神経節細胞に影響を及ぼす疾患、糖尿病及び他の虚血関連網膜症、糖尿病黄斑浮腫、病的近視、フォンヒッペル・リンダウ病、眼のヒストプラズマ症、網膜静脈閉塞症（RVO）（CRVO及びBRVOを含む）、角膜血管新生、網膜血管新生、未熟網膜症（ROP）からなる群から選択される眼内血管新生疾患である。

20

30

【0139】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはそのポリマー製剤は、眼障害（例えば、本明細書に記載の眼障害（例えば、緑内障、または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するもしくは影響を及ぼす他の疾患））の治療のための少なくとも1つの追加の治療薬と組み合わせて投与され得る。眼障害の治療のための併用療法のための例示的な追加の治療剤としては、例えば、抗VEGF抗体（例えば、抗VEGF Fab LUCENTIS（登録商標）（ラニビズマブ））を含むVEGFアンタゴニスト等の抗血管新生剤、可溶性受容体融合タンパク質（例えば、組換え可溶性受容体融合タンパク質EYLEA（登録商標）（アフリベルセプト、別名VEGF Trap Eye、Regeneron/Aventis））、アプタマー（例えば、抗VEGFペグ化アプタマーMACUGEN（登録商標）（ペガブタニブナトリウム、NeXstar Pharmaceuticals/OSI Pharmaceuticals））、及びVEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、4-（4-ブromo-2-フルオロアニリノ）-6-メトキシ-7-（1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ）キナゾリン（ZD6474）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（AZD2171）、バタラニブ（PTK787）、セマクサミニブ（SU5416、SUGEN）、及びSUTENT（登録商標）（スニチニブ））；トリプ

40

50

トファニル-tRNAシンテターゼ (TrpRS) ; スクアラミン ; RETAANE (登録商標) (デポー懸濁液用酢酸アネコルターブ、Alcon, Inc.) ; コンプレタスタチンA4プロドラッグ (CA4P) ; MIFEPREX (登録商標) (ミフェプリストン-ru486) ; サブテノントリアムシノロンアセトニド ; 硝子体内結晶トリアムシノロンアセトニド ; マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤 (例えば、Prinomastat (AG3340、Pfizer)) ; フルオシノロンアセトニド (フルオシノロン眼内インプラントを含む、Bausch & Lomb/Control Delivery Systems) ; リノミド ; インテグリン β 3機能の阻害剤 ; アンギオスタチン、及びそれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

【0140】

眼障害 (例えば、緑内障または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するまたは影響を及ぼす他の疾患) の治療のために、本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び/またはそのポリマー製剤と組み合わせて使用できる追加の治療剤のさらなる例には、VISUDYNE (登録商標) (ベルテポルフィン、非熱レーザーを用いた光線力学療法と組み合わせて通常使用される光活性化薬物)、PKC412、Endovion (NS 3728、NeuroSearch A/S)、神経栄養因子 (例えば、グリア由来神経栄養因子 (GDNF) 及び毛様体神経栄養因子 (CNTF))、ジルチアゼム、ドルゾラミド、PHOTOTROP (登録商標)、9-シス-網膜、眼薬 (例えば、ヨウ化ホスホリン、エコチオフエート、または炭酸脱水酵素阻害剤)、ベオバスタット (AE-941、AEterna Laboratories, Inc.)、Sirna-027 (AGF-745、Sirna Therapeutics, Inc.)、ニューロトロフィン (単なる例示として、NT-4/5、Genentechを含む)、Cand5 (Acuity Pharmaceuticals)、INS-37217 (Inspire Pharmaceuticals)、インテグリンアンタゴニスト (Jerini AG及びAbbott Laboratoriesからのものを含む)、EG-3306 (Ark Therapeutics Ltd.)、BDM-E (BioDiem Ltd.)、サリドマイド (使用される場合、例えば、Entremed, Inc.)、カルディオトロフィン-1 (Genentech)、2-メトキシエストラジオール (Allergan/Oculex)、DL-8234 (Toray Industries)、NTC-200 (Neurotech)、テトラチオモリブデート (University of Michigan)、LYN-002 (Lynkeus Biotech)、微細藻類化合物 (Aquasearch/Albany, Merck Pharmaceuticals)、D-9120 (Celitech Group plc)、ATX-S10 (Hamamatsu Photonics)、TGF- β 2 (Genzyme/Celtrix)、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、Allergan、SUGEN、またはPfizer製)、NX-278-L (Nexstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences)、Opt-24 (OPTIS France SA)、網膜細胞神経節神経保護剤 (Cogent Neurosciences)、N-ニトロピラゾール誘導体 (Texas A&M University System)、KP-102 (Krenitsky Pharmaceuticals)、シクロスポリンA、光線力学療法で使用される治療剤 (例えば、VISUDYNE (登録商標) ; 受容体標的化PDT、Bristol-Myers Squibb, Co. ; PDTと共に注射するためのポリフィマーナトリウム ; ベルテポルフィン、QLT Inc. ; PDTを用いたロスタポルフィン、Miravent Medical Technologies ; PDTを含むタラポルフィンナトリウム、Nippon Petroleum ; 及びモテキサフィニルテチウム (Pharmacyclics, Inc.))、アンチセンスオリゴヌクレオチド (例として、Novagali Pharma SAによって試験された製品及びISIS-13650、ISIS Pharmaceuticalsを含む)、ならびにそれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0141】

本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはそのポリマー製剤は、眼障害（例えば、緑内障または視神経または網膜神経節細胞に関連するまたは影響を及ぼす他の疾患）を治療するための療法または外科的処置、例えば、レーザー光凝固（例えば、汎網膜光凝固（PRP））、ドルーセンレーザー治療、黄斑円孔手術、黄斑移動手術、植込み型小型テレスコープ、PHI動作アンギオグラフィー（また、マイクロレーザー療法及びフィーダー血管治療として知られている）、陽子線療法、微小刺激療法、網膜剥離及び硝子体手術、強膜バックル、黄斑下手術、経瞳孔熱療法、光システムI療法、RNA干渉（RNAi）の使用、体外レオフェレーシス（また、膜分画濾過及びレオセラピーとして知られる）、マイクロチップ埋め込み、幹細胞療法、遺伝子置換療法、リボザイム遺伝子治療（低酸素応答エレメントの遺伝子治療を含む、Oxford Biomedica; Lentipak、Genetix、及びPDEF遺伝子治療、GenVec）、光受容体／網膜細胞移植（移植可能な網膜上皮細胞を含む、Diacrin, Inc.、網膜細胞移植、Cell Genesys, Inc.）、針治療、及びそれらの組合せと組み合わせて投与されてもよい。

10

【0142】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはそのポリマー製剤は、眼障害（例えば、緑内障、または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するもしくは影響を及ぼす他の疾患）の治療のための抗血管新生剤と組み合わせて投与され得る。任意の適切な抗血管新生剤を、Carmeliet et al. Nature 407: 249-257, 2000によって列挙されたものを含むがこれらに限定されない、本開示の抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、抗血管新生剤は、抗VEGF抗体（例えば、抗VEGF Fab LUCENTIS（登録商標）（ラニビズマブ）、RTH-258（以前はESBA-1008、抗VEGF単鎖抗体断片、Novartis）、または二重特異性抗VEGF抗体（例えば、抗VEGF／抗アンジオポエチン2二重特異性抗体、例えば、RG-7716、Roche））を含むVEGFアンタゴニスト、可溶性組換え受容体融合タンパク質（例えば、EYLEA（登録商標）（アフリベルセプト））、VEGFバリアント、可溶性VEGFR断片、VEGF（例えば、ペガブタニブ）またはVEGFRをブロックすることができるアプタマー、中和抗VEGFR抗体、VEGFRチロシンキナーゼの小分子阻害剤、抗VEGF DARPin（登録商標）（例えば、アビシパルベゴル）、VEGFまたはVEGFRの発現を阻害する低分子干渉RNA、VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、4-（4-プロモ-2-フルオロアニリノ）-6-メトキシ-7-（1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ）キナゾリン（ZD6474）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（AZD2171）、パタラニブ（PTK787）、セマクサミニブ（SU5416、SUGEN）、及びSUTENT（登録商標）（スニチニブ））、ならびにそれらの組合せである。

20

30

【0143】

眼障害（例えば、緑内障または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するもしくは影響を及ぼす他の疾患）の治療のために、本開示の抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはそのポリマー製剤と組み合わせて投与され得る他の好適な抗血管新生剤には、コルチコステロイド、血管新生抑制ステロイド、酢酸アネコルターブ、アンギオスタチン、エンドスタチン、チロシンキナーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤、インスリン様増殖因子結合タンパク質3（IGFBP3）、間質由来因子（SDF-1）アンタゴニスト（例えば、抗SDF-1抗体）、色素上皮由来因子（PEDF）、ガンマーセクレターゼ、デルタ様リガンド4、インテグリンアンタゴニスト、低酸素誘導因子（HIF）-1 α アンタゴニスト、プロテインキナーゼCK2アンタゴニスト、血管新生部位にホーミングする幹細胞（例えば、内皮前駆細胞）を阻害する薬剤（例えば、抗血管内皮カドヘリン（CD-144）抗体及び／または抗SDF-1

40

50

抗体)、及びそれらの組合せが挙げられる。

【0144】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ANGPTL7抗体、または抗体コンジュゲート、融合タンパク質、及び／またはそのポリマー製剤は、眼障害（例えば、緑内障または視神経もしくは網膜神経節細胞に関連するもしくは影響を及ぼす他の疾患）の治療のための血管新生に対する活性を有する薬剤、例えば、抗炎症薬、ラパマイシンの哺乳標的（mTOR）阻害剤（例えば、ラパマイシン、AFINITOR（登録商標）（エベロリムス））、及びTORISEL（登録商標）（テムシロリムス）、シクロスポリン、腫瘍壊死因子（TNF）アンタゴニスト（例えば、抗TNF α 抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、及びゴリムマブ）、または可溶性受容体融合タンパク質（例えば、エタネルセプト））、抗補体剤、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、またはそれらの組合せと組み合わせて投与され得る。

10

【0145】

治療的使用に加えて、本明細書に記載の抗ANGPTL7抗体または抗原結合断片は、診断的用途または研究的用途に使用され得る。研究用途としては、例えば、抗ANGPTL7抗体及び標識を利用して、試料中（例えば、ヒトの体液中または細胞もしくは組織抽出物中）でANGPTL7ポリペプチドまたはタンパク質を検出する方法が挙げられる。抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片は、診断及び／または研究目的で、試料中のANGPTL7を測定するための任意の好適なアッセイで使用され得る。このようなアッセイとしては、限定されないが、サンドイッチイムノアッセイ、酵素免疫アッセイ（EIA）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、側方流アッセイ、競合阻害イムノアッセイ（例えば、フォワード及びリバース）、競合結合アッセイ、フォスター共鳴エネルギー移動（FRET）、ワンステップ抗体検出アッセイ、単一分子検出アッセイ、ラジオイムノアッセイ（RIA）、及びFACSが挙げられる。そのような方法は、例えば、米国特許第6,143,576号、第6,113,855号、第6,019,944号、第5,985,579号、第5,947,124号、第5,939,272号、第5,922,615号、第5,885,527号、第5,851,776号、第5,824,799号、第5,679,526号、第5,525,524号、及び第5,480,792号、及びAdamczyk et al., Anal. Chim. Acta, 579 (1): 61-67 (2006)に開示されている。

20

30

【0146】

抗ANGPTL7抗体またはその抗原結合断片は、キット、例えば、所定量の試薬と、抗体を使用してアッセイ（例えば、ANGPTL7を検出するアッセイ）を行うための説明書とを合わせて包装したもので提供され得る。したがって、本開示は、本明細書に記載の抗体または抗原結合断片及びその使用説明書を含むキットを提供する。説明書は、紙の形式またはディスク、CD、DVD等のコンピュータ可読形式のいずれかであり得る。代替的または追加的に、キットは、キャリブレーションもしくは対照、及び／またはアッセイを実施するための少なくとも1つの容器（例えば、チューブ、マイクロタイタープレート、もしくはストリップ）、及び／またはアッセイ緩衝液もしくは洗浄緩衝液等の緩衝液を含み得る。理想的には、キットは、アッセイを実施するために必要なすべての構成要素、すなわち、試薬、標準物質、緩衝液、希釈剤等を含む。さらに、安定剤、緩衝液（例えば、遮断緩衝液または溶解緩衝液）等の他の添加物がキットに含まれ得る。様々な試薬の相対量を広く変化させて、アッセイの感受性を実質的に最適化する試薬の溶液中の濃度を提供することができる。試薬は、溶解時に適切な濃度を有する試薬溶液を提供する賦形剤を含む、乾燥粉末（通常、凍結乾燥されている）乾燥粉末として提供され得る。

40

【0147】

以下の実施例は、本開示の様々な実施形態をさらに説明するものであるが、当然、いかなる形であれその範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0148】

50

当業者には当然のことながら、本明細書に記載の本開示の方法の他の適切な修正及び適合は、容易に適用可能かつ認識可能であり、本開示の範囲、または本明細書に開示の態様及び実施形態を逸脱することなく、適切な同等物を使用して行われてよい。本開示を詳細に説明したので、以下の実施例を参照することにより、本開示がより明確に理解され、これらは、単に開示のいくつかの態様及び実施形態を説明することのみを意図し、開示の範囲を制限するものとみなすべきではない。本明細書において参照されるすべてのジャーナルの参照、米国特許、及び刊行物の開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0149】

本開示は、以下の非限定的な実施例によって示される複数の態様を有する。

10

【0150】

実施例 1

本実施例では、初代ヒト線維柱帯網細胞における遺伝子発現のデキサメタゾン誘発性の変化を説明する。死後、ヒトドナーから単離された初代線維柱帯網細胞をデキサメタゾン (DEX) で処理した。ビヒクルと比較した ANGPTL7 遺伝子発現の変化を、図 1 に示すように、qPCR を使用して定量化した。これらのデータを使用して、それ以降に行われる RNAseq 等の試験用に DEX 応答が強いものを選択した。

【0151】

特に、初代ヒト線維柱帯網細胞を、10% ウシ胎児血清 (FBS) 及び 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含んだ DMEM 中で継代した。細胞を 96 ウェルプレートに 20,000 細胞 / ウェルで播種した。培地は週 3 回交換した。1 週間後、1% FBS 及び 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含む DMEM を使用して、細胞をさらに分化させた。細胞を低血清で最低 1 週間追加でインキュベートし、培地を週 3 回交換した。

20

【0152】

デキサメタゾン (DEX) 処理のために、培地を除去し、100 nM DEX または 0.1% エタノール (EtOH、ビヒクル) を含有する培地と交換した。培地は 2 ~ 3 日後に交換し、5 日目に Cells to CT キットを使用して qPCR のために細胞を回収した。qPCR は、Quantstudio6 qPCR 機で Life Technologies 製の ANGPTL7 TaqMan アッセイを使用して行った。遺伝子発現を、EtOH 対照に対して正規化した。

30

【0153】

実施例 2

本実施例では、ヒト線維柱帯網 (TM) 及びシュレム管 (SC) 細胞の遺伝子発現における ANGPTL7 処理誘発性の変化の RNAseq を説明する (図 2)。簡潔には、初代ヒト線維柱帯網及びシュレム管細胞を、1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含む 10% ウシ胎児血清 (PBS) を用いた DMEM に継代した。細胞を 200,000 細胞 / ウェルで 6 ウェル形式に播種した。細胞を、低血清中で 1 週間、週 3 回の培地交換をしながら分化させた。ANGPTL7 処理では、培地を除去し、BIORTUS 製の ANGPTL7 タンパク質を 50 ng / mL を含有する培地と交換した。処理培地は 3 日間毎日交換した。3 日後、細胞を遠沈させ、凍結させてペレットにし、次いで、処理のために Sequencing へ発送するまで -80°C の冷凍庫の中に保管した。

40

【0154】

実施例 3

実験を、エキスピボでバイオ工学操作されたヒト眼組織モデルにおける房水流出能に対する ANGPTL7 の影響を特定するために行った。Glauconix は、ヒトシュレム管 (HSC) 細胞と共培養されたバイオ工学操作された 3D ヒト線維柱帯網 (HTM) 細胞の多層増殖を可能にする独自の技術を開発し、それにより、ヒトの眼における圧力上昇に関与する組織の構造を模倣する (図 3A)。これにより、IOP 調整に関連するエンドポイント分析が可能になる。この細胞の足場は、ビヒクル (DMSO)、デキサメタゾン (IOP を上昇させることが知られているステロイド)、及びヒト ANGPTL7 タン

50

パク質の房水流出能に対する治療効果を比較するために使用される。

【0155】

簡潔に述べると、HTM細胞を解凍し、約7日間増殖させた（培地は2日ごとに交換する）。HTM細胞を足場に播種し、HSC細胞を同じ日に解凍した。HTM細胞を足場上で7日間増殖させ、2日ごとに培地を交換した。HSCをHTM足場の裏側で共培養し、2日ごとに培地を交換しながら10～12日間増殖させた。HTM/HSC構築物を、処理の前日に1%培地中で血清飢餓状態にした。最初の処理日は、0日目と呼ばれた。3日目に上清を回収し、再処理し、このプロセスを6日目及び9日目に繰り返した。10日目に灌流を行った。

【0156】

図3Bは、ビヒクル(DMSO)、500nMのデキサメタゾン、50ng/mLのANGPTL7で処理した3D-HTMドナー2の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA)を使用して分析した(処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ $N = 4$)。図3Cは、ビヒクル(DMSO)、500nMのデキサメタゾン、50ng/mLのANGPTL7で処理した3D-HTMドナー3の房水流出能を示す代表的なデータを含む。試料を、一元配置ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA)を使用して分析した(処理群当たり* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ $N = 4$)。これらのデータは、DEX処理と同様に、ANGPTL7処理が両方のドナーの房水流出能を減少させたことを示している。

【0157】

実施例4

実験を、エキスピボでバイオ工学操作されたヒト眼組織モデルにおける房水流出能に対するANGPTL7の影響を特定するために行った。Glauconixは、ヒトシュレム管(HSC)細胞と共培養されたバイオ工学操作された3Dヒト線維柱帯網(HTM)細胞の多層増殖を可能にする独自の技術を開発し、それにより、ヒトの眼における圧力上昇に関与する組織の構造を模倣する(図3A、実施例3の例示的プロトコルも参照された)。これにより、IOP調整に関連するエンドポイント分析が可能になる。

【0158】

この実験は、3つの異なるドナーHTM細胞株において、房水流出能についてANGPTL7タンパク質の3つの異なる用量(25、50、及び150 $\mu\text{g/mL}$)を比較した(図4A～4C)。本実施例では、実験の焦点を、3人の異なるHTMドナーにおける房水流出能(SOW1からの)に対するANGPTL7の効果及び用量反応の効果の再現性に焦点を当てた。

【0159】

実施例5

組換えANGPTL7タンパク質の生成。免疫原/抗原、スクリーニング試薬、及び/または対照試薬として使用され得る特定のタンパク質を生成するために、組換えタンパク質の調製を行った。所望の特性を有する抗ANGPTL7抗体のパネルを生成するという目標のためにすべての努力を払った。この特定の例では、Bioriusが製造した外注材料をヒトANGPTL7多量体に使用し、タンパク質工学の作業を変異体ヒト単量体を生成するために使用した。切断されたが操作されていない野生型フィブリノーゲンドメインのみのヒトANGPTL7単量体も産生した。

【0160】

ヒト、アフリカミドリザル、及びウサギANGPTL7に対応する配列を有するタンパク質を産生した。ヒト及びアフリカミドリザルの配列は、単量体材料の産生を優先するように操作され、一方でウサギタンパク質は、単量体、三量体、及び六量体の混合物であった。終了時、すべてのタンパク質調製物の純度は、分析的方法で90%を超え、エンドトキシン単位は1ミリリットル当たり1未満であった。

【0161】

インシリコ解析から始め、ヒト、ウサギ、及びアフリカミドリザルANGPTL7の適切な野生型アミノ酸配列を特定し、公開されているデータベースから抽出した。次に、配列をさらに分析し、実験計画に従ってGeneious Primeソフトウェアを使用して手動で修正した。具体的には、単量体ANGPTL7の産生に関して、多量体化のメカニズムを詳しく調べた。構造的に、ANGPTL7は、2つのドメイン、すなわち、小さなN末端のコイル状コイルドドメインと、より大きなC末端のフィブリノーゲン様ドメインからなる。ドメインレベルでのフィブリノーゲンタンパク質との類似性、以前に発表された研究、及びコイル状コイルドドメインの十分に文書化された生物学的機能を考慮して、N末端領域を、単量体変異体を操作するために焦点を当てる領域として同定した。コイルされたコイルドドメインは、疎水性及び荷電アミノ酸の明確に定義された7アミノ酸繰り返しを伴う。アルファヘリックスの2つのターンごとに約7つのアミノ酸の特性、及び細胞外または細胞内のいずれかの空間の水性環境と合わさって、この繰り返しは、疎水性側鎖がコイルの内側に収まっていることを好み、一方で荷電アミノ酸は、水性環境に面している。二量体化、三量体化、またはその他の高次の多量体化が、各線状アルファヘリックスが互いに依存することをもたらし、エネルギー的に好ましい「充填」状態に達する。線形性及び／または疎水性及び荷電された7つのアミノ酸を乱すアプローチは、モノマーをもたらし可能性がある。この理論的枠に基づいて、2つの戦略が設計された。アミノ酸59位及び84位の両方においてロイシンがプロリンで置換されている、または59位のロイシンがグリシン-グリシン-プロリン-グリシン-グリシンと置換されている構築物をインシリコで構築し、プロジェクト用に設計された配列のパネルに追加した。59位のロイシンを5つのアミノ酸で置き換えたことが最も成功率が高いことが判明した。バージョンさらに、C末端のフィブリノーゲン様ドメイン配列のみに対応する切断型のヒトANGPTL7を、配列のパネルに追加した。

10

20

【0162】

すべての配列を易罹患性について検査し、精製を容易にする、免疫原性を低下させる、または分析的スクリーニングを簡素化するために、「タグ」をコードするさらなるアミノ酸配列を付加するように修飾した。この研究で使用されるタンパク質タグの例としては、HISタグ及びAviタグが挙げられる。タグを短いリンカー配列を用いて、相互に、及びANGPTL7配列から分離した。すべてのタグを、配列のC末端に付加した。さらに、天然のシグナルペプチドを除去し、組換え発現を促進するシグナルペプチドで置き換えた。

30

【0163】

すべての修飾が完了した後、アミノ酸配列をDNA配列に逆翻訳し、ヒトゲノムに見出されるコドンバイアスに対して最適化した。これらの最適化DNA配列をIntegrated DNA Technologiesに送り、5'及び3'末端に付加されたDNAオーバーハングを有するDNA断片（複数可）として生成した。DNAオーバーハング及びGibsonクローニング法を利用して、これらのDNA断片を予想配列にアSEMBルし、CMVプロモーターによって駆動される哺乳類発現プラスミドにクローニングした。プラスミドを、適切な抗生物質選択でE. coli内で増殖させ、Qiagenから購入した市販の調製キットを利用して、組換え発現に有用なスケールで調製した。次いで、プラスミド及び発現遺伝子の配列を、サンガーシーケンシングを使用して確認した。

40

【0164】

ポリエチレンジオキシを使用し、配列を検証したプラスミドを、組換え発現に適合させたヒト胎児腎臓細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの1日後、細胞に組換えタンパク質の発現を増加させるように設計された化学物質及び栄養素を補充した。これらの補助物質には、プロピオン酸ナトリウム、バルプロ酸、グルコース、グルタミン、及び様々な酵母溶解物が含まれる。トランスフェクションの5日後、発現している細胞培養物を回収した。組換えタンパク質が増殖培地中に分泌されるにつれて、細胞、細胞断片、及び細胞破片を、遠心分離、及び0.22ミクロン以下の孔を有する膜を介した濾過に

50

よって除去した。組換えタンパク質でならした清澄化した培地は、この時点で精製の準備が整った。FPLC（高速加圧液体クロマトグラフィー）及びC末端タグ（複数可）についての適切な市販のプレバックアフィニティークロマトグラフィーカラムを使用して、目的のタンパク質を細胞培養培地から精製し、クロマトグラフィーカラムに固定化した。HISタグ付きタンパク質については、Ni-NTAアガロースカラムを使用した。各々がカラム／タグ／クロマトグラフィーのタイプに特化した、複数のカラム洗浄が続いた。HISタグ付きタンパク質については、目的のタンパク質を300mMのイミダゾールでカラムから溶出した。

【0165】

SDS-PAGEゲル電気泳動、分光光度法、及び分析SEC（サイズ排除クロマトグラフィー）を組み合わせ使用して、タンパク質の質及び量を評価した。このプロジェクトのためのほとんどのタンパク質は、さらなる精製を必要とした。タンパク質をさらに精製するために、FPLC及び第2のクロマトグラフィーカラムを使用した。サイズ排除カラムを用いて達成されたサイズによる分離は、タンパク質純度>90%までの増加を可能にした。SECはまた、アフィニティークロマトグラフィー溶出緩衝液から最終選択緩衝液（PBS）への緩衝液交換を可能にした。次いで、タンパク質試料の品質管理に移った。精製中の任意の時点でタンパク質濃度を上昇させる必要がある場合、Amicon Ultra分子量カットオフ（MWCO）濾過ユニットを使用して、タンパク質を緩衝液から分離することによりタンパク質を濃縮した。MWCOは、目的のタンパク質のサイズとの適合性を確保するように選択した。最終的な品質管理に移行する前に、すべての最終試料を1ミリリットル当たり1ミリグラム超に濃縮した。

【0166】

Charles RiverのEndoSafe PTSシステムを用いて、最終タンパク質試料中のエンドトキシン汚染をアッセイした。分光光度法により、最終的なタンパク質濃度が決定された。最終試料3マイクログラムを分析SECカラム（YMC Diol 300）に注入して、その最終純度を決定した。さらに、最終的な品質を判断するために、場合によってはSDS-PAGE電気泳動を行った。すべての最終的な測定基準に合格したら、タンパク質をバイオセーフティキャビネット内で滅菌0.22ミクロンフィルターを使用して滅菌した。これに続いて、無菌で分注し、液体窒素中で急速凍結を行った後、-80℃で保存した。

【0167】

実施例 6

免疫化マウスからのANGPTL7抗体配列の回収。ANGPTL7免疫化：4つのコホートのAlloy Therapeuticトランスジェニックヒト化マウスATX-GKを、以下の標準的な5週間のRIMMSプロトコルを使用して様々なヒトANGPTL7抗原で免疫化した：完全フロイントアジュバントに乳化した抗原の10µgの皮下投与に続き、不完全フロイントアジュバントに乳化した抗原の毎週の投与を5回。

【0168】

コホート1：ヒトANGPTL7フィブリノーゲンドメイン（ATX-P-60、配列番号373）で免疫化した3匹のATX-GKマウス。コホート2：完全長ヒトANGPTL7モノマーバリエーションL59P__L84P（ATX-P-62、配列番号371）で免疫化した3匹のATX-GKマウス。コホート3：完全長ヒトANGPTL7モノマーバリエーションL59P GGGPGG（ATX-P-63、配列番号372）で免疫化した3匹のATX-GKマウス。コホート4：ヒト野生型ANGPTL7多量体（PEx-1、配列番号374）で免疫化した3匹のATX-GKマウス。

【0169】

4週目に試料を採血し、抗原陽性血清力価及び精製タグ陰性血清力価についてELISAにより試験した。ELISAプレートを1ug/mlのANGPTL7免疫原、または免疫原と同じ精製タグを有する無関係なタンパク質のいずれかでコーティングした。抗原コーティングプレートを、1：300から開始する血清の7つの10倍連続希釈と共にイ

ンキュベートした。抗原に結合した抗体を、抗マウスIgG HRP二次抗体及びワンステップTMB溶液によって検出した。450nmの吸光度シグナルをELISAマイクロプレートリーダーで測定した(図5A~5D)。

【0170】

ハイブリドーマ：高力価マウス由来の免疫組織を採取し、抗体発見用に保存した。ANGPTL7抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を、力価陽性マウスの脾臓及びリンパ節に由来する単一のB細胞と骨髓腫細胞との融合によって産生した。ハイブリドーマ融合物の20枚の96ウェルプレートを生じ、増殖させた。ANGPTL7特異的抗体を発現するハイブリドーマを、ELISAによる抗原結合によって検出した。ハイブリドーマ上清中の抗体の親和性を、SPRによりOctet装置を使用して測定した。ハイブリドーマ上清中のANGPTL7抗体をバイオセンサーにロードした。応答を、干渉パターンのnmシフトとして測定し、バイオセンサの表面に結合した抗体の数に比例した。固定化抗体へのANGPTL7の結合相互作用を会合(kon)として測定した。分析物会合後、バイオセンサを、ANGPTL7を含まないPBSに浸し、結合した抗原を抗体から解離させた(kdis)。ANGPTL7に対する抗体のKD(M)、または親和性を、kdis/konとして測定した。

10

【0171】

確認されたハイブリドーマからの重鎖及び軽鎖を配列決定した。ハイブリドーマを分泌するANGPTL7抗体からRNAを単離し、重鎖及び軽鎖の可変領域を、遺伝子特異的プライマーを使用した逆転写とそれに続く可変鎖遺伝子特異的プライマーを使用したPCR増幅によってクローニングした。PCR産物を標準的なサンガーシーケンシング法によって配列決定した。

20

【0172】

ファージディスプレイ：可変重鎖及び軽鎖を、高力価免疫化マウスの脾臓から、遺伝子特異的プライマーを使用した逆転写と、それに続く可変鎖遺伝子特異的プライマーを用いたPCR増幅により増幅した。可変領域を、ファージg3pタンパク質でFabを発現するように設計されたファージディスプレイベクターにクローニングした。固有のFabを発現するファージのライブラリを増幅し、精製した。ファージを、ストレプトアビジン磁気ビーズ上で捕捉されたビオチン化ANGPTL7抗原に結合させた。数回の厳密な洗浄後に抗原ビーズに結合したままのファージを、塩基性トリエチルアミン溶液を使用して溶出し、トリス緩衝液pH8.0で中和した。溶出されたファージをTG1細菌細胞中に再感染させ、M13ヘルパーファージとの共感染によって増幅させ、PEG沈殿によって精製した。記載されているように、Fabを発現している精製ファージを抗原結合のために選択した。2回目からのファージを希釈し、TG1細胞に感染させた。2回のパニングから放出されたファージのポリクロナルプールをELISAによって試験し、プールがANGPTL7特異的ファージを含有することを確認した。ローリングサークル増幅と標準的なサンガーシーケンシングを使用して、単一の感染細菌コロニーから可変重鎖及び軽鎖領域を配列決定した。

30

【0173】

抗体配列決定：ハイブリドーマ及びファージディスプレイキャンペーンからの固有の可変重鎖及び軽鎖の対を、CMVプロモーターの制御下、HEK293細胞においてIgGとして完全長抗体を発現するように設計されたベクターにクローニングした。抗体発現ベクターをポリエチレンイミンと複合体化し、HEK293培養物にトランスフェクトした。293細胞培養培地中、37℃で5日間振盪した後、抗体をアガロースベースのプロテインA樹脂で捕捉した。数回の厳密な洗浄後、抗体をグリシン溶液(pH3)中で溶出し、Hepes(pH9)で中和し、緩衝液をPBSに交換した。

40

【0174】

実施例7

ヒトANGPTL7モノクローナル抗体示差走査蛍光測定(DSF)。有効なモノクローナル抗体の開発は、それらの生物活性だけでなく、均一性及び安定性等のそれらの物理

50

化学的特性にも依存している。mAbの安定性は、その処方によって影響を受ける可能性がある。mAbの安定性を調べるために使用される多くの技術の中でも、示差走査蛍光測定（DSF）は、優れたスループットと最小限の材料消費との両方を提供する。DSFは、環境に敏感な色素の蛍光強度の変化に基づいて、タンパク質アンフォールディング遷移の温度（T_m）を測定する。

【0175】

融解温度を決定することにより、本開示のヒトANGPTL7モノクローナル抗体（「ATX」抗体）の熱安定性を評価する実験を行った。熱安定性は、Applied Biosystems製のタンパク質サーマルシフト（PTS）アッセイを利用した示差走査蛍光測定（DSF）により評価した。アッセイを製造業者の説明書に従って実施した。簡潔に述べると、評価する抗体を、タンパク質サーマルシフト色素及び緩衝液と混合することによって三連で調製した。QuantStudio 3で25℃～95℃のリアルタイム融解実験を行った。データは、タンパク質サーマルシフトソフトウェアを使用することによって分析し、融解温度（T_m）は融解曲線から計算された（表1）。

【0176】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：ヒト抗ANGPTL7モノクローナル抗体のDSF分析。

タンパク質サーマルシフトアッセイの結果		
試料 ID	Tm D - 平均	Tm 2 - 平均値
ATX-P-423	62.50	
ATX-P-424	62.69	73.14
ATX-P-425	62.97	71.94
ATX-P-427	62.78	67.87
ATX-P-428	62.62	79.24
ATX-P-429	62.64	80.49
ATX-P-430	62.59	
ATX-P-431	60.77	
ATX-P-432	62.82	
ATX-P-433	62.68	72.49
ATX-P-434	62.82	75.29
ATX-P-435	62.68	78.38
ATX-P-436	62.33	80.83
ATX-P-437	62.42	
ATX-P-438	62.63	81.09
ATX-P-439	62.77	83.42
ATX-P-440	62.58	79.68
ATX-P-442	62.44	85.10
ATX-P-443	62.45	
ATX-P-444	62.10	
ATX-P-445	62.61	
ATX-P-446	62.10	
ATX-P-447	62.31	
ATX-P-448	62.33	72.19
ATX-P-449	62.24	80.41

10

20

30

【0177】

実施例 8

ANGPTL7 抗体のクロスブロッキング。ハイスループットエピトープビニング実験をリアルタイム標識なしバイオセンサ（Carterra LSA）で実施し、mAbの大きなパネルを、抗原への結合に関して互いに遮断する能力に基づいてピンに選別した。ペアワイズエピトープビニング分析では、抗原及び抗体 2（分析物抗体）が、抗体 1（リガンド抗体）で共有結合して事前にロードしたセンサチップ（HC200M）に順次適用される。分析物抗体への曝露時の応答の増加は、2つの抗体間の非競合を示し、シグナルの変化の欠如は競合を示す。試験セット内で他に対して同じ遮断プロファイルを有する抗体は、1つのピンにグループ化される。コミュニティネットワークプロットを使用して、類似しているが必ずしも同一ではない競合プロファイルを共有するmAbのクラスタリングを調査する。

40

【0178】

50

ピンネットワークプロットのように、ヒートマップのサンドイッチ／ブロックの割り当てに厳密に依存するのではなく（図 6 A）、ソートされたヒートマップに階層的クラスタリングを適用して、様々なデンドログラム及びネットワークプロットを生成し、これらは、様々なビンニングパラメータに基づいて m A b を連続的にグループ分けする。（図 6 B～図 6 I）。図 6 B は、細粒度ビンニングネットワークからのデータを含む。図 6 C は、結合されたバイナリデンドログラムからのデータを含む（色は、コミュニティビンニングネットワーク内のピンを示す）。図 6 D は、コミュニティビンニングネットワークからのデータを含む。図 6 E は、h u A N G P T L 7 - h i s（P 6 2）に対する親和性に基づいたビンニングデータを含む。図 6 F は、抗体源（ハイブリドーマまたはファージ）に基づいたビンニングデータを含む。図 6 G は、フィブリノーゲンドメイン（P 6 0 P）結合に基づくビンニングデータを含む。図 6 H は、ウサギ A N G P T L 7（p 6 6）結合に基づいたビンニングデータを含む。図 6 I は、マウス A N G P T L 7 結合に基づくビンニングデータを含む。

10

20

30

40

50

【0179】

実施例 9

A N G P T L 7 機能評価。3 D H T M / H S C 組織モデル（図 3 A / 実施例 3 を参照されたい）を使用して、抗 A N G P T L 7 抗体が従来の房水流出能に与える影響を調べる実験を行った。本試験の目的は、A N G P T L 7 に結合する抗体をスクリーニングして、房水流出路のオルガノイドモデルにおいて A N G P T L 7 の房水流出能の抑制を遮断することができるかどうかを判断することである。A N G P T L 7 の活性を遮断することにより房水流出能を増加させることができる抗体は、さらなる試験のための薬物候補である。

【0180】

上述のエキスピボでバイオ工学操作されたヒト流出路モデルを使用して、試験を実施した。G l a u c o n i x は、ヒトシュレム管（H S C）細胞と共培養されたバイオ工学操作された 3 D ヒト線維柱帯網（H T M）細胞の多層増殖を可能にする独自の技術を開発し、それにより、ヒトの眼における圧力上昇に関与する組織の構造を模倣する。これにより、I O P 調整に関連するエンドポイント分析が可能になる。前述の以前の実験では、デキサメタゾンと A N G P T L 7 の両方が、3 D ヒト組織モデルにおいて房水流出能を有意に減少させたことを示した。本実験では、20 種の抗 A M P T L 7 抗体が A N G P T L 7 処理による房水流出能に与える影響を調査した。

【0181】

図 7 で示したように、ビヒクル（D M S O）、500 n M のデキサメタゾン、50 n g / m L の A N G P T L 7（1.1 n M）単独、50 n g の A N G P T L 7 + 11.1 n M のアイソタイプ対照抗体（330）、及び 11.1 n M の 20 種の異なる抗 A N G P T L 7 抗体プラス 50 n g / m L の A N G P T L 7 で処理した 1 ドナー細胞株の房水流出能。試料を、一元配置 A N O V A（G r a p h P a d P r i s m S o f t w a r e, I n c., L a J o l l a, C A）を使用して、アイソタイプ対照（330）に対する影響について分析した（治療群当たり * P < 0.05、** P < 0.01、*** P < 0.001、**** P < 0.0001 N = 3）。これらのデータは、本開示の抗 A N G P T L 7 抗体の有効性が房水流出能を回復することを明らかに示している。

【0182】

実施例 10

A N G P T L 7 抗体の動態。抗 A N G P T L 7 抗体と A N G P T L 7 タンパク質のヒトフィブリノーゲンドメインとの反応性及び解離定数（K_D）を決定するための実験を行った。結合実験を、1 × P B S、p H 7.4、0.1 m g / m l の B S A、0.05 % のアジ化ナトリウム、及び 0.02 % の T w e e n 20 中、O c t e t H T X（F o r t e B i o）で行った。50 n M の濃度の抗体を、事前に水和させた A H C バイオセンサに 5 分間ロードした。ロードしたセンサを、200 n M の濃度の一価 P 60（h u A N G P T L 7 - フィブリノーゲン - h i s）に浸して 5 分間会合させ、続いて 10 分間解離させた。結果を F o r t e B i o D a t a A n a l y s i s 11.1 で分析し、1 : 1

結合モデルにフィットさせて一価の K_D を決定した。会合終了時の応答 (nm) も決定した (表 2)。

【0183】

【表 2-1】

表2：ANGPTL7タンパク質のヒトフィブリノーゲンドメインとの抗ANGPTL7抗体の反応性。

AHC > 抗体 > 200nM の P60 (huANGPTL7-フィブリノーゲン-his)					
抗体ID	応答	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	全R ²
ATX-P-423	0.69	1.83E-08	1.96E+05	3.60E-03	0.99
ATX-P-424	0.41	1.06E-07	1.11E+05	1.18E-02	0.99
ATX-P-425	0.36	3.05E-07	7.04E+04	2.14E-02	1.00
ATX-P-427	0.50	6.51E-08	1.55E+05	1.01E-02	0.96
ATX-P-428	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.42
ATX-P-429	0.52	7.53E-08	4.23E+04	3.18E-03	1.00
ATX-P-430	0.13	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.90
ATX-P-432	0.10	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-433	0.66	1.09E-08	2.23E+05	2.43E-03	0.96
ATX-P-434	0.53	4.63E-10	2.58E+05	1.20E-04	0.99
ATX-P-435	0.45	7.70E-08	2.52E+04	1.94E-03	1.00
ATX-P-436	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-437	0.60	6.58E-10	2.13E+05	1.40E-04	1.00
ATX-P-438	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-439	0.28	P.F.	P.F.	P.F.	0.75
ATX-P-440	0.39	5.58E-08	4.65E+04	2.60E-03	0.97
ATX-P-442	0.69	4.62E-09	3.41E+05	1.58E-03	0.96
ATX-P-443	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.41
ATX-P-444	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-445	0.12	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-446	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.90

【表 2-2】

ATX-P-447	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-448	0.54	4.69E-09	9.47E+04	4.44E-04	0.97
ATX-P-449	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.67

【0184】

抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7-hisタンパク質との反応性及び解離数 (K_D) を決定するための実験も行った。結合実験を、 $1 \times \text{PBS}$ 、 $\text{pH} 7.4$ 、 0.1 mg/ml の BSA、 0.05% のアジ化ナトリウム、及び 0.02% の Tween 20 中、Octet HTX (ForteBio) で行った。一価の結合反応速度を測定するために、 50 nM の濃度の抗体を、事前に水和させた AHC バイオセンサに 5 分間ロードした。ロードしたセンサを、 $0.343 \sim 250 \text{ nM}$ の濃度範囲 (連続 3 倍希釈) の一価 P62 (huANGPTL7-his) に 5 分間浸漬させ、続いて 10 分間の解離を行った。結果を ForteBio Data Analysis 11.1 で分析し、1

： 1 結合モデルにすべてフィットさせて一価の K_D を決定した（表 3）。

【 0 1 8 5 】

【表 3 - 1】

表 3：抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7-hisタンパク質との反応性。

抗体ID	AHC > 抗体 > 250nMのP62 (huANGPTL7-his)、3倍希釈			
	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)または(koff)	全R ²
ATX-P-423	3.58E-08	1.48E+05	5.30E-03	1.00
ATX-P-424	1.64E-07	5.30E+04	8.68E-03	0.99
ATX-P-425	2.19E-07	6.50E+04	1.42E-02	0.98
ATX-P-427	3.97E-07	6.60E+04	2.62E-02	1.00
ATX-P-428	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-429	9.27E-08	3.75E+04	3.48E-03	0.99
ATX-P-430	6.56E-08	1.33E+05	8.73E-03	0.92
ATX-P-431	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-432	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-433	1.30E-09	4.31E+05	5.60E-04	0.99
ATX-P-434	6.71E-10	2.62E+05	1.76E-04	1.00
ATX-P-435	3.51E-08	3.89E+04	1.37E-03	0.98
ATX-P-436	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-437	非常に低いKD	非常に低いKD	緩徐なKoff	1.00
ATX-P-438	7.81E-08	1.28E+05	1.00E-02	0.98
ATX-P-439	4.11E-10	1.02E+06	4.18E-04	1.00
ATX-P-440	8.40E-08	3.96E+04	3.32E-03	0.98
ATX-P-442	1.21E-09	4.68E+05	5.68E-04	0.99

10

20

30

【表 3 - 2】

ATX-P-443	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-444	2.17E-10	3.57E+05	7.72E-05	1.00
ATX-P-445	4.24E-10	6.49E+05	2.75E-04	0.99
ATX-P-446	1.57E-10	4.00E+05	6.28E-05	1.00
ATX-P-447	低いKD	低いKD	緩徐、緩やかに変動	0.99
ATX-P-448	9.83E-11	3.27E+05	3.22E-05	1.00
ATX-P-449	非常にW.B.	非常にW.B.	非常にW.B.	0.00

40

【 0 1 8 6 】

抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7 GGP GG_sub-hisタンパク質との反応性及び解離定数 (K_D) を決定するための実験も行った。結合実験を、 $1 \times PB$ S、 $pH 7.4$ 、 $0.1 mg/ml$ のBSA、 0.05% のアジ化ナトリウム、及び 0.02% のTween 20中、Octet HTX (ForteBio)で行った。 $50 nM$ の濃度の抗体を、事前に水和させたAHCバイオセンサに5分間ロードした。ロードしたセンサを、 $100 nM$ の濃度の一価P63 (huANGPTL7-GGP GG_sub

50

b-his) に浸して5分間会合させ、続いて10分間解離させた。結果をForteBio Data Analysis 11.1で分析し、1:1結合モデルにフィットさせて一価の K_D を決定した。会合終了時の応答(nm)も決定した(表4)。

【0187】

【表4-1】

表4: 抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7-GGPGG_sub-hisタンパク質との反応性。

AHC > 抗体 > 100nMのP63 (huANGTPL7-GGPGG_sub-his)					
抗体ID	応答	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	全R^2
ATX-P-423	0.73	2.82E-08	1.29E+05	3.63E-03	0.98
ATX-P-424	0.43	5.45E-08	9.62E+04	5.24E-03	0.96
ATX-P-425	0.35	1.31E-07	8.04E+04	1.05E-02	0.97
ATX-P-427	0.45	P.F.	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-428	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.75
ATX-P-429	0.46	8.31E-08	4.06E+04	3.37E-03	1.00
ATX-P-430	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.97
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.91
ATX-P-432	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-433	0.71	1.89E-08	1.34E+05	2.53E-03	0.96
ATX-P-434	0.70	1.50E-09	1.40E+05	2.10E-04	0.99
ATX-P-435	0.36	6.48E-08	3.07E+04	1.99E-03	0.99
ATX-P-436	0.13	N.B.	N.B.	N.B.	0.98
ATX-P-437	0.73	1.37E-09	1.29E+05	1.77E-04	0.99
ATX-P-438	0.19	N.B.	N.B.	N.B.	0.95

【表4-2】

ATX-P-439	0.31	P.F.	P.F.	P.F.	0.80
ATX-P-440	0.38	6.37E-08	4.33E+04	2.76E-03	0.97
ATX-P-442	0.82	9.67E-09	1.85E+05	1.79E-03	0.97
ATX-P-443	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.80
ATX-P-444	0.56	7.07E-10	4.76E+05	3.37E-04	0.96
ATX-P-445	0.64	P.F.	P.F.	P.F.	0.90
ATX-P-446	0.56	6.48E-10	4.97E+05	3.22E-04	0.94
ATX-P-447	0.71	1.32E-09	4.65E+05	6.15E-04	0.93
ATX-P-448	0.53	6.02E-09	8.34E+04	5.02E-04	0.97
ATX-P-449	0.15	N.B.	N.B.	N.B.	0.84

【0188】

抗ANGPTL7抗体とマウスANGPTL7タンパク質との反応性及び解離定数(K_D)を決定するための実験も行った。結合実験を、 $1 \times \text{PBS}$ 、 $\text{pH} 7.4$ 、 0.1 mg/ml のBSA、 0.05% のアジ化ナトリウム、及び 0.02% のTween 20中

、Octet HTX (ForteBio) で行った。50 nMの濃度の抗体を、事前に水和させたAHCバイオセンサに5分間ロードした。ロードしたセンサを、200 nMの濃度の一価muANGPTL7-his (R&D Systems) に浸して5分間会合させ、続いて10分間解離させた。結果をForteBio Data Analysis 11.1で分析し、1:1結合モデルにフィットさせて一価の K_D を決定した。会合終了時の応答 (nm) も決定した (表5)。

【0189】

【表5-1】

表5: 抗ANGPTL7抗体とマウスANGPTL7タンパク質との反応性。

抗体ID	AHC > 抗体 > 200nMのmuANGPTL7-his (R&D Systems)				
	応答	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	全 R^2
ATX-P-423	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.89
ATX-P-424	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.91
ATX-P-425	0.20	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	0.85
ATX-P-427	0.48	1.03E-08	1.20E+05	1.23E-03	0.90
ATX-P-428	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.90
ATX-P-429	0.00	N.B.	N.B.	N.B.	0.70
ATX-P-430	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.47
ATX-P-431	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-432	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-433	0.17	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	0.89
ATX-P-434	0.54	7.28E-09	1.41E+05	1.03E-03	0.92
ATX-P-435	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.76
ATX-P-436	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-437	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.96

【表5-2】

ATX-P-438	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.89
ATX-P-439	0.53	P.F.	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-440	0.21	5.53E-08	1.66E+04	9.13E-04	0.99
ATX-P-442	0.32	P.F.	P.F.	P.F.	0.84
ATX-P-443	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.86
ATX-P-444	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.45
ATX-P-445	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.62
ATX-P-446	0.05	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-447	0.12	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-448	0.69	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	0.99
ATX-P-449	0.75	8.57E-10	8.16E+04	7.00E-05	0.99

【0190】

抗ANGPTL7抗体とウサギANGPTL7タンパク質との反応性及び解離定数 (K

d) を決定するための実験も行った。結合実験を、 $1 \times \text{PBS}$ 、 $\text{pH } 7.4$ 、 0.1 mg/ml の BSA、 0.05% のアジ化ナトリウム、及び 0.02% の Tween 20 中、Octet HTX (ForteBio) で行った。 50 nM の濃度の抗体を、事前に水和させた AHC バイオセンサに 5 分間ロードした。ロードしたセンサを、 200 nM の濃度の一価 P66 (ウサギ ANGPTL7-his) に浸して 5 分間会合させ、続いて 10 分間解離させた。結果を ForteBio Data Analysis 11.1 で分析し、1:1 結合モデルにフィットさせて一価の KD を決定した。会合終了時の応答 (nm) も決定した (表 6)。

【0191】

【表 6-1】

表 6：抗 ANGPTL7 抗体とウサギ ANGPTL7 タンパク質との反応性。

抗体ID	AHC > 抗体 > 200nM の P66 (ウサギ ANGPTL7-his)				
	応答	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	全R ²
ATX-P-423	1.02	6.69E-09	8.29E+04	5.54E-04	0.99
ATX-P-424	0.93	4.65E-09	5.24E+04	2.44E-04	0.99
ATX-P-425	0.95	2.38E-09	4.12E+04	9.79E-05	1.00
ATX-P-427	0.93	3.21E-09	4.16E+04	1.33E-04	1.00
ATX-P-428	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.81
ATX-P-429	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.92
ATX-P-430	0.21	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.86
ATX-P-432	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.70
ATX-P-433	0.90	7.02E-09	1.04E+05	7.27E-04	0.99
ATX-P-434	0.81	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.99
ATX-P-435	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.67
ATX-P-436	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.70

【表 6-2】

ATX-P-437	0.80	7.86E-10	1.27E+05	1.00E-04	0.99
ATX-P-438	0.42	7.16E-09	6.79E+04	4.86E-04	0.98
ATX-P-439	0.92	2.95E-09	1.01E+05	2.98E-04	0.98
ATX-P-440	0.57	6.27E-09	5.07E+04	3.18E-04	0.98
ATX-P-442	0.95	3.38E-09	1.44E+05	4.87E-04	0.99
ATX-P-443	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-444	0.30	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-445	0.26	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-446	0.41	3.19E-09	1.08E+05	3.46E-04	0.98
ATX-P-447	0.65	3.33E-09	8.31E+04	2.77E-04	0.99
ATX-P-448	0.75	9.49E-10	4.77E+04	4.52E-05	0.99
ATX-P-449	0.74	6.26E-10	6.53E+04	4.08E-05	0.99

【0192】

抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7多量体タンパク質との反応性及び解離定数 (K_D) を決定するための実験も行った。結合実験を、 $1 \times \text{PBS}$ 、 $\text{pH} 7.4$ 、 0.1 mg/ml のBSA、 0.05% のアジ化ナトリウム、及び 0.02% のTween 20中、Octet HTX (ForteBio)で行った。 50 nM の濃度の抗体を、事前に水和させたAHCバイオセンサに5分間ロードした。ロードしたセンサを、 100 nM の濃度のPext-01 (huANGTPL7-FLAG) に浸して5分間会合させ、続いて10分間解離させた。結果をForteBio Data Analysis 11.1で分析し、1:1結合モデルにフィットさせて見かけの K_D を決定した。会合終了時の応答 (nm) も決定した (表7)。

【0193】

【表7-1】

表7：抗ANGPTL7抗体とヒトANGPTL7多量体タンパク質との反応性。

抗体ID	AHC > 抗体 > 100nMのPext-01 (huANGTPL7-FLAG多量体)				
	応答	K_D (M)	$k_{on}(1/Ms)$	$k_{dis}(1/s)$	全 R^2
ATX-P-423	0.87	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	0.99
ATX-P-424	0.76	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	1.00
ATX-P-425	0.83	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	1.00
ATX-P-427	0.82	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	1.00
ATX-P-428	0.05	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-429	0.58	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	1.00
ATX-P-430	0.20	N.B.	N.B.	N.B.	0.98
ATX-P-431	0.21	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-432	0.22	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-433	0.72	低い K_D	低い K_D	緩徐な K_{off}	0.99

【表 7 - 2】

ATX-P-434	0.68	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.98
ATX-P-435	0.45	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.99
ATX-P-436	0.16	N.B.	N.B.	N.B.	0.97
ATX-P-437	0.71	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.98
ATX-P-438	0.60	6.53E-08	3.71E+04	2.42E-03	0.99
ATX-P-439	0.87	1.28E-08	7.98E+04	1.02E-03	1.00
ATX-P-440	0.61	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	1.00
ATX-P-442	0.79	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.98
ATX-P-443	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.92
ATX-P-444	0.70	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.97
ATX-P-445	0.80	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.97
ATX-P-446	0.75	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.97
ATX-P-447	0.91	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.96
ATX-P-448	0.58	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.99
ATX-P-449	0.65	低いKD	低いKD	緩徐なKoff	0.98

10

20

【0194】

実施例 11

ANGPTL7はANGPTLファミリーのメンバーであるが、その機能は十分に特徴付けられていない。これまでの研究では、ANGPTL7遺伝子の機能喪失型バリエーションが、緑内障からの保護及び眼圧（IOP）の低下と関連していることが示されている。したがって、IOP恒常性におけるANGPTL7の役割、及び治療薬の開発のための標的としてのその可能性を調査するための実験を行った。

【0195】

簡潔に述べると、ANGPTL7ノックアウトモデルを、Lexicon治療薬により、129SvEv-C57BL/6混合遺伝的バックグラウンドで生成した。PBSまたはデキサメタゾン-シクロデキストリン溶液（4mg/kg/日）を満たした浸透圧ポンプをANGPTL7 WT（N=14）及びANGPTL7 KO（N=17）マウスに28日間移植した。体重とIOPの測定を毎週行った。Alzet浸透圧ポンプ（モデル1004）にPBSまたは45.45mg/mLのデキサメタゾン-シクロデキストリン溶液を無菌充填して、平均30gのマウスに対して4mg/kg/日の用量を提供した。次に、ポンプを0.9%生理食塩水にて37℃で48時間インキュベートした後、埋め込んだ。0日目に体重及びIOP測定を行い、次いで、これを使用してマウスを下記4つの処理群にランダム化した：Angptl7 KO+PBS、N=8。Angptl7 KO+デキサメタゾン、N=9、Angptl7 WT+PBS、N=5、及びAngptl7 WT+デキサメタゾン、N=14。PBSまたはデキサメタゾンポンプをマウスの皮下に埋め込んだ。IOP及び体重を、毎週、7、14、21、及び28日目に採取した。28日目に、最終体重及びIOP測定を行った。左眼/右眼を摘出し、液体窒素で急速凍結した。マウスを、人道的なIACUC手順に従って安楽死させた。

30

40

【0196】

ANGPTL7ノックアウトマウスにおけるデキサメタゾン誘発性高眼圧の影響の代表的な結果を図8A～8Cで提供する。図8Aは、移植手術後のマウスの体重データを含む。デキサメタゾンは、PBS処理マウスと比較して、雄のマウスにおいて体重増加を損ない、それにより、デキサメタゾン浸透圧ポンプが適切に機能していることが確認された。図8Bは、PBS対照またはデキサメタゾン（4mg/kg/日）を投与したANGPT

50

L 7 W T 及び A N G P T L 7 K O マウスの眼圧 (I O P) データを含む。浸透圧ポンプは 0 日目に埋め込まれた。図 8 C は、P B S ビヒクルまたはデキサメタゾン (4 m g / k g / 日) を含有する浸透圧ポンプを埋め込まれた A N G P T L 7 W T 及び A N G P T L 7 K O マウスの 2 8 日間にわたる I O P の変化の代表的なデータを含む。すべての I O P 値をベースライン (0 日目) の読み取り値に対して正規化した。

【0197】

実施例 1 2

インビボ忍容性。ニュージーランドホワイトウサギにおける単回硝子体内 (I V T) 注射を使用して、抗 A N G P T L 7 抗体のインビボ忍容性を調べる実験を行った。代表的なデータを図 9 A ~ 9 R に示す。示された抗 A N G P T L 7 抗体 (「B T X」ラベルは「A T X - P」ラベルと互換的である) は、0.5 m g 用量 (図 9 C、9 D、9 G、9 H、9 K、9 L、9 O、9 P) または 2.0 m g 用量 (図 9 E、9 F、9 I、9 J、9 M、9 N、9 Q、9 R) のいずれかで右眼 (O D) に、または対応するビヒクル用量で左眼 (O S) に注射した。(図 9 A 及び 9 B は、2 m g 用量での対照からのデータを含む)。眼圧 (I O P) 測定値 (図 9 A、9 C、9 E、9 G、9 I、9 K、9 M、9 O、9 Q) 及び I O P の変化 (図 9 B、9 D、9 F、9 H、9 J、9 L、9 N、9 P、9 R) を、示された時点で 2 1 日間にわたって測定した。

【0198】

簡潔に述べると、0 日目に動物に投与し、I O P を - 3 日目に対して正規化した (治療群当たり N = 3、 $p < 0.05$)。0 日目に動物に投薬した。実験眼 (O D) をビヒクル眼 (O S) と、二元配置 A N O V A を使用して比較した。硝子体内注射用 (0 日目) に、ウサギの瞳孔を 1 % トロピカミド H C l で散大させ、ブプレノルフィン (0.01 ~ 0.05 m g / k g) を S C 投与した。ケタミン / キシラジンカクテル (4 ~ 10 / 20 ~ 50 m g / k g) の I M 投与でウサギを鎮静させ、眼を局所用 5 % ベタジン溶液を使用して無菌的に調製し、続いて滅菌眼洗浄液ですすぎ、0.5 % プロパラカイン H C l を 1 滴投与した。結膜を C o l i b r i ピンセットで穏やかに把持し、注射は、27 ~ 30 G 針を使用して、上角膜縁部の 2 ~ 3 m m 後方に (毛様体扁平部を介して) 行い、水晶体との接触を回避するために針をわずかに後方に向けて注射を行った。シリンジの内容物を投薬した後、針をゆっくりと引き抜いた。注射手順の後、抗生物質点眼液 1 滴を眼表面に局所的に加えた。各注射群について、ベースラインの眼の検査及び I O P 測定を、投与の 2 4 時間後及び 3 日目、8 日目、14 日目、及び 2 1 日目に行った。P K 解析 (以下参照) のための最終血液採取を 2 1 日目に得た。

【0199】

示されている時点で、すべての動物の両眼で眼圧 (I O P) を測定した。測定は、T o n o v e t プローブ (i C a r e T o n o m e t e r, E s p o o, F i n l a n d) を使用して、局所麻酔を使用せずに行った。T o n o v e t プローブの先端は、角膜中心に穏やかに接触するように向けられた。6 回連続の測定値が得られた。6 回目の測定後、示されている平均 I O P を記録した。この手順のために動物を鎮静化する必要はなかった。

【0200】

実施例 1 3

薬物動態 (P K) 評価。以前の試験 (上記のもの) は、いくつかの新規な抗 A N G P T L 7 抗体の 0.5 m g 及び 2.0 m g の両方の用量が、2 1 日間にわたってウサギにおいて良好な忍容性を示した。したがって、忍容性の良好な抗 A N G P T L 7 抗体のいくつかの薬物動態 (P K) を評価する実験を行った。ニュージーランドホワイトウサギに、A T X - P - 424 (図 10 A ~ 10 C)、A T X - P - 439 (図 11 A ~ 11 C)、及び A T X - P - 448 (図 12 A ~ 図 12 C) の各々を単回両側 (O U) 注射した。(「B T X」ラベルは「A T X - P」ラベルと互換的である。) 示された A N G P T L 7 抗体の代表的な薬物動態 (P K) データには、ビヒクルと比較して、0.5 m g または 2.0 m g (O U) で投薬した眼圧 (I O P) 測定値 (図 10 A、11 A、及び 12 A)、ベース

ラインと比較したIOPの変化（図10B、11B、及び12B）、及び合計眼科検診スコア（OE）（図10C、11C、及び12C）が含まれた。

【0201】

簡潔に述べると、示された時点で血清を採取するために、耳辺縁静脈からまたは心臓穿刺（最終採血のみ）により少なくとも1mLの全血を採取し、プラスチック製赤色キャップ付きチューブに（抗凝固薬なし、または血清セパレータゲルと共に）入れた。あるいは、静脈が使用できない、またはさらに採取するために再使用が最適ではない場合、中心耳介動脈を利用した。リドカイン5%軟膏を、針挿入前に、血管の上を覆う皮膚に局所的に薄く塗布した。必要に応じて、血管拡張を促進するために、冬緑油も塗布した。採取後、チューブを3～5回反転させて穏やかに混合した。血液試料を処理する前に、室温で30～60分間保存した。全血試料を冷却遠心分離器内で2,000×gで4℃で10分間遠心分離した。遠心分離の直後に、透明な血清を4つの200μL試料に分注し、分析のための出荷まで-80℃で凍結保存した。さらに、動物眼科医が、ベースラインとして機能するよう投与前に、及び示された時点で、すべての動物の眼表面の形態ならびに前眼部及び後眼部の炎症を評価するために、細隙灯生体顕微鏡及び間接検眼鏡を使用して、精密な眼の検査を実施した。本研究への参加を検討するために、すべての動物に通常の眼の検査を行った。スコアリングには、修正されたHackett及びMcDonald眼球評価システムを使用し、眼球後眼部のスコアリングパラメータを追加した。

10

【0202】

0.5mgのATX-P-424を分析するために、動物に2つの異なるコホート（N=6及びN=4）にて1日おきに投与した。動物を0日目に投与し、24時間、7、14、及び21日目に安楽死させた（各時点当たりN=2）。1回の測定当たりの眼数には、0日目及び1日目にN=20個、7日目にN=12個の眼、14日目にN=8個、21日目にN=4個を含めた。2.0mgのATX-P-424の分析では、0日目にウサギ（N=6）は20超のOEスコアを示し、安楽死させられた。ATX-P-439の解析では、測定には0日目及び1日目のN=20個の眼が含まれた。両方の用量でATX-P-439を投与した動物（1群当たりN=6）は、24時間後に20超のOEスコアを示し、安楽死させられた。第2のコホートからは、さらなる動物への投与は行わなかった。ATX-P-448を分析するために、動物に2つの異なるコホート（N=6及びN=4）にて1日おきに投与した。動物を0日目に投与し、24時間、7、14、及び21日目に安楽死させた（各時点当たりN=2）。1回の測定当たりの眼数には、0日目及び1日目にN=20個、7日目にN=12個の眼、14日目にN=8個の眼、21日目にN=4個の眼を含めた。

20

30

【0203】

実施例14

インビボ忍容性（非ヒト霊長類）。非ヒト霊長類（アフリカミドリザル）において、単回硝子体内（IVT）注射を使用して、抗ANGPTL7抗体のインビボ忍容性を調べる実験も行った。図13A～13Cは、ベースライン（3日目）及び10日目、生理食塩水及びラタノプロストの局所投与から6時間後の絶対IOP値（図13A）、生理食塩水（3日目）またはラタノプロスト（10日目）のいずれかの局所投与6時間後のIOPの変化（図13B）、及びビヒクルとラタノプロスト投与との間のIOPの変化（図13C）の代表的なデータを含む。図14A～14Hは、アイソタイプ対照（BTX-330）及び単一のビヒクル眼と比較した、示される抗ANGPTL7抗体を2mg投与したアフリカミドリザルにおける代表的なIOP測定値（図14A、14C、14E、及び14G）及びIOPの変化（図14B、14D、14F、及び14H）を含む。図15は、全投与群にわたる眼の検査（OE）の代表的な臨床スコアを含む。

40

【0204】

簡潔に述べると、サルにプレスクリーニングを行って、基礎IOP値が16mmHg超26mmHg未満の動物を同定した。プレスクリーニングのために、サルをケタミン／キシラジン（それぞれ8mg/kg及び1.6mg/kg）で鎮静させ、午前8：00～1

50

0:00に、リバウンド眼圧計（Tonovet（登録商標））を使用してIOP測定を行った。動物が完全に鎮静されなかった場合は、追加のケタミン／キシラジンを効果が出るまで投与した。IOP測定のために目標用量の25%超過を必要とする動物はいずれも、優先的に除外の対象とした。IOPの測定は、最初の鎮静から5～10分後に実施した（T=0）。IOP測定の1分前に動物を仰臥位にさせ（OSはODの直前に分析する）、それ以外の時間は鎮静している間、腹臥位にさせた。初回のプレスクリーニング評価の6時間後（T=6時間）に鎮静、体位設定、及びIOP測定の手順を同じ方法で繰り返した。T=0時間とT=6時間の間に5mmHgを超えるIOPの低下（鎮静に対するIOP感受性）を示したサルはいずれも試験から除外した。T=6時間のIOP測定の完了後、サルに眼科スクリーニングを行い、細隙灯生顕微鏡、眼底検査、及びカラー眼底写真（CFP）により眼及び全身の健康状態を評価した。検査所見が正常であったサルを試験に登録し、プレスクリーニングT=0 IOPに基づいて治療群にランダム化した。

10

【0205】

スクリーニング活動完了から最低7日後、かつ第2相開始の少なくとも7日前に、動物を鎮静させ、スクリーニングで用いた方法と同じ方法を使用してIOPを評価した。T=0のIOP測定の完了直後、一方の眼には1g tt（約35μL）のラタノプロストの0.005%点眼液（Xalatan（登録商標）または同等物）を投与し、他方の眼には0.9%生理食塩水を投与した。投薬は8:00AM～10:00AMに行った。T=6時間後にフォローアップIOP評価を実施し、各動物のIOP低下応答を特定した。スクリーニング時及び第1相中のT=0時間～T=6時間の間のIOPの絶対変化を、各眼について計算し、その後、鎮静単独とラタノプロストとの間のΔIOPのパーセント差（ΔΔIOP%）を、以下の式を使用して決定した。

20

【数1】

$$= 100 - \left(\frac{\Delta IOP(\text{スクリーニング})}{\Delta IOP(\text{第1相})} \times 100 \right)$$

【0206】

その後、チモロールに対する応答の平均%ΔΔIOPに基づいて動物をランク付けした。鎮静単独と比較して、IOPに対する鎮静の影響及びチモロール投与に対する応答がごくわずかな動物（「チモロール応答者」）を試験に登録した。これらの基準に基づいて採用のために15匹未満の動物が特定された場合、試験への登録を完了するために、最大8匹の追加の動物を同一の方法でスクリーニングした。

30

【0207】

IVT投与では、局所プロパラカイン0.5%を投与し、30秒間作用させ、開瞼器を配置し、その後、眼の表面を5%のベタジン溶液、続いて0.9%の滅菌生理食塩水ですすいだ。31ゲージ5／16インチ針／シリンジ（Ulticare VetRx U-100または同等物）を使用して、角膜縁部の約2mm後方にある鋸状縁の高さで低側頭方向に挿入したIVT注射を、治療割り当てに従って両眼（OU）に行った。注射後、局所抗生物質眼軟膏（ネオマイシン、ポリミキシン、バシトラシンまたは同等物）を投与した。

40

【0208】

指示された時点で、イヌ（d）較正設定に設定したTonovet（iCare, Finland）眼圧計を使用して、眼圧（IOP）測定値を収集した。Tonovetリバウンド眼圧計は、忍容性が良好であり、追加の局所鎮痛を必要としなかった。すべてのIOP測定を、動物をケタミン及びキシラジンで鎮静させながら行った。予定した各測定の5～10分前に動物を鎮静させ、各IOP測定の1分前に仰臥位にさせ（OSはODの直前に分析する）、鎮静中の他のすべての時間は腹臥位にさせた。各IOP評価の完了後、

50

動物を腹臥位に移し、鎮静から回復するまでこの体位を維持した。各時点で各眼から3回の測定を行い、その平均値をIOP分析に用いた。

【0209】

さらに、指定された時点で、両眼（OU）を細隙灯生体顕微鏡検査した。スコアリングは、非ヒト霊長類眼科スコアリングシステム及び試験内容から導出されたサマリースコアを使用して、定性的眼科的臨床的所見に適用した。指定の時点で、網膜の両側カラー眼底画像を、Canon 6Dデジタル撮像ハードウェア及びNew Vision眼底画像解析システムソフトウェアを備えたTopcon TRC-50EX網膜カメラを用いて、中心窩を中心とする50°のビューでキャプチャした。指定の時点で血液試料（0.5～1mL）を収集し、K₂EDTAラベンダー色キャップ付きバキュテナに移し、数回穏やかに反転させ、Abaxis VetScan HM5血液学分析装置でCBCと分画分析が行われるまで氷上で保持した。指定の時点で大腿静脈または伏在静脈を介して全血（3mL）を採取した。血液をバキュテナチューブ（抗凝固薬の非存在下）に移し、室温でおおよそ1時間インキュベートした後、4000rpmで4℃で10分間遠心分離し、血清アリコート（時点当たり約0.5mL×2アリコート）を分離した。アリコートを-70℃未満で保管し、NAb分析用に指定された検査機関にその温度で発送した。指定の時点で、0.5%局所プロパラカインを投与し、30秒間作用させ、開瞼器を配置し、次に5%ベータジン溶液で眼の表面をすすぎ、続いて0.9%滅菌生理食塩水ですすいだ。眼房水（50μL）を、0.3mLのインスリンシリンジでサンプリングし、31ゲージの針を側頭角膜縁部の約2mm前方で前眼房内に進めた。水性試料をクライオチューブに移し、急速凍結し、-70℃未満で保管し、依頼者に、または分析のために依頼者が指定した実験室にその温度で発送した。対象はさらに、総合的な健康及び眼の病変の証拠について、ケージ側で1日2回評価された。プロトコルで定義されたエンドポイントから生成されたデータを照合、要約、及び分析した。データが必要な仮定を満たしている場合、特定の統計解析を実行した。データが定義された統計的方法の仮定を満たさなかった場合は、可能であれば代替の方法を用いた。P値≤0.05が、統計的に有意であるとみなされる。

配列

【0210】

本明細書で参照される様々なアミノ酸配列及び核酸配列を下記で提供する。

【0211】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8 : 抗ANGPTL7抗体 (CDR配列)

配列 番号:	抗体名:	記述子:	配列:
VH ファミリー: IGHV1			
1	-	HCDR1 コンセン サス	X ₁ YX ₂ IX ₃ (X ₁ は、S または D であり;X ₂ は、G または Y で あり;X ₃ は、S または H である)
2	ATX-P-428	HCDR1	SYGIS
3	ATX-P-429	HCDR1	SYGIS
4	ATX-P-443	HCDR1	SYGIS
5	ATX-P-431	HCDR1	DYYIH
6	ATX-P-432	HCDR1	DYYIH
7	-	HCDR2 コンセン サス	WIX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GX ₅ TX ₆ YAQX ₇ X ₈ X ₉ G (X ₁ は、S、I、または N であり;X ₂ は、A または P であり;X ₃ は、Y または N であり;X ₄ は、N ま たは T であり;X ₅ は、N または A であり;X ₆ は、 N または K であり;X ₇ は、N または K であり;X ₈ は、L または F であり;X ₉ は、R または Q であ る)
8	ATX-P-428	HCDR2	WISAYNGNTNYAQNLRG
9	ATX-P-429	HCDR2	WISAYNGNTNYAQNLRG
10	ATX-P-443	HCDR2	WIIAYNGNTNYAQKLQG
11	ATX-P-431	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
12	ATX-P-432	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
13	ATX-P-428	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
14	ATX-P-429	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
15	ATX-P-443	HCDR3	DTGFSFDY
16	ATX-P-431	HCDR3	EDNGNYGDVFDI
17	ATX-P-432	HCDR3	EDNGNYGDVFDI

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

VH ファミリー: IGHV2			
18	-	HCDR1 コンセンサス	TSGVGVG
19	ATX-P-442	HCDR1	TSGVGVG
20	ATX-P-437	HCDR1	TSGVGVG
21	-	HCDR2 コンセンサス	LIYWNDKX ₁ YSPSLKS (X ₁ は、R または Q である)
22	ATX-P-442	HCDR2	LIYWNDKRYSPSLKS
23	ATX-P-437	HCDR2	LIYWNDKQYSPSLKS
24	-	HCDR3 コンセンサス	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ FFDX ₇ (X ₁ は、S、D、または N であり; X ₂ は、Y または P であり; X ₃ は、G または D であり; X ₄ は、D または Y であり; X ₅ は、Y または G であり; X ₆ は、W または D であり; X ₇ は、L または Y である)
25	ATX-P-442	HCDR3	DYGDYWFFDL
26	ATX-P-437	HCDR3	NPDYGDFFDY
VH ファミリー: IGHV3			
27	-	HCDR1 コンセンサス	X ₁ X ₂ X ₃ MX ₄ (x ₁ は、V、S、D、または T であり、x ₂ は、Y、H、または F であり、x ₃ は、D、G、S、または A であり、x ₄ は、H、S、または N である)
28	ATX-P-444	HCDR1	VYDMH
29	ATX-P-445	HCDR1	SHDMH
30	ATX-P-446	HCDR1	SYDMH
31	ATX-P-447	HCDR1	DYDMH
32	ATX-P-427	HCDR1	DYGMS
33	ATX-P-440	HCDR1	DYGMS

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

34	ATX-P-424	HCDR1	SYSMN
35	ATX-P-425	HCDR1	TYSMN
36	ATX-P-430	HCDR1	SYAMS
37	ATX-P-439	HCDR1	SYAMS
38	ATX-P-449	HCDR1	SYGMH
39	ATX-P-448	HCDR1	SYGMH
40	ATX-P-423	HCDR1	SYGMH
41	ATX-P-438	HCDR1	SYGMH
42	ATX-P-433	HCDR1	DFAMH
43	-	HCDR2 コンセンサス	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ (X_1は、G、T、S、A、V、H、またはIであり; X_2は、IまたはMであり;X_3は、D、N、T、S、 またはGであり;X_4は、P、W、S、G、または Yであり;X_5は、D、A、N、S、またはYであ り;X_6は、GまたはSであり;X_7は、D、G、Y、 S、I、またはNであり;X_8は、T、S、N、I、 Y、またはDであり;X_9は、Y、T、F、M、K、 G、またはIであり;X_{10}は、Y、G、またはFで あり;X_{11}は、P、Y、またはAであり;X_{12}は、 G、D、またはAであり;X_{13}は、SまたはDであ り;X_{14}は、V、L、またはSであり;X_{15}は、Kま たはMである)
44	ATX-P-444	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
45	ATX-P-445	HCDR2	GIDPAGDTYYPD SVKG
46	ATX-P-446	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
47	ATX-P-447	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSLKG
48	ATX-P-427	HCDR2	GINWNGGSTGYADSVKG

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

49	ATX-P-440	HCDR2	TINWNGGNTGYADSVKG
50	ATX-P-424	HCDR2	SITSSSYIFYADSLKG
51	ATX-P-425	HCDR2	SITSSSSYMFYADSVMG
52	ATX-P-430	HCDR2	AISSSGGSTYYADSVKG
53	ATX-P-439	HCDR2	AISSSGGSTYYADSVKG
54	ATX-P-449	HCDR2	VISYYGSNKYYADSVKG
55	ATX-P-448	HCDR2	VMSYDGINGYYADSVKG
56	ATX-P-423	HCDR2	HITYDGSDKYYGDSVKG
57	ATX-P-438	HCDR2	IISYDGNKYYADSVKG
58	ATX-P-433	HCDR2	GIGWNSGSIGYADSVKG
59	ATX-P-444	HCDR3	GEESNSSSEDGFDI
60	ATX-P-445	HCDR3	GEASSSSEDAFDI
61	ATX-P-446	HCDR3	GEDNSSSEDAFDI
62	ATX-P-447	HCDR3	GEDSSSSEDAFDI
63	ATX-P-427	HCDR3	YSGSFRDAFDI
64	ATX-P-440	HCDR3	DEGAAGLGYYFDY
65	ATX-P-424	HCDR3	DSNWGEAFDI
66	ATX-P-425	HCDR3	DSNWGEAFDI
67	ATX-P-430	HCDR3	DGDYYYYYMDV
68	ATX-P-439	HCDR3	VERDMVRGHYYYYMDV
69	ATX-P-449	HCDR3	GITMDV
70	ATX-P-448	HCDR3	LVYADDAFDI
71	ATX-P-423	HCDR3	DGYSSGWWYFDY
72	ATX-P-438	HCDR3	ERGYSSSSGYYYYYMDV
73	ATX-P-433	HCDR3	APDYGDYYFDY
VH ファミリー: IGHV4			
74	-	HCDR1 コンセンサス	$SX_1SX_2YWX_3$ $(X_1 \text{ は、S または G であり; } X_2 \text{ は、S または Y であり; } X_3 \text{ は、G または S である})$

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

75	ATX-P-434	HCDR1	SSSSYWG
76	ATX-P-435	HCDR1	SSSSYWG
77	ATX-P-436	HCDR1	SGSYYWS
78	-	HCDR2 コンセンサス	X ₁ IYYSGSTX ₂ SNPSLKS (X ₁ はSまたはYであり、X ₂ はYまたはSである)
79	ATX-P-434	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
80	ATX-P-435	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
81	ATX-P-436	HCDR2	YIYYSGSTSYNPSLKS
82	-	HCDR3 コンセンサス	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ Y (X ₁ は、QまたはAであり; X ₂ は、YまたはKであり; X ₃ は、IまたはWであり; X ₄ は、SまたはEであり; X ₅ は、TまたはDであり; X ₆ は、EまたはYであり; X ₇ は、YまたはFであり; X ₈ は、FまたはDであり; X ₉ は、QまたはYである)
83	ATX-P-434	HCDR3	QYISGTEYFQY
84	ATX-P-435	HCDR3	QYISGTEYFQY
85	ATX-P-436	HCDR3	AKWEGDYFDY
VH ファミリー: IGKV1			
86	-	LCDR1 コンセンサス	RASQX ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ LX ₅ (X ₁ は、GまたはSであり; X ₂ は、S、R、またはYであり; X ₃ は、S、N、またはIであり; X ₄ は、W、D、またはYであり; X ₅ は、A、G、またはNである)
87	ATX-P-439	LCDR1	RASQGISSWLA
88	ATX-P-424	LCDR1	RASQGIRNDLG
89	ATX-P-425	LCDR1	RASQGIRIDLG
90	ATX-P-423	LCDR1	RASQGIRNDLG

【表 8 - 6】

91	ATX-P-442	LCDR1	RASQGISSYLA
92	ATX-P-437	LCDR1	RASQSISSYLN
93	ATX-P-440	LCDR1	RASQSISSWLA
94	ATX-P-433	LCDR1	RASQSISIYLN
95	ATX-P-436	LCDR1	RASQSISSYLN
96	ATX-P-434	LCDR1	RASQSIYSYLN
97	ATX-P-427	LCDR1	RASQGIRNDLG
98	-	LCDR2 コンセンサス	AX ₁ SSLX ₂ S (X ₁ は、A または T であり; X ₂ は、Q または P である)
99	ATX-P-439	LCDR2	AASSLQS
100	ATX-P-424	LCDR2	AASSLPS
101	ATX-P-425	LCDR2	AASSLPS
102	ATX-P-423	LCDR2	AASSLQS
103	ATX-P-442	LCDR2	AASSLQS
104	ATX-P-437	LCDR2	AASSLQS
105	ATX-P-440	LCDR2	ATSSLQS
106	ATX-P-433	LCDR2	AASSLQS
107	ATX-P-436	LCDR2	AASSLQS
108	ATX-P-434	LCDR2	AASSLQS
109	ATX-P-427	LCDR2	AASSLQS
110	-	LCDR3 コンセンサス	X ₁ QX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PX ₆ X ₇ (X ₁ は、L または Q であり; X ₂ は、A、H、S、または D であり; X ₃ は、N、F、または Y であり; X ₄ は、S、T、または N であり; X ₅ は、F、Y、または T であり; X ₆ は、W、L、I、P、または Y であり; X ₇ は、T または Y である)

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

111	ATX-P-439	LCDR3	QQANSFPWT
112	ATX-P-424	LCDR3	LQHNSYPWT
113	ATX-P-425	LCDR3	LQHNSYPWT
114	ATX-P-423	LCDR3	LQHNSYPLT
115	ATX-P-442	LCDR3	QQSFSTPLT
116	ATX-P-437	LCDR3	QQSFSTPLT
117	ATX-P-440	LCDR3	QQSYSTPIT
118	ATX-P-433	LCDR3	QQSYTTPLT
119	ATX-P-436	LCDR3	QQSYSTPLT
120	ATX-P-434	LCDR3	QQSYSTPPYT
121	ATX-P-427	LCDR3	LQDYNYPYT
VH ファミリー: IGKV2			
122	-	LCDR1 コンセンサス	RSSQSLX ₁ X ₂ SX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ YLX ₇ (X ₁ は、LまたはVであり; X ₂ は、H、Y、またはFであり; X ₃ は、NまたはDであり; X ₄ は、RまたはGであり; X ₅ は、YまたはNであり; X ₆ は、NまたはTであり; X ₇ は、DまたはNである)
123	ATX-P-429	LCDR1	RSSQSLHNSRNYLD
124	ATX-P-444	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
125	ATX-P-445	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
126	ATX-P-446	LCDR1	RSSQSLVFSDGNTYLN
127	ATX-P-447	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
128	-	LCDR2 コンセンサス	X ₁ X ₂ SNRX ₃ S (X ₁ は、L、K、またはEであり; X ₂ は、GまたはVであり; X ₃ は、AまたはDである)
129	ATX-P-429	LCDR2	LGSNRAS
130	ATX-P-444	LCDR2	KVSNRDS

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

131	ATX-P-445	LCDR2	EVSNRDS
132	ATX-P-446	LCDR2	KVSNRDS
133	ATX-P-447	LCDR2	EVSNRDS
134	-	LCDR3 コンセンサス	MQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ PX ₅ T (X ₁ は、TまたはGであり; X ₂ は、LまたはTであり; X ₃ は、QまたはHであり; X ₄ は、TまたはWであり; X ₅ は、YまたはWである)
135	ATX-P-429	LCDR3	MQTLQTPYT
136	ATX-P-444	LCDR3	MQGTHWPWT
137	ATX-P-445	LCDR3	MQGTHWPWT
138	ATX-P-446	LCDR3	MQGTHWPWT
139	ATX-P-447	LCDR3	MQGTHWPWT
VH ファミリー: IGKV3			
140	-	LCDR1 コンセンサス	RASQSVSX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ A (X ₁ は、S、N、またはRであり; X ₂ は、YまたはSであり; X ₃ は、LまたはYであり; X ₄ は、AまたはLである)
141	ATX-P-449	LCDR1	RASQSVSSYLA
142	ATX-P-448	LCDR1	RASQSVSSYLA
143	ATX-P-435	LCDR1	RASQSVSNYLA
144	ATX-P-428	LCDR1	RASQSVSSSYLA
145	ATX-P-443	LCDR1	RASQSVSSSYLA
146	ATX-P-431	LCDR1	RASQSVSSSYLA
147	ATX-P-432	LCDR1	RASQSVSSSYLA
148	ATX-P-430	LCDR1	RASQSVSSSYLA
149	ATX-P-438	LCDR1	RASQSVSRSYLA
150	-	LCDR2 コンセンサス	X ₁ ASX ₂ RAT (X ₁ は、DまたはGであり; X ₂ は、N、S、またはTである)

10

20

30

40

50

【表 8 - 9】

151	ATX-P-449	LCDR2	DAS NRAT
152	ATX-P-448	LCDR2	DAS NRAT
153	ATX-P-435	LCDR2	DAS NRAT
154	ATX-P-428	LCDR2	GAS SRAT
155	ATX-P-443	LCDR2	GAS SRAT
156	ATX-P-431	LCDR2	GAS SRAT
157	ATX-P-432	LCDR2	GAS SRAT
158	ATX-P-430	LCDR2	GAS SRAT
159	ATX-P-438	LCDR2	GAS TRAT
160	-	LCDR3 コンセンサス	QQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ T (X ₁ は、R、Y、またはGであり；X ₂ は、S、G、またはQであり；X ₃ は、N、S、またはVであり；X ₄ は、W、S、またはIであり；X ₅ は、PまたはLであり；X ₆ は、L、S、P、またはTである)
161	ATX-P-449	LCDR3	QQRSNWPLT
162	ATX-P-448	LCDR3	QQRSNWPLT
163	ATX-P-435	LCDR3	QQRSNWPS
164	ATX-P-428	LCDR3	QQYGSSPPT
165	ATX-P-443	LCDR3	QQYGSSLT
166	ATX-P-431	LCDR3	QQYGSSPPT
167	ATX-P-432	LCDR3	QQYGSSPPT
168	ATX-P-430	LCDR3	QQYGSSPPT
169	ATX-P-438	LCDR3	QQGQVIPPT

【 0 2 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9 : 抗ANGPTL7抗体 (VH及びVL配列)

配列 番号:	抗体名:	記述子:	配列:
170	ATX-P-428	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGIS WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLGR VAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSL VWFGELPRGFDYWGQGTLLTVSS
171	ATX-P-443	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGIS WVRQAPGQGLEWMGWIIAYNGNTNYAQKLQGR TMTNTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCGRDTGF SFDYWGQGTLLTVSS
172	ATX-P-429	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGIS WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLGR VAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSL VWFGELPRGFDYWGQGTLLTVSS
173	ATX-P-431	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYI HWVRQAPGPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRSLRSDDTAVYYWAREDN GNYGDVFDIWGQGTMTVTVSS
174	ATX-P-432	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYI HWVRQAPGPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRSLRSDDTAVYYCAREDN GNYGDVFDIWGQGTMTVTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

175	ATX-P-428	VH - スクレ オチド	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCAGCTATGGTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATG GTAACACAAACTATGCACAGAACCTCCGGGGCA GAGTCGCCATGACCACAGACACATCCACGACCA CAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTTTC ATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCA
176	ATX-P-443	VH - スクレ オチド	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCATCGCTTACAATG GTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCA GAATCACCATGACCACAAACACATCCACGAACA CAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGATA CGGGGTTTTCTTTTGA TACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

177	ATX-P-429	VH - ノクレ オチド	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCAGCTATGGTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATG GTAACACAACTATGCACAGAACCTCCGGGGCA GAGTCGCCATGACCACAGACACATCCACGACCA CAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTTTC ATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCA
178	ATX-P-431	VH - ノクレ オチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATA TAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGGCCAGGGC TTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACACTGG TGCCACAAAGTATGCACAGAAAGTTTCAGGGCAG GGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCAC AGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTATATTATTGGGCGAGAGAAGA TAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGG GGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

179	ATX-P-432	VH - ヌクレ オチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATA TACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGGCCAGGGC TTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACACTGG TGCCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAG GGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCAC AGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGAGAAGA TAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGG GGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
180	ATX-P-428	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIK
181	ATX-P-443	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVDIK
182	ATX-P-429	VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNRYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLQISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPYTFGQGT KLEIK
183	ATX-P-431	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIK
184	ATX-P-432	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIK

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

185	ATX-P-428	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACCTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAA
186	ATX-P-443	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGG GACCAAAGTGGATATCAAA
187	ATX-P-429	VL-ヌクレ オチド	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATAG ATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTT CTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGCA AATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGT TTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACTCCGTAC ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

188	ATX-P-431	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACCTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
189	ATX-P-432	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACCTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
190	ATX-P-437	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGV GWIRQPPGKALEWLALIYWNDKQYSPSLKSRLTI TKDTSKNQVVLMTNMDPMDTATYYCAHNP DYG DFFDYWGQGLVTVSS
191	ATX-P-442	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGV GWIRQPPGKALEWLALIYWNDKRYSPSLKSRLTI TKDTSKNLVVLMTNMDPVDATYYCARDYGDY WFFDLWGRGTPVTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

192	ATX-P-437	VH - ヌクレ オチド	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGG TGAAACCCACACAGACCCTCACGTTGACCTGCA CCTTCTCTGGGTTCCTACTCAGCACTAGTGGCGT GGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAA GGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGGAAT GATGATAAACAGTACAGCCCTTCTCTGAAGAGC AGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAAC CAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCT ATGGACACAGCCACATATTACTGTGCACACAAC CCTGACTACGGTGACTTCTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
193	ATX-P-442	VH - ヌクレ オチド	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGG TGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCA CCTTCTCTGGGTTCCTACTCAGCACTAGTGGAGT GGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAA GGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGGAAT GATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGC AGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAAC CTGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTG TGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGTGACTA CGGTGACTACTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCCGT GGCACCCCGGTCACCGTCTCCTCA
194	ATX-P-437	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFI LTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPLTFGGGTKLEIK
195	ATX-P-442	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFI LTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPLTFGGGTKLEIK

10

20

30

40

50

【表 9 - 8】

196	ATX-P-437	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACA GAGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGG ACCAAGCTGGAAATCAAA
197	ATX-P-442	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCC TGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA ACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAG AGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
198	ATX-P-444	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVYDM HWVRQVSGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFT ISRENAKNSLYLQMNSLRVGDTAVYYCLRGEESNS SEDGFDIWGQGTMTVSS
199	ATX-P-445	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMH WVRQVTGKGLEWVSGIDPAGDTYYPDSPVKGRFTI SRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEASSS SEDAFDIWGQGTMTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 9】

200	ATX-P-446	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYDMH WVRQVIGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTIS REDAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDNSSS EADFIDWGQGTMTVTVSS
201	ATX-P-447	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYDMH WVRQTTGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSLKGRFTIS RENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDSSSS EADFIDWGQGTMTVTVSS*
202	ATX-P-427	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDYGM SWVRQVPKGKLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGR FTISRDNKNSLYLQMSSLRAEDTALYYCASYSGS FRDAFIDWGQGTMTVTVSS
203	ATX-P-440	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM SWVRQAPGKGLEWVSTINWNGGNTGYADSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRRAEDTALYYCARDEG AAGLGYFFDYWGQGTTLTVTVSS
204	ATX-P-424	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSSITSSSYIFYADSLKGRFTISR DNAKNSLFLQMNSLRRAEDTAVYYCARDSDNWGEA FDIWGQGTMTVTVSS
205	ATX-P-425	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMN WVRQAPGKGLEWVSSITSSSSYMFYADSVMGRTI SRDNAKNSLYLQMNSLRRAEDTADYYCARDSDNWG EADFIDWGQGTMTVTVSS
206	ATX-P-430	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYYCAKDGDDY YYYMDVWVGKGTTVTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

207	ATX-P-439	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVERDM VRGHYYYMDVWGKGTTTVTVSS
208	ATX-P-423	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVSHITYDGSDKYYGDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDG SSGWYFDYWGQGTTLTVTVSS
209	ATX-P-438	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAIISYDGNNKYYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCAKERG YSSSSGYYYYMDVWGKGTTTVTVSS
210	ATX-P-448	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVMSYDGINGYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVYA DDAFDIWGQGTTLTVTVSS
211	ATX-P-449	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYYGSNKYYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGITM DVWGKGTTTVTVSS
212	ATX-P-433	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFAMH WVRQGP G KGLEWVSGIGWNSGSIGYADSVKGRFT ISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKAPDYG DYYFDYWGQGTTLTVTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

213	ATX-P-444	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCCCTCAGTGTCTACGACAT GCACTGGGTCCGCCAAGTTTCAGGAAAAGGTCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGTGAC ACATACTATCCCGGCTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGT ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGGGGACA CGGCTGTGTATTATTGTCTAAGAGGGGAGGAAA GCAACTCGTCCGAGGATGGTTTTGATATATGGGG ACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
214	ATX-P-445	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCCACGACAT GCACTGGGTCCGCCAAGTTACAGGAAAAGGTCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGCTGGTGAC ACATACTATCCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCT ACCATCTCTAGAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGT ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGACA CGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGCTA GTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGG ACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

215	ATX-P-446	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCCTCAGTAGCTACGACAT GCACTGGGTCCGCCAAGTTATAGGAAAAGGTCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGTGAC ACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGAAGATGCCAAGAACTCCTTG TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGAT AACAGCTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGG GACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA
216	ATX-P-447	VH－ヌクレ オチド	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTGACTACGACA TGCACTGGGTCCGCCAACTACAGGAAAAGGTC TAGAATGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGCGA CACATATTATCCAGGCTCCTTGAAGGGGCGATTC ACCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGAATTCTTTGT ATCTTCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGGGGACA CGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGATA GTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGG ACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

217	ATX-P-427	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTG GTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCAGCTTTGATGATTATGGCAT GAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGT AGTACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCC CTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGCTATAGTG GGAGCTTCCGTGATGCTTTTGATATCTGGGGACA AGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
218	ATX-P-440	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTG GTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGGCAT GAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCTACTATTAATTGGAATGGTGGT AACACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCC CTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGAGATGAA GGAGCAGCTGGACTTGGATACTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

219	ATX-P-424	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTG GTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCAT GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGTAGTTAC ATATTCTACGCAGACTCATTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGT TTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CAGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGATTCTAACTG GGGCGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGAC AATGGTCACCGTCTCTTCA
220	ATX-P-425	VH－ヌクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTG GTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGTTTCACCTTCAGTACTTATAGCAT GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGTAGTAGT TACATGTTCTACGCAGACTCAGTGATGGGCCGAT TCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTACCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACAGCTGATTATTACTGTGCGAGAGATTCTAA TTGGGGGGGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

221	ATX-P-430	VH - ノクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGACGGT GACTACTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCA AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
222	ATX-P-439	VH - ノクレ オチド	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGTGGAA AGGGATATGGTTCGGGGCCACTACTACTACTAC ATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACC GTCTCTTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 6】

223	ATX-P-423	VH-ヌクレ オチド	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGTCACATATAACATATGATGGAAG TGATAAATACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATGG GTATAGCAGTGGCTGGTGGTACTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
224	ATX-P-438	VH-ヌクレ オチド	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAATTATATCATATGATGGAAA TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGATGA GGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAAAGAGAG GGGGTATAGCAGCTCGTCCGGCTACTACTACTAC TACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 7】

225	ATX-P-448	VH－ヌクレ オチド	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTA GTACAGCCGGGAAGGTCAGTACTGAGACTTTCCTGC GCTGCTAGTGGATTCCCATTTAGCTCCTACGGGA TGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGGTAAGGGAC TGGAATGGGTGGCTGTCATGAGTTACGATGGAA TTAACGGCTATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCC GGTTCACGATCTCAAGAGACAACTCTAAGAACA CGCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCCGCGCAGA AGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTGGTG TATGCCGATGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
226	ATX-P-449	VH－ヌクレ オチド	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTA GTACAGCCGGGAAGGTCAGTACTGAGACTTTCCTGC GCTGCTAGTGGATTTCGCCTTTAGTTCCTACGGCA TGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGGTAAGGGAC TGGAATGGGTGGCTGTCATCTCCTACTACGGATC TAATAAATATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCCG GTTACGATCTCAAGAGACAACTCTAAGAACAC GCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCCGCGCAGA AGATACGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGGAT TACTATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGT CACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

227	ATX-P-433	VH - スクレ オチド	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTTTGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGGTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTGGAATAGTGG TAGCATCGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCG ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTC CCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGA GGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAAAGCCCCT GACTACGGTGACTACTACTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
228	ATX-P-444	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNT YLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISKVEAEDVGIYYCMQGTHWPWTFGQ GTKVDIK
229	ATX-P-445	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNT YLNWFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQ GTKVDIK
230	ATX-P-446	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVFS DGNT YLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQ GTKVDIK
231	ATX-P-447	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNT YLNWFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQ GTKVDIK
232	ATX-P-427	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCLQDYNYPYTFGQGTKLEIK

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 9】

233	ATX-P-440	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
234	ATX-P-424	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFAIYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK
235	ATX-P-425	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRIDLGWF QQKPGKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK
236	ATX-P-430	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGGTKVEIK
237	ATX-P-439	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPWTFGQGTKVDIK
238	ATX-P-423	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEF ALTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKLEIK
239	ATX-P-438	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLA YQQKPGQAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQGVIPPTFGQGTKVEIK
240	ATX-P-448	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
241	ATX-P-449	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
242	ATX-P-433	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISIYLNWY QQKPGTAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFAAYYCQQSYTTPLTFGGGTKVEIK

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 0】

243	ATX-P-444	VL-ヌクレ オチド	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGG AAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCC AGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT TCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTC AGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTG AAAATCAGCAAGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG ATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGT GGACGTTCCGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AA
244	ATX-P-445	VL-ヌクレ オチド	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGG AAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCC AGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGGTT TCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTC AGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTG AAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG GTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGT GGACGTTCCGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

245	ATX-P-446	VL-ヌクレ オチド	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATTCAGTGATGGA AACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCA GGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTT CTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCA GCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTACACTGA AAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGG TTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGTG GACGTTCCGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAA A
246	ATX-P-447	VL-ヌクレ オチド	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGG AAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCC AGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGGTT TCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTC AGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTACACTG AAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG GTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGT GGACGTTCCGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 2】

247	ATX-P-427	VL-ヌクレ オチド	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGG CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTACAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACA AGATTACAATTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAA
248	ATX-P-440	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTACATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACA GAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGG GACACGACTGGAGATTAAA
249	ATX-P-424	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGG CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAA GCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAATTTATTACTGTCTAC AGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 3】

250	ATX-P-425	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CCGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAATTGATTTAG GCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCGCCTCATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTA CAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAGATCAAA
251	ATX-P-430	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACCTCCCCTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
252	ATX-P-439	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACA GGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTTCGGCCAAGG GACCAAAGTGGATATCAAA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 4】

253	ATX-P-423	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGG CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAA GCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAATTCGCTCTCACAATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTAC AGCATAATAGTTACCCTCTCACTTTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGGAGATCAAA
254	ATX-P-438	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACACTGT CTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCCACTGAGCT GTAGAGCCAGCCAGAGCGTGTCCAGAAGCTACC TGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTC CCAGACTGCTGATCATCGGAGCCTCTACAAGAG CCACCGGCATTCCCGATAGATTCAGCGGCTCTGG CAGCGGCACCGATTTACCCCTGACAATCAGCAG ACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGT CAGCAGGGCCAAGTGATCCCTCCTACCTTTGGCC AGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
255	ATX-P-448	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGC CTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACT GGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA GAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 5】

256	ATX-P-449	VL-ヌクレ オチド	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGC CTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACT GGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAA
257	ATX-P-433	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTAAAT TGGTATCAGCAGAAACCAGGGACAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA ACCTGAAGATTTTGCAGCTTACTACTGTCAACAG AGTTACACTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA
258	ATX-P-435	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEY FQYWGQGTTLTVSS
259	ATX-P-436	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEY FQYWGQGTTLTVSS

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 6】

260	ATX-P-434	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGSYY WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTSYNPSLKS RVSI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVFYCARAKWEGD YFDYWGGQGLVTVSS
261	ATX-P-435	VH - ヌクレ オチド	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTC CTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAA GGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAG TGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGT ATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCAGTACTGGG GCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
262	ATX-P-436	VH - ヌクレ オチド	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTC CTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAA GGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAG TGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGT ATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCAGTACTGGG GCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 7】

263	ATX-P-434	VH - ノクレ オチド	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTAGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAA GGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGT GGGAGCACCAGCTACAACCCCTCCCTCAAGAGT CGAGTCTCCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTG CGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCGAGAGCTA AGTGGGAAGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
264	ATX-P-435	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPSFGQGTRLEIK
265	ATX-P-436	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK
266	ATX-P-434	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYSYLNWY QQKPGKAPNHLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLHPEDFATYYCQQSYSTPPYTFGQGGTKVEIK
267	ATX-P-435	VL - ノクレ オチド	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAACTACTTAGC CTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACT GGCATCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCCTCCTTCGGCCAAGGGA CACGACTGGAGATTAAA

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 8】

268	ATX-P-436	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACA GAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA
269	ATX-P-434	VL-ヌクレ オチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTTACAGCTATTTAAAT TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAT CACCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA CCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAG AGTTACAGTACCCCTCCGTACACTTTTGGCCAGG GGACCAAGGTGGAAATCAAA

10

20

【 0 2 1 3 】

30

40

50

【表 10 - 1】

表 10 : 抗ANGPTL7抗体 (HC IgG1 Fc 及びLCカッパ配列)

配列 番号:	抗体名:	記述子:	配列:
270	ATX-P-428	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSY GISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQN LRGRVAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYY CARVSLVWFGELPRGFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
271	ATX-P-443	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSY GISWVRQAPGQGLEWMGWIIAYNGNTNYAQN LQGRITMTTNTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYY CGRDTGFSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

272	ATX-P-429	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSY GISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQN LRGRVAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYY CARVSLVWFGELPRGFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
273	ATX-P-431	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD YYIHWRQAPGPGLEWLGWINPNTGATKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVY YWAREDNGNYGDVFDIWGQGTMTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

274	ATX-P-432	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD YYIHWRQAPGPGLEWLGWNPNTGATKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVY YCAREDNGNYGDVFDIWGQGTMTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
275	ATX-P-428	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCAGCT ATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGA ACCTCCGGGGCAGAGTCGCCATGACCACAGA CACATCCACGACCACAGCCTACATGGAGTTG AGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGAGTTTCATTAGTATGGTTT GGGGAATTACCCAGGGGTTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGG CCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGAC AGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTAT TTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACA	20 30 40 50

【表 10 - 4】

		GTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATA GCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCA TCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATG TGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGA TAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAA ACTCACACATGCCCCGCCATGCCCCGGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTC CCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCA GCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGT TGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAG TTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTAC ACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCA GTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGG CAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAA AGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCAT TCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAA ATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCT GTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGA ATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGA TAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAC TGA CTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGG CAATGTATTCA GTTGCTCCGTTATGCATGAAG CGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

276	ATX-P-443	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGG TTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCT ATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCATC GCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGA AGCTCCAGGGCAGAATCACCATGACCACAAA CACATCCACGAACACAGCCTACATGGAGCTG AGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT ATTACTGTGGGAGAGATACGGGGTTTTCTTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTA TTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTG AAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAA GTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGT GCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGG GCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTC CCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATA TTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATAC AAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGC CCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCG TGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACAT GTGTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCC CGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGT GTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTC
-----	-----------	---	---

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

		CCCC GTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGAC AGCCGCCCTGGGTTCCTTGTGAAAGATTAT TTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACA GTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATA GCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCA TCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATG TGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGA TAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAA ACTCACACATGCCCCGCCATGCCCGGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTC CCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCA GCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTTCGTGGT TGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAG TTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTAC ACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCA GTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGG CAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAA AGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATT TCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAA ATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCT GTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGA ATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGA TAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAC TGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGG CAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAG CGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

278	ATX-P-431	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGAC TACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCTG GGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAA CCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACAG AAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCT GAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTA TATTATTGGGCGAGAGAAGATAATGGGAACT ACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACT AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTC CAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCC CTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGA GCCAGTTACCGTAAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCG TCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGC TCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGG CACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCG TAGAACCAGAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTT GGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTG TCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGC
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 9】

			TAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCC TCGACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGT CCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAA TATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTC CGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTAT ACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTA AAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAA AGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTA TAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGAC GGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGT AGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACA TAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTT CACCCGGT
279	ATX-P-432	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGAC TACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCTG GGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAA CCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACAG AAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCT GAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTA TATTATTGTGCGAGAGAAGATAATGGGAAGT ACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 10】

		AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTC CAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCC CTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGA GCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCG TCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGC TCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGG CACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCG TAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCC GCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTT GGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCTGTTGACGTG TCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGC TAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCC TCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGT CCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAA TATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTC CGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTAT ACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTA AAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAA AGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTA TAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGAC GGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGT AGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACA TAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTT CACCCGGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 11】

280	ATX-P-428	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC
281	ATX-P-443	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGG GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQLSSPVTKSFNRGEC
282	ATX-P-429	可変 LC + カッ パ定常	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNR YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDR FSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGVYYCMQTLQ TPYTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQLSSPVTKSFNRGEC
283	ATX-P-431	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 12】

284	ATX-P-432	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
285	ATX-P-428	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTA GCTCACCTCCCCTTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCT TCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCC TGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAA AGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAG TCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGC AGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAG CTCCACCCTTAACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGA CGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA ATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

10

20

30

40

50

【表 10 - 13】

286	ATX-P-443	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTA GCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAAGT GGATATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCA GTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTG CTGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAG TACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTC GGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCT CCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGA AAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACG CACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAAT CGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

287	ATX-P-429	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATA GTAATAGATACAACCTATTTGGATTGGTACCT GCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGT CCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGC ACAGATTTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGG AGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCAT GCAAACCTCTACAAACTCCGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCT TCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGAC AATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCA AAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGC ATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGT GT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 15】

288	ATX-P-431	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTA GCTCACCTCCCACCTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCT TCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCC TGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAA AGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAG TCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGC AGGATTCTAAAGATTCCACATATTCATCAG CTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGA CGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA ATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 16】

289	ATX-P-432	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTA GCTCACCTCCCACCTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCT TCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCC TGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAA AGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAG TCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGC AGGATTCTAAAGATTCCACATATTCATCAG CTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGA CGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA ATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 17】

290	ATX-P-437	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGV GVGWIRQPPGKALEWLALIYWDDKQYSPSLK SRLTITKDTSKNQVLTMTNMDPMDTATYYC AHNPDYGDFFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
291	ATX-P-442	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGV GVGWIRQPPGKALEWLALIYWDDKRYSPSLK SRLTITKDTSKNLVLTMTNMDPVDTATYYCA RDYGDYWFFDLWGRGTPVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 18】

292	ATX-P-437	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGC TGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGTTGAC CTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTA GTGGCGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCC CCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTC ATTTATTGGAATGATGATAAACAGTACAGCC CTTCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAA GGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACA ATGACCAACATGGACCCTATGGACACAGCCA CATATTACTGTGCACACAACCCTGACTACGG TGACTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGG GTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTG CAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGT GGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAC CTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGA ACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTG GTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCA CGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTAT GTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGA
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

			CTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGAC CTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTC ACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAA GTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAG GTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATACTCT TCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTT TTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
293	ATX-P-442	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGC TGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGAC CTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTA GTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCC CCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTC ATTTATTGGAATGATGATAAGCGCTACAGCC CATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAA GGACACCTCCAAAAACCTGGTGGTCCTTACA ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCA CATATTACTGTGCACGTGACTACGGTGACTA CTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCCCGTGGCACCC CGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG

50

【表 10 - 20】

		GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCA AATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGG TTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAG TTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGAC AAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGC AATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTG GTCACGTGTCCTCAAGTTCATCGCTGGGCACTC AGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACC TTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAA CCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCC CGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGG TCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCTA AAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGA GGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATG TTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGAC TAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACC TATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCA CCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAG TGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCC CAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGG TCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTT CCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATC AAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTT TATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 21】

294	ATX-P-437	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
295	ATX-P-442	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
296	ATX-P-437	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCT ATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCATTCTC ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTAC CCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA

10

20

30

40

50

【表 10 - 22】

			CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
297	ATX-P-442	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTT ATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGCGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTAC CCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAG TTTTTATCTTCCGCGGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT

10

20

30

40

50

【表 10 - 23】

298	ATX-P-444	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVY DMHWVRQVSGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSV KGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRVGDTAVYYC LRGEESNSSSEDGFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVPS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
299	ATX-P-445	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHD MHWVRQVTGKGLEWVSGIDPAGDTYYPD SVK GRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCT RGEASSSSEDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVPSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	20 30

40

50

【表 10 - 24】

300	ATX-P-446	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYD MHWVRQVIGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVK GRFTISREDAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCT RGEDNSSSEDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVPS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
301	ATX-P-447	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYD MHWVRQTTGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSLK GRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCT RGEDSSSEDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVPSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	20 30

【表 10 - 25】

302	ATX-P-427	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDY GMSWVRQVPGKGLEWVSGINWNGGSTGYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMSSLRAEDTALY YCASYSGSFRDAFDIWGQGTMTVTSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
303	ATX-P-440	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDY GMSWVRQAPGKGLEWVSTINWNGGNTGYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCARDEGAAGLGYYFDYWGGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	20 30

40

50

【表 10 - 26】

304	ATX-P-424	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYS MNWVRQAPGKGLEWVSSITSSSYIFYADSLKG RFTISRDNANKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWGEAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
305	ATX-P-425	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYS MNWVRQAPGKGLEWVSSITSSSSYMFYADSV MGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTADYYC ARDSNWGEAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 27】

306	ATX-P-430	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGDY YYY YMDVWGKGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
307	ATX-P-439	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVERDMVRGHYYY YMDVWGKGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	20 30

40

50

【表 10 - 28】

308	ATX-P-423	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVSHITYDGSDKYYGDS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKDGYS SGWWYFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
309	ATX-P-438	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGNNKYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYY CAKERGYSSSSGYYYYYMDVWGKGTTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 29】

310	ATX-P-448	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAVMSYDGINGYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARLVYADDAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
311	ATX-P-449	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYYGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY HCARGITMDVWGKGTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 30】

312	ATX-P-433	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFA MHWVRQGPVGKLEWVSGIGWNSGSIGYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC AKAPDYGDYYFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
313	ATX-P-444	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTCAGTGTC TACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTTCAG GAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGA TCCTGATGGTGACACATACTATCCCGGCTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAA ATGCCAAGAAGCTCCTTGTATCTTCAAATGAA CAGCCTGAGAGTCGGGGACACGGCTGTGTAT TATTGTCTAAGAGGGGAGGAAAGCAACTCGT CCGAGGATGGTTTTGATATATGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACT AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTC CAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCC	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 31】

		CTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGA GCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCG TCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGC TCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGG CACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCG TAGAACCAGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTT GGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTG TCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGC TAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCC TCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGT CCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAA TATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTC CGGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTAT ACTCTCCGCTTCTCGTGAGGAAATGACTA AAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAA AGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTA TAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGAC GGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGT AGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACA TAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTT CACCCGGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 32】

314	ATX-P-445	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCC ACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTACAGG AAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGAT CCTGCTGGTGACACATACTATCCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCTAGAGAAAA TGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATT ACTGTACAAGAGGAGAGGCTAGTAGTTCGTC CGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGG ACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCC AGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGC TGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCT CTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTG GTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 33】

			AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
315	ATX-P-446	可変 HC + 定常 hlgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTCAGTAGCT ACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTATAGG AAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGAT CCTGATGGTGACACATACTATCCAGGCTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAGA TGCCAAGAAGTCTTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATT ACTGTACAAGAGGAGAGGATAACAGCTCGTC CGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGG ACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCC

10

20

30

40

50

【表 10 - 34】

		AGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGC TGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCT CTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTG GTGGTCCCAGCGTGTTCTGTTCCTGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 35】

316	ATX-P-447	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTACCATCAGTGACT ACGACATGCACTGGGTCCGCCAAACTACAGG AAAAGGTCTAGAATGGGTCTCAGGTATTGAT CCTGATGGCGACACATATTATCCAGGCTCCTT GAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGAAAAT GCCAAGAATTCTTTGTATCTTCAAATGAACA GTCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTACAAGAGGAGAGGATAGTAGTTCGTCC GAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGA CAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAA AGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCA GCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCT GGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGC CAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCT GACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTC CTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTC TGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTG GTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG
-----	-----------	---	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 36】

			GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
317	ATX-P-427	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTG TGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCTTTGATGATT ATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAAT TGGAATGGTGGTAGTACAGGTTATGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATG AGCAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGT ATTACTGTGCGAGCTATAGTGGGAGCTTCCG TGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACA ATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAG

10

20

30

40

50

【表 10 - 37】

		GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGG GTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGT CAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGT GGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAC CTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGA ACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTG GTCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCA CGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTAT GTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGA CTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGAC CTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTC ACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAA GTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAG GTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCT TCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTT TTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 38】

318	ATX-P-440	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTG TGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATT ATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTACTATTAAT TGGAATGGTGGTAACACAGGTTATGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATG AACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGT ATTACTGTGCGAGAGATGAAGGAGCAGCTGG ACTTGGATACTACTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCG TCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCG CCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCT GAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGG CGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGC CGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCA GCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTG GGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACC ACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACG CGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCAC ACATGCCCCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGC TTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCG AAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTA CGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGT GTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAAT TGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATG CTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGC
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 39】

			CTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCG TCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTT CCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGG CCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTA TACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTA AAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAA AGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTA TAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGAC GGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGT AGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACA TAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTT CACCCGGT	10
319	ATX-P-424	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCC TGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCT ATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACT AGTAGTAGTTACATATTCTACGCAGACTCATT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACTCACTGTTTCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGTTTATTA CTGTGCGAGAGATTCTAACTGGGGCGAGGCT TTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCA CCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCT GTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGAC CTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTT	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 40】

		GTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCG TAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGG TGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCAT CGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACT GTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGT ATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAA TACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAA ATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCCGCA TGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGA TACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAG ATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGAT GGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAAC CTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAG ATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAA GGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATC GAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCC TTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTA TCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCC TAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAAC GGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGC CACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTT CTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCAC GGTGGCAGCAGGGCAATGTATTGAGTTGCTC CGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTAC ACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 41】

320	ATX-P-425	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCC TGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGTTTCACCTTCAGTACTT ATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACT AGTAGTAGTAGTTACATGTTCTACGCAGACT CAGTGATGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAAGTCACTGTACCTACAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGATT ATTACTGTGCGAGAGATTCTAATTGGGGGGA GGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATG GTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGC CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAA TCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTT GCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAA GTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCAA TCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGT CACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAG ACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAAC CGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCC GCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGT CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTA AAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGA GGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATG TTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGAC
-----	-----------	---	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 42】

			TAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACC TATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCA CCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAG TGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCC CAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGG TCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTT CCGCCTTCTCGTGAGGAAAATGACTAAAAATC AAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTT TATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
321	ATX-P-430	可変 HC + 定常 hlgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGT GGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTAT ATTACTGTGCGAAAGACGGTGACTACTACTA CTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC

10

20

30

40

50

【表 10 - 43】

		AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGG GTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTG CAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGT GGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAC CTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGA ACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTG GTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCA CGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTAT GTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGA CTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGAC CTATCGTGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTC ACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAA GTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAG GTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCT TCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTT TTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 44】

322	ATX-P-439	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGT GGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTAT ATTACTGTGCGAAAGTGGAAGGGATATGGT TCGGGGCCACTACTACTACATGGACGTC TGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTT CAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCC TTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAG GGACAGCCGCCCTGGGTTCCTTGTGAAAGA TTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGA ACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGT ATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGT TCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGT GGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGAT AAAACACACATGCCCCGCCATGCCCGGCAC CTGAACCTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTG TTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGA TCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTT
-----	-----------	---	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 45】

			AAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGG TACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA GCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGAGC GTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAA CGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAA TAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACC ATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAAC CCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAG GAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGT GTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGG AGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCT GGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCA AACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCA GGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATG AAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
323	ATX-P-423	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCG TGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG CAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACATATAACA TATGATGGAAGTGATAAATACTATGGAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAATACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAAAGATGGGTATAGCAGTGG CTGGTGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGA

10

20

30

40

50

【表 10 - 46】

		ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCC AGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGC TGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCT CTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCCGGCACCTGAAGTCTTG GTGGTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 47】

324	ATX-P-438	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGC GTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGC TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATC ATATGATGGAAATAATAAATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGATGAGGACACGGCTGTT TATTATTGTGCGAAAGAGAGGGGGTATAGCA GCTCGTCCGGCTACTACTACTACTACATGGA CGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATT TCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCG GGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGA AAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAG TTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTG CACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGG CTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATAT TTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGT GTGATAAACTCACACATGCCCCGCCATGCCC GGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTG TTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCT AATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGT GTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCG AAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 48】

			AGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGC GAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCG TGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTG GCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTA AGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGA AAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAG AGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCG ATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCA GCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCC GTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTA TAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTA TGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCA GAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
325	ATX-P-448	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAG TAGTACAGCCGGGAAGGTCACTGAGACTTTC CTGCGCTGCTAGTGGATTCCCATTAGCTCCT ACGGGATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGG TAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATGAGT TACGATGGAATTAACGGCTATTATGCCGATA GCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGA CAACTCTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATG AACAGTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGATTGGTGTATGCCGATGA TGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGC

10

20

30

40

50

【表 10 - 49】

		CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAA TCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTT GCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAA GTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCAA TCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGT CACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAG ACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAAC CGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCC GCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGT CCCAGCGTGTTCTGTTCCTGCCGAAGCCTA AAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGA GGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATG TTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGAC TAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACC TATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCA CCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAG TGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCC CAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGG TCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTT CCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATC AAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTT TATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 50】

326	ATX-P-449	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAG TAGTACAGCCGGGAAGGTCAGTACTGAGACTTTC CTGCGCTGCTAGTGGATTTCGCTTTAGTTCCT ACGGCATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGG TAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCC TACTACGGATCTAATAAATATTATGCCGATA GCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGA CAACTCTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATG AACAGTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGT ATCACTGTGCGAGAGGGATTACTATGGACGT CTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCC CTTGCCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGA GGGACAGCCGCCCTGGGTTCGCTTGTGAAAG ATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACA CGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTG TATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAG TTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGT GGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGAT AAAACCTCACACATGCCCCGCCATGCCCGGCAC CTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTG TTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGA TCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTT AAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGG TACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA
-----	-----------	---	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 51】

			GCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCGTGAGC GTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAA CGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAA TAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACC ATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAAC CCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAG GAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGT GTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGG AGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCT GGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCA AACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCA GGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATG AAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT	10
327	ATX-P-433	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATT TTGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGGTCCAGG GAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGT TGGAATAGTGGTAGCATCGGCTATGCGGACT CTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATG AACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTAT ATTACTGTGCAAAAGCCCCTGACTACGGTGA CTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGG	20 30

40

50

【表 10 - 52】

		GTTGCCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGT CAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGT GGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAC CTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGA ACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTG GTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCA CGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTAT GTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGA CTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGAC CTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTC ACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAA GTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAG GTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATACTCT TCCGCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTT TTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 53】

328	ATX-P-444	可変 LC + カッ パ定常	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSD GNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGIYYCMQGT WPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
329	ATX-P-445	可変 LC + カッ パ定常	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSD GNTYLNWFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGT HWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
330	ATX-P-446	可変 LC + カッ パ定常	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVFS DGN TYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGT WPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
331	ATX-P-447	可変 LC + カッ パ定常	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSD GNTYLNWFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGT HWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 54】

332	ATX-P-427	可変 LC + カッ パ定常	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNYPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
333	ATX-P-440	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQG TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
334	ATX-P-424	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPEDFAIYYCLQHNSYPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
335	ATX-P-425	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRIDLG WFQQKPGKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 55】

336	ATX-P-430	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
337	ATX-P-439	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPWTF GQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
338	ATX-P-423	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFALTISSLQPEDFATYYCLQHNYSYPLTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
339	ATX-P-438	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSRSYL AWYQQKPGQAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 56】

340	ATX-P-448	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
341	ATX-P-449	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
342	ATX-P-433	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLN WYQQKPGTAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAAYYCQQSYTTPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 57】

343	ATX-P-444	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACA GTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTA ATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGG TCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGG CACTGATTTTCACTGAAAATCAGCAAGGTG GAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCA TGCAAGGTACACACTGGCCGTGGACGTTTCGG CCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCT TCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGAC AATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCA AAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGC ATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGT GT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 58】

344	ATX-P-445	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACA GTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTA ATTCATGAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGG TCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGG CACTGATTTTCACTGAAAATCAGCAGGGTG GAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCA TGCAAGGTACACACTGGCCGTGGACGTTTCGG CCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCT TCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGAC AATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCA AAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGC ATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGT GT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 59】

345	ATX-P-446	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATTCA GTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTA ATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGG TCCCAGACAGATTTCAGCGGCAGTGGGTCAGG CACTGATTTTCACTGAAAATCAGCAGGGTG GAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCA TGCAAGGTACACACTGGCCGTGGACGTTTCGG CCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCT TCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGAC AATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCA AAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGC ATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGT GT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 60】

346	ATX-P-447	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACA GTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTA ATTCATGAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGG TCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGG CACTGATTTTCACTGAAAATCAGCAGGGTG GAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCA TGCAAGGTACACACTGGCCGTGGACGTTTCGG CCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCT TCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGAC AATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCCTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCA AAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGC ATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGT GT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 61】

347	ATX-P-427	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATG ATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG CGGCAGTGGATCTGGCACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCTACAAGATTACAATTAC CCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCGTCTGACGAGCAGTTAA AATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTG AATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTAC AATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGG AAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGAT TCTAAAGATTCCACATATTCATCAGCTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAA CATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTT TAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 62】

348	ATX-P-440	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCT GGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAC CCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 63】

349	ATX-P-424	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATG ATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCT CACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAATTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTA CCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCACCTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 64】

350	ATX-P-425	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCCGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAATTG ATTTAGGCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCGCCTCATCTATGCTGCATCC AGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCT CACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTA CCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 65】

351	ATX-P-430	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTA GCTCACCTCCCACCTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCT TCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCC TGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAA AGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAG TCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGC AGGATTCTAAAGATTCCACATATTCATCAG CTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGA CGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA ATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 66】

352	ATX-P-439	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTC CCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGG ATATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCGTCTGACGAGCAGTTAA AATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTG AATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTAC AATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGG AAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGAT TCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAA CATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTT TAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 67】

353	ATX-P-423	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATG ATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCGCTCT CACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTA CCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAG TTTTTATCTTTCCGCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 68】

354	ATX-P-438	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACAC TGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCGTGTCCAGA AGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCG GACAGGCTCCCAGACTGCTGATCATCGGAGC CTCTACAAGAGCCACCGGCATTCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCA CCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGA CTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCAGGGCCAA GTGATCCCTCCTACCTTTGGCCAGGGCACCA AGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGC AGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTG CCTGCTGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTA AAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCA GTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAG CAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCA GCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTG ACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAA AATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 69】

355	ATX-P-448	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACT GGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCA GTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTG CTGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAG TACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTC GGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCT CCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGA AAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACG CACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAAT CGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 70】

356	ATX-P-449	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACT GGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCA GTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTG CTGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAG TACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTC GGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCT CCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGA AAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACG CACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAAT CGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 71】

357	ATX-P-433	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCT ATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAC AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAGCTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTAC CCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAG TTTTTATCTTTCCGCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 72】

358	ATX-P-435	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSS YWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR QYISGTEYFQYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
359	ATX-P-436	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSS YWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR QYISGTEYFQYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

【表 10 - 73】

360	ATX-P-434	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGS YYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTSYNPSLK SRVSISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVFYCAR AKWEGDYFDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
361	ATX-P-435	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC CTGCACTGTCTCTGGTGGTTCCATCAGCAGTA GTAGTTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAAC CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCG TAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGACAGTATATAAGTG GAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCTACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGCCCCGTCC AGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCC	20 30

【表 10 - 74】

		TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGC TGACAAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCT CTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTG GTGGTCCCAGCGTGTTCTGTTCGCGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
--	--	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 75】

362	ATX-P-436	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC CTGCACTGTCTCTGGTGGTTCCATCAGCAGTA GTAGTTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAAC CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCG TAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGACAGTATATAAGTG GAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCC AGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGC TGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCT CTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACA AACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACA TGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTG GTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAA GCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGT CCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT
-----	-----------	---	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 76】

			AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCC AAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAA AAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTA GATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
363	ATX-P-434	可変 HC + 定常 hIgG1-Agly-Fc (ヌクレオチド)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGAC TGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC CTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTG GTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTAT ATCTATTACAGTGGGAGCACCAGCTACAACC CCTCCCTCAAGAGTCGAGTCTCCATATCAGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCG TGTTTTACTGTGCGAGAGCTAAGTGGGAAGG GGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGG

10

20

30

40

50

【表 10 - 77】

		GTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTG CAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGT GGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAC CTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGA ACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTG GTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCA CGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTAT GTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGA CTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGAC CTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTC ACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAA GTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAG GTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATACTCT TCCGCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTT TTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAAT CGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATC ACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCC GGT
--	--	--

10

20

30

40

50

【表 10 - 78】

364	ATX-P-435	可変 LC + カッ パ定常	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPSFGQG TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
365	ATX-P-436	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
366	ATX-P-434	可変 LC + カッ パ定常	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYSYLN WYQQKPGKAPNHLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGS GTDFTLTISLHPEDFATYYCQQSYSTPPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 10 - 79】

367	ATX-P-435	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCC TGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAAC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGATTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACT GGCCCTCCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGA GATTAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGTTT TTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAA TCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAA TGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAA ATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTC TAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCC TTAACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACA TAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAA GGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTA ACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 80】

368	ATX-P-436	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCT ATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAC CCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCC TTCAG TTTTTATCTTTCCGCGCTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTA CAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGG ATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCG TTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	---

10

20

30

40

50

【表 10 - 81】

369	ATX-P-434	可変 LC + カッ パ定常 (ヌクレ オチド)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACAGCT ATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAATCACCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCTGCACCCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAC CCCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTT CAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCT GCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAA GTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGT CGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCCTCAGCT CCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGA AAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACG CACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAAT CGTTTAACCGCGGTGAGTGT
-----	-----------	--------------------------------	--

10

20

【0214】

ヒトアンジオポエチン関連タンパク質7 (UniProt受託番号O43827) :

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQL
KAANCCEEVKELKAQVANLSSLSELNKKQERDWSVVMQ
VMELESNSKRME SRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQAAQTV
TQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPDDFLGSPLELV
FCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFSGIRG
DFWLGNELHRLSRQPTRLRVEMEDWEGNLRYA EYSHFVL
GNE LNSYRLF LGNYTGNVGNDA LQYHNNTAFSTKDKDNDN
CLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHL DGI
TWYGW H GSTYS LKRVEMKIRPEDFKP (配列番号370) 。

30

【0215】

ヒトアンジオポエチン関連タンパク質7 L59P__L84Pバリエント (ATX-P
-62) :

40

【化 1】

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQVANPSSLL
SELNKKQERDWVSVVMQVMEPESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQAAQTVTQTSA
DAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYRDWK
QYKQGFSGIRGDFWLGN~~EH~~HLRSRQPTRLRVEMEDWEGNLR~~YAEYSHFVLGNELNSYRLFLG~~
NYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGE
HNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP (配列番号 371)。

10

【0216】

ヒトアンジオポエチン関連タンパク質 7 L59 GGP GG バリアント (ATX-P-63) :

【化 2】

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQVANGGPG
GSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQAAQTV
TQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFY
RDWKQYKQGFSGIRGDFWLGN~~EH~~HLRSRQPTRLRVEMEDWEGNLR~~YAEYSHFVLGNELNSY~~
RLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYY
RLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP (配列番号 372)。

20

【0217】

ヒトアンジオポエチン関連タンパク質 7 フィブロノーゲンドメイン (ATX-P-60)
) : YDCSSLYQKNYRISGVYKLPDDFLGSPELEVFCDMET
SGGGWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFSGIRGDFWLGN
EHIHLRSRQPTRLRVEMEDWEGNLR~~YAEYSHFVLGNELNS~~
YRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCA
QLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWH
GSTYSLKRVEMKIRPED (配列番号 373)。

30

【0218】

ヒトアンジオポエチン関連タンパク質 7 野生型多量体 (Pext-1) :

【0219】

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQL
KAANCCEEVKELKAQVANLSSLLSELNKKQERDWVSVVMQ
VMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQAAQTV
TQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPDDFLGSPELEV
FCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFSGIRG
DFWLGN~~EHIHLRSRQPTRLRVEMEDWEGNLR~~
YAEYSHFVL
GNE~~LNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDN~~
CLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGIT
WYGWHGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP (配列番号 374)。

40

【0220】

50

【表 1 1】

表 1 1 : 本開示の個々の例示的な抗体の配列番号の一覧。

抗体名	HCDR 1,2,3 (aa)	LCDR 1,2,3 (aa)	VH (aa)	VH (ヌクレオチド)	VL (aa)	VL (ヌクレオチド)	VH + 定常 (aa)	VH + 定常 (ヌクレオチド)	VL + 定常 (aa)	VL + 定常 (ヌクレオチド)
ATX-P-423	40,56,71	90,102,114	208	223	238	253	308	323	338	353
ATX-P-424	34,50,65	88,100,112	204	219	234	249	304	319	333	349
ATX-P-425	35,51,66	89,101,113	205	220	235	250	305	320	335	350
ATX-P-427	32,48,63	97,109,121	202	217	232	247	302	317	332	347
ATX-P-428	2,8,13	144,154,164	170	175	180	185	270	275	280	285
ATX-P-429	3,9,14	123,129,135	172	177	182	187	272	277	282	287
ATX-P-430	36,52,67	148,158,168	206	221	236	251	306	321	336	351
ATX-P-431	5,11,16	146,156,166	173	178	183	188	273	278	283	188
ATX-P-432	6,12,17	147,157,167	174	179	184	189	274	279	284	289
ATX-P-433	42,58,73	94,106,118	212	227	242	257	312	327	342	357
ATX-P-434	75,79,83	96,108,120	260	263	266	269	360	363	366	369
ATX-P-435	76,80,84	143,153,163	258	261	264	267	358	361	364	367
ATX-P-436	77,81,85	95,107,119	259	262	265	268	359	362	365	368
ATX-P-437	20,23,26	92,104,116	190	192	194	196	290	292	294	296
ATX-P-438	41,57,72	149,159,169	209	224	239	254	309	324	339	354
ATX-P-439	37,53,68	87,99,111	207	222	237	252	307	322	337	352
ATX-P-440	33,49,64	93,105,117	203	218	233	248	303	318	333	348
ATX-P-442	19,22,25	91,103,115	191	193	195	197	291	293	295	297
ATX-P-443	4,10,15	145,155,165	171	176	181	186	271	276	281	286
ATX-P-444	28,44,59	124,130,136	198	213	228	243	298	313	328	343
ATX-P-445	29,45,60	125,131,137	199	214	229	244	299	314	329	344
ATX-P-446	30,46,61	126,132,138	200	215	230	245	300	315	330	345
ATX-P-447	31,47,62	127,133,139	201	216	231	246	301	316	331	346
ATX-P-448	39,55,70	142,152,162	210	225	240	255	310	325	340	355
ATX-P-449	38,54,69	141,151,161	211	226	241	256	311	326	341	356

凡例: aa=アミノ酸; HCDR 1, 2, 3 = 重鎖CDR1、2、及び3(番号順)、LCDR 1, 2, 3 = 軽鎖CDR1、2、及び3(番号順)、VH = 重鎖可変領域、VL = 軽鎖可変領域、VH + 定常 = 例示的なヒト重鎖定常領域配列(通常はIgG)を含む重鎖可変領域配列、VL + 定常 = 例示的なヒト軽鎖定常領域配列(通常はカッパ)を含む軽鎖可変領域配列。「抗体名」以外のすべての番号は、配列表及び表8、9、及び10の配列番号に対応する。

【0 2 2 1】

本開示の様々な実施形態が本明細書に記載されている。それらの実施形態の変形形態は、前述の説明を読むと当業者に明らかになり得る。本発明者らは、当業者がこのような変形形態を必要に応じて利用することを期待し、本発明者らは本開示の様々な実施形態が本明細書に具体的に説明するものとは別の方法で実践されることを意図する。したがって、本開示の実施形態は、適用法によって許容されるように、本明細書に添付された特許請求の範囲に記載された主題のすべての修正形態及び均等物を含む。さらに、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈に明らかに矛盾しない限り、上述の要素のすべての考え得る変形形態での上述の要素の任意の組合せが本開示の様々な実施形態に包含される。

10

20

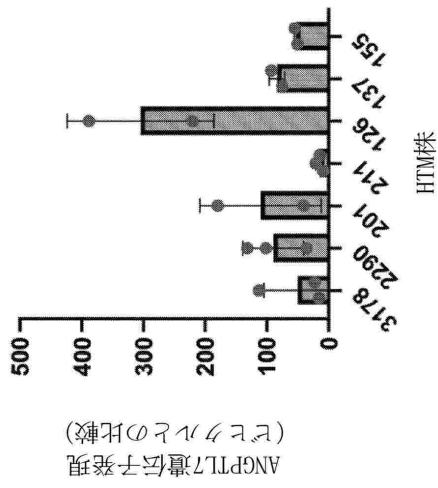
30

40

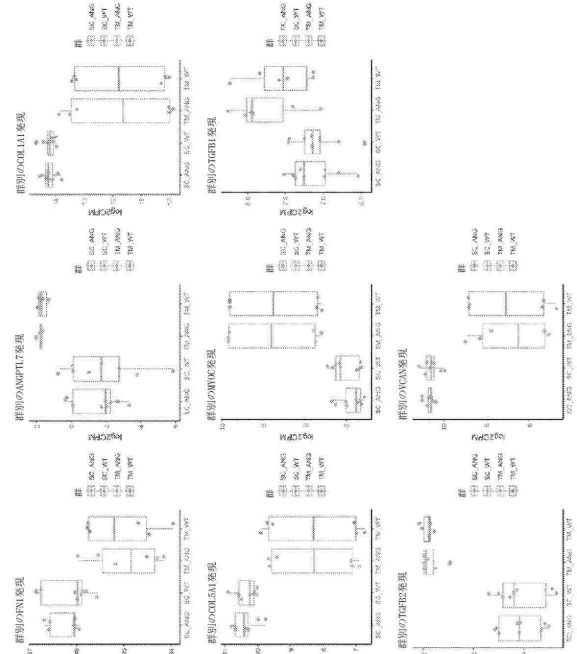
50

【図面】
【図 1】

ANGPTL7遺伝子発現の
Dex誘発性増加



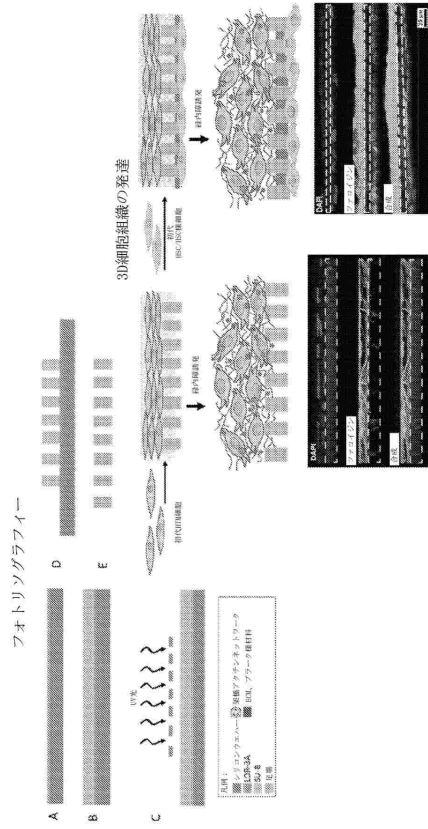
【図 2】



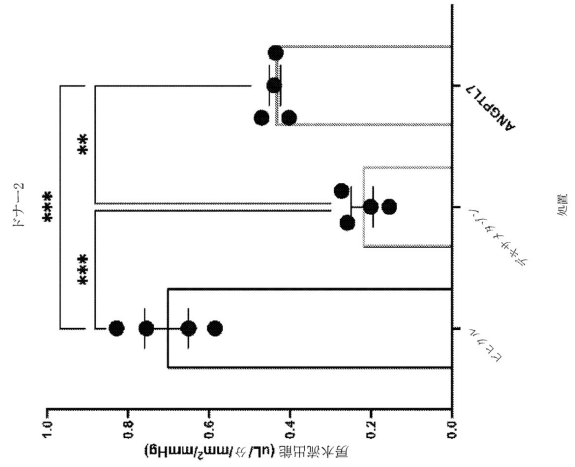
10

20

【図 3 A】



【図 3 B】

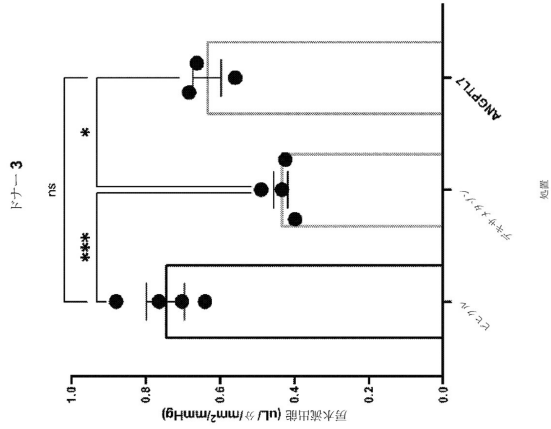


30

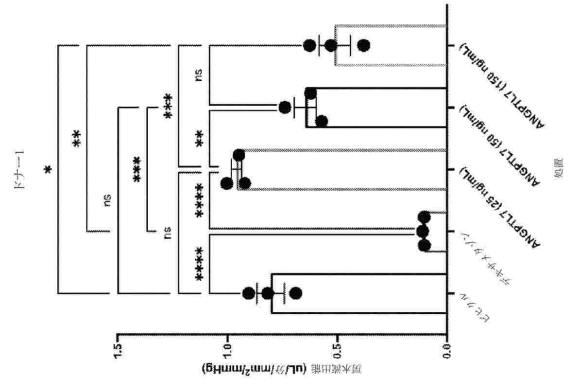
40

50

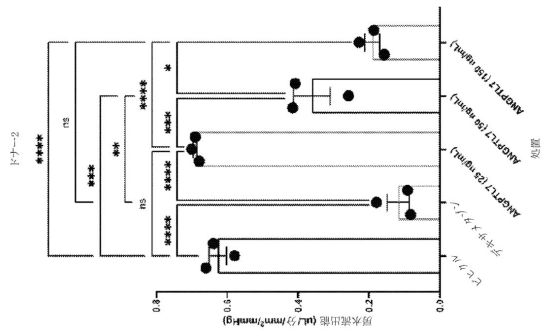
【図 3 C】



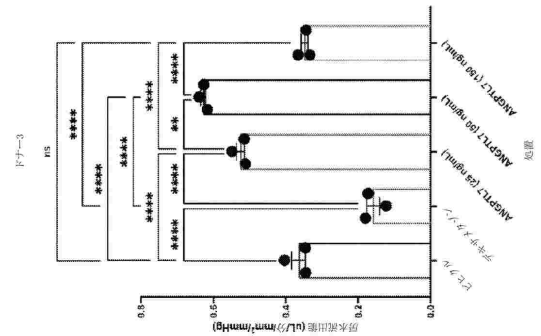
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】



10

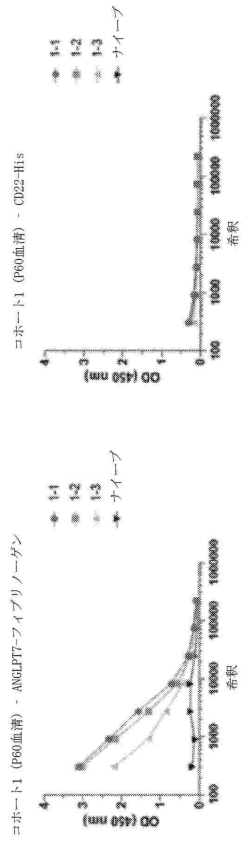
20

30

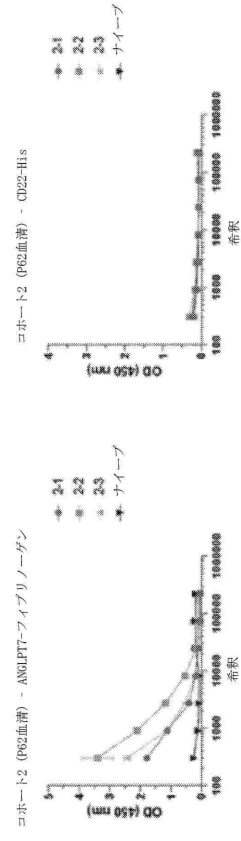
40

50

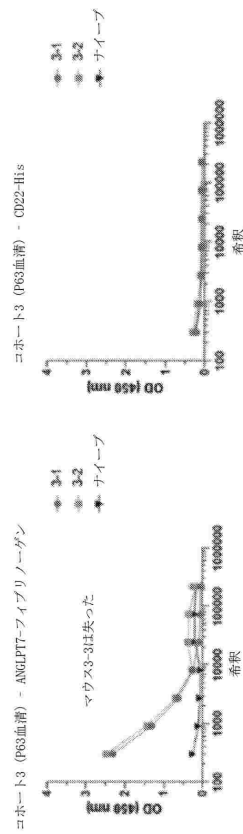
【図 5 A】



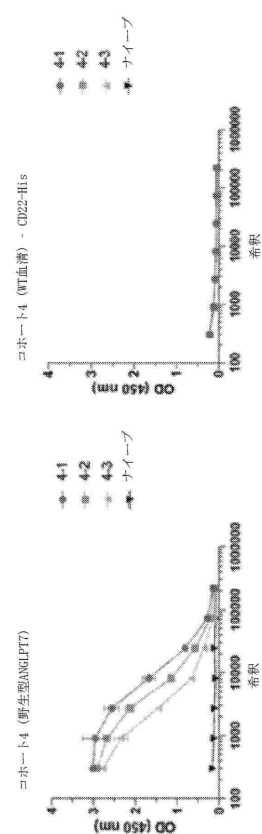
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 5 D】



10

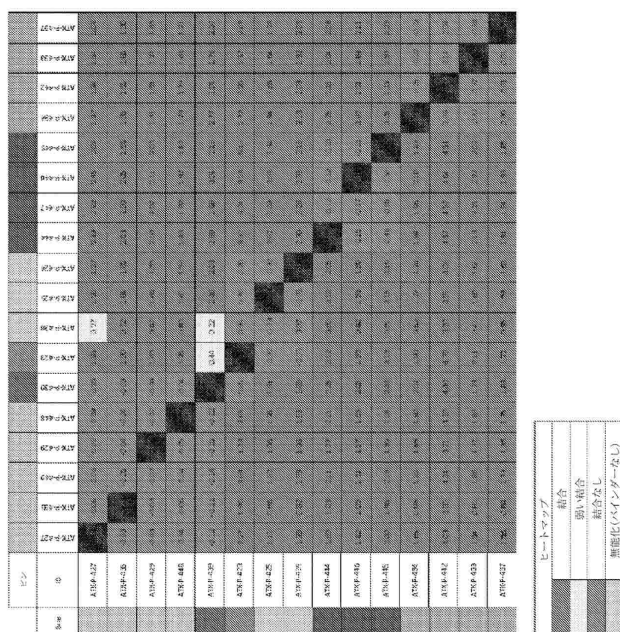
20

30

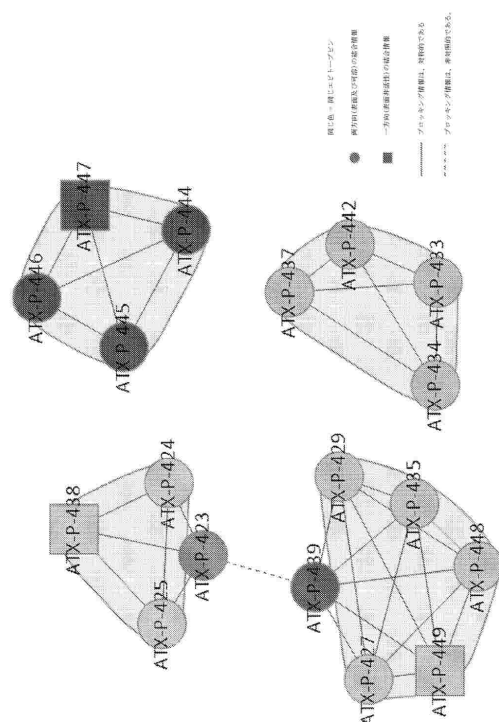
40

50

【図 6 A】



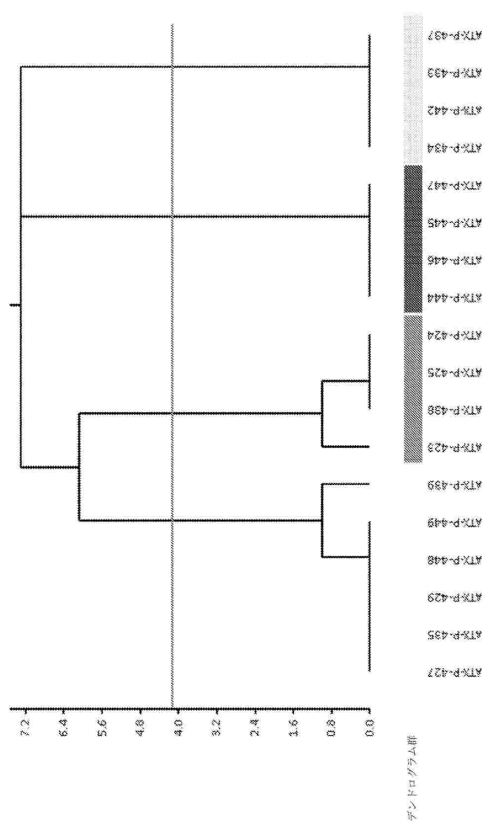
【図 6 B】



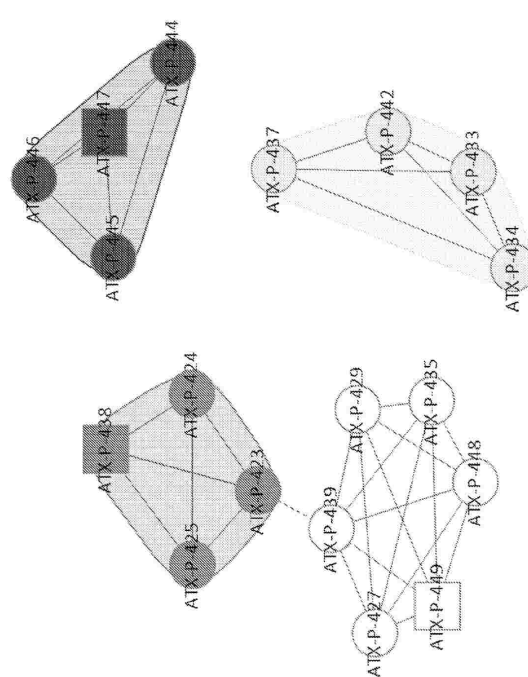
10

20

【図 6 C】



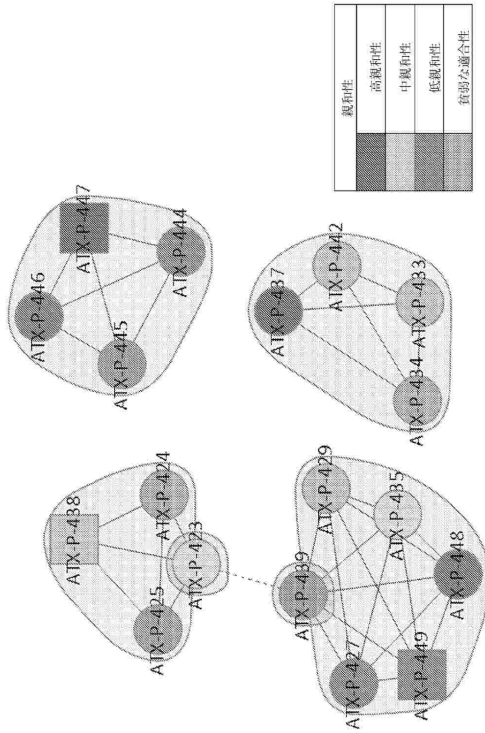
【図 6 D】



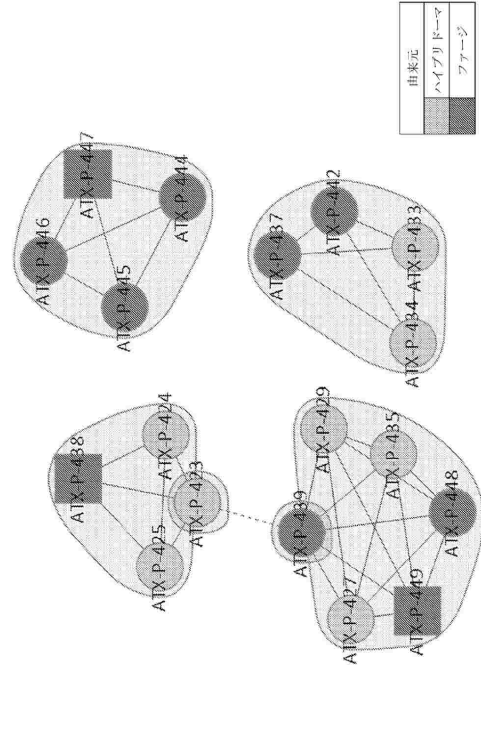
30

40

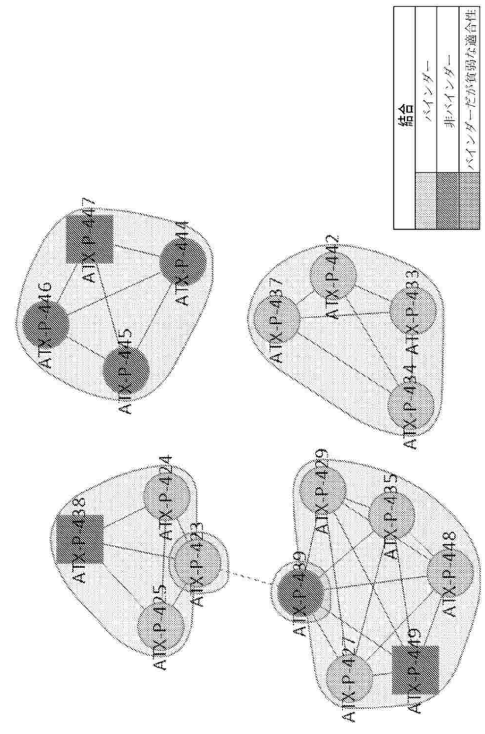
【図 6 E】



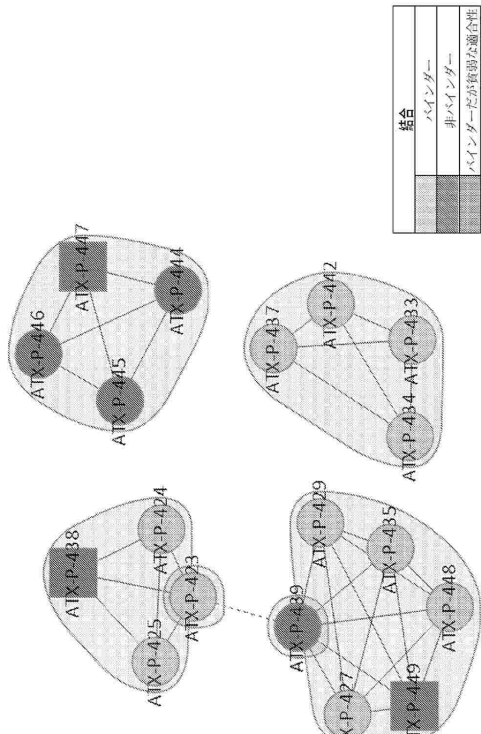
【図 6 F】



【図 6 G】



【図 6 H】



10

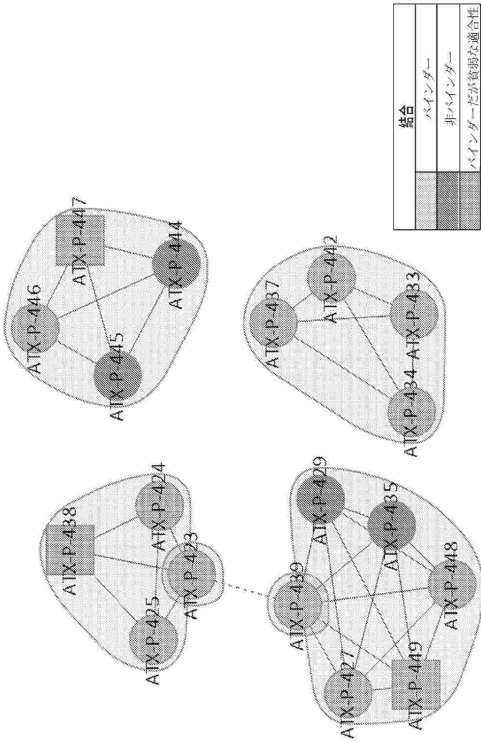
20

30

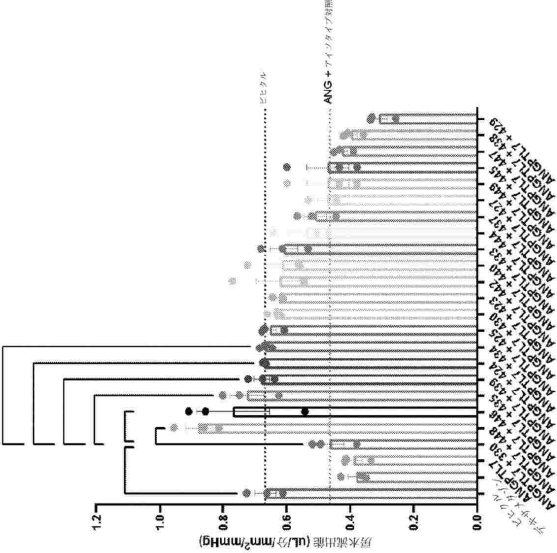
40

50

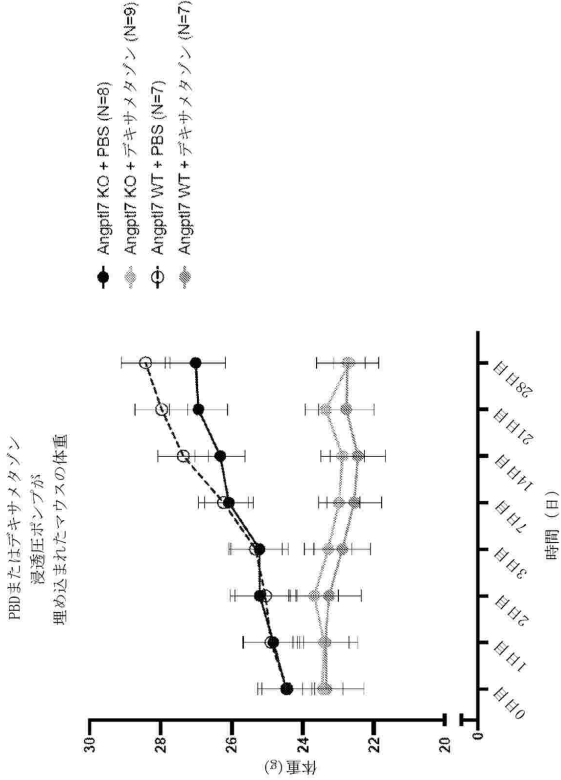
【図 6 I】



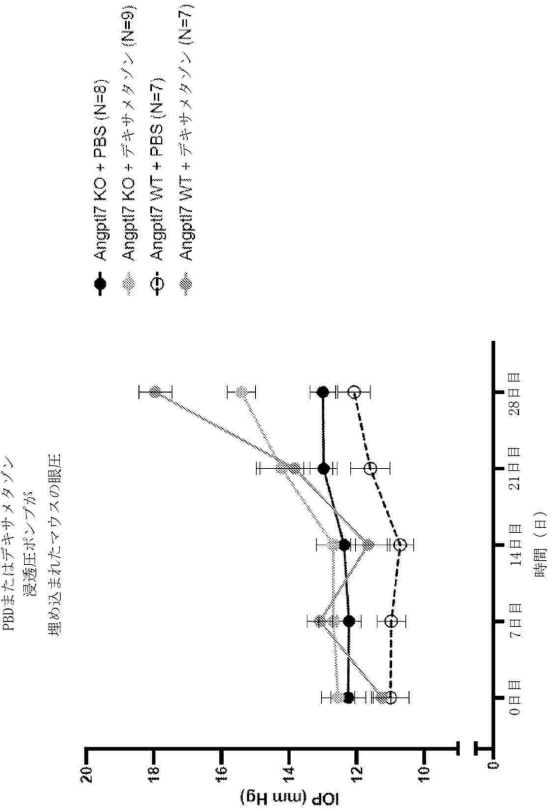
【図 7】



【図 8 A】



【図 8 B】



10

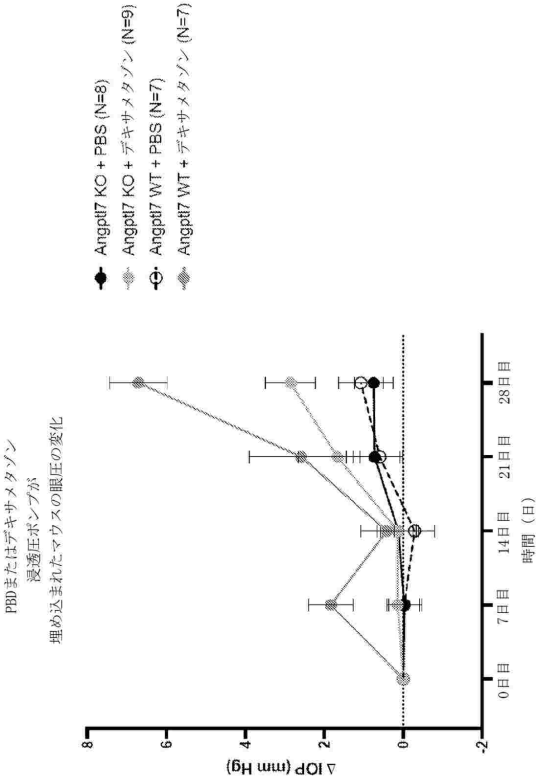
20

30

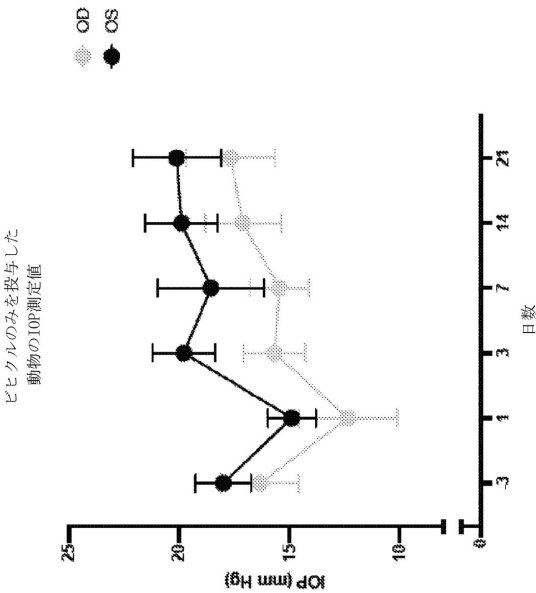
40

50

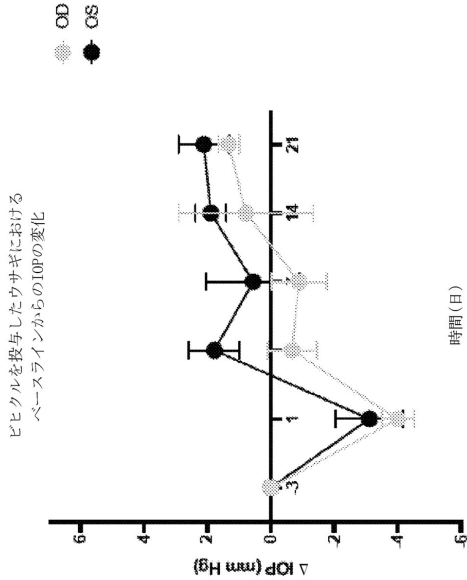
【図 8 C】



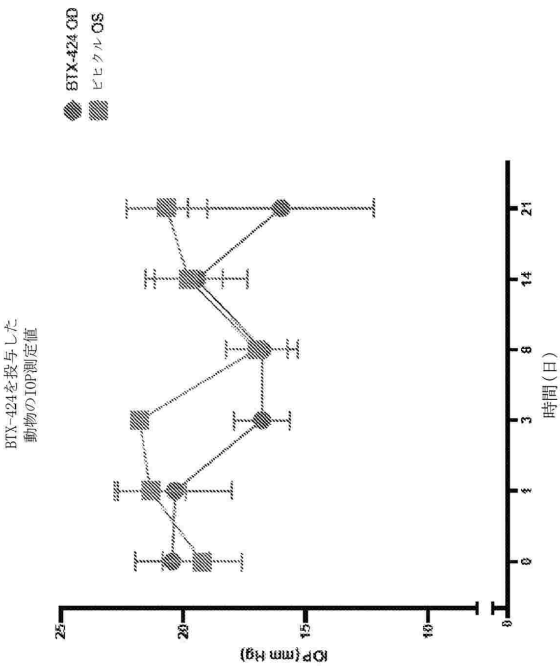
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



10

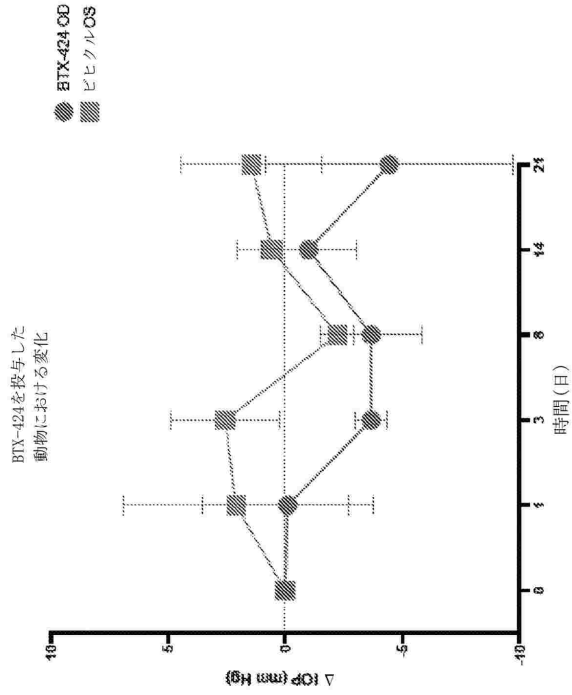
20

30

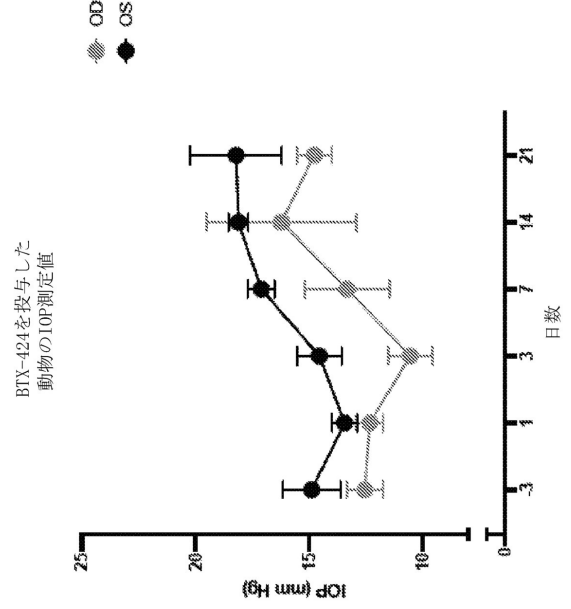
40

50

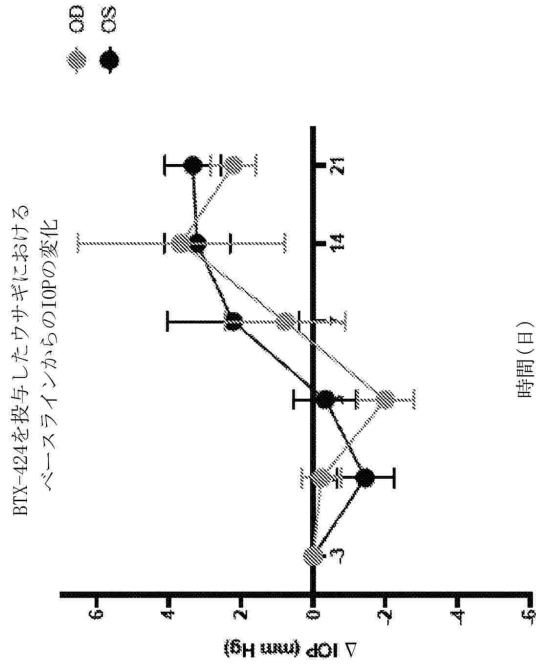
【図 9 D】



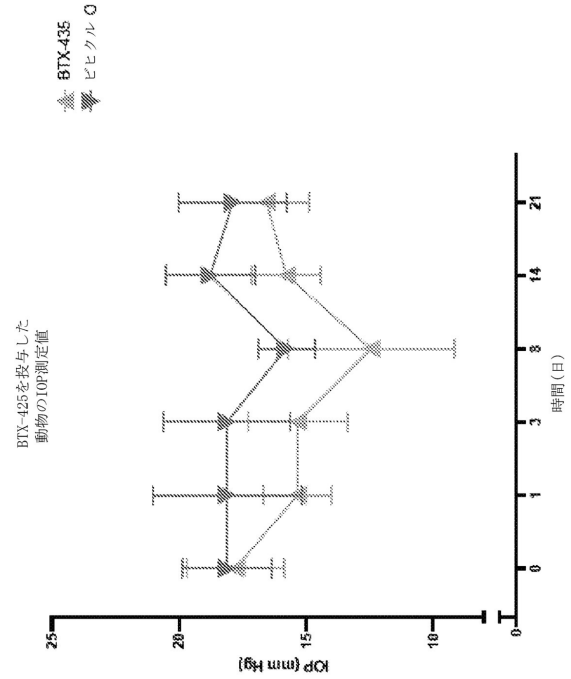
【図 9 E】



【図 9 F】



【図 9 G】



10

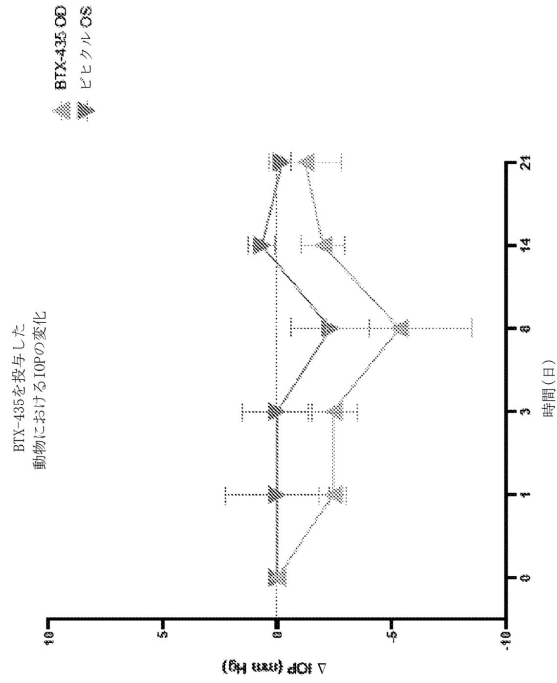
20

30

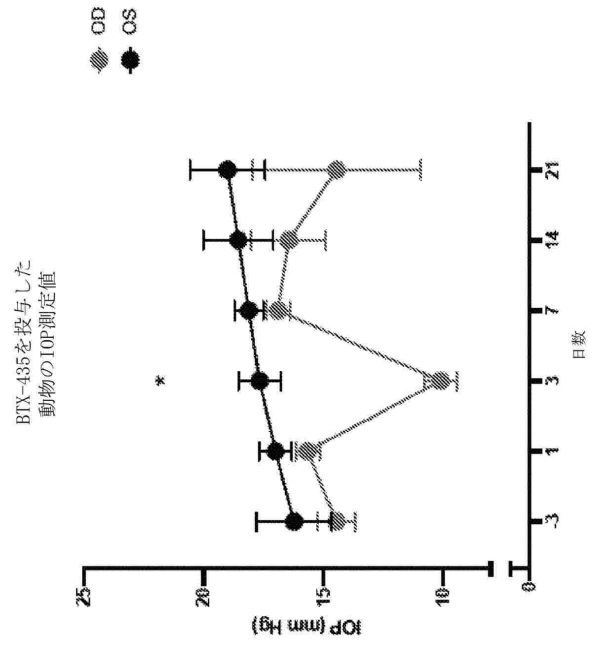
40

50

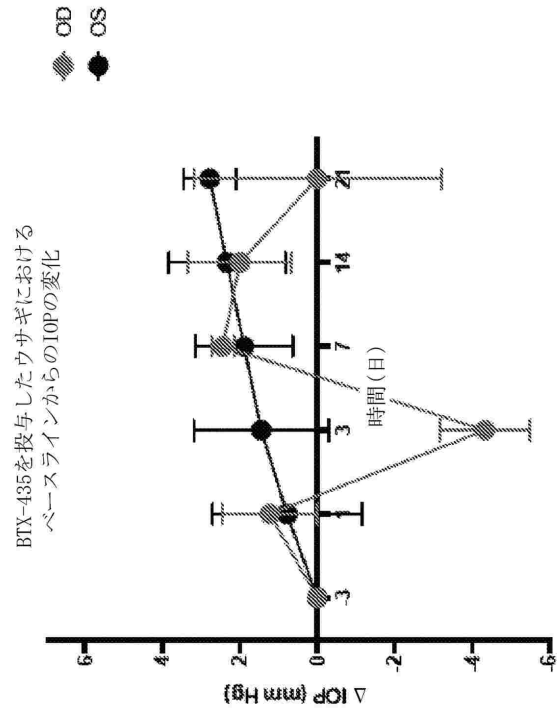
【図 9 H】



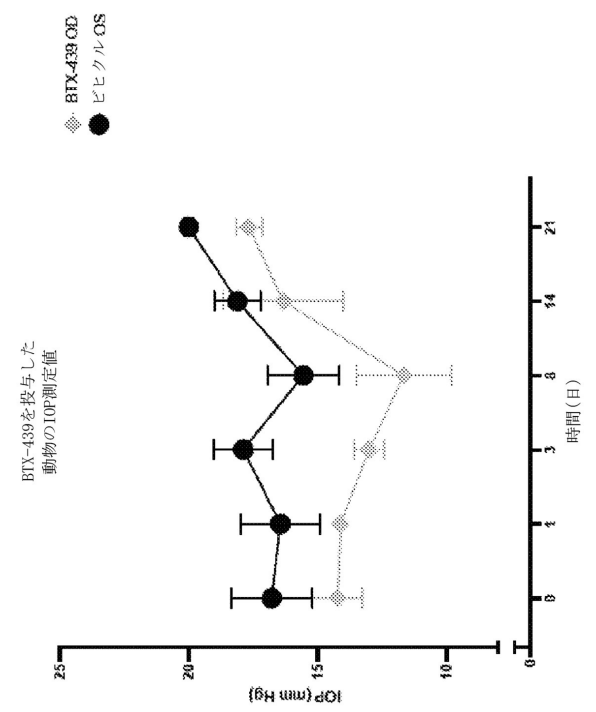
【図 9 I】



【図 9 J】



【図 9 K】



10

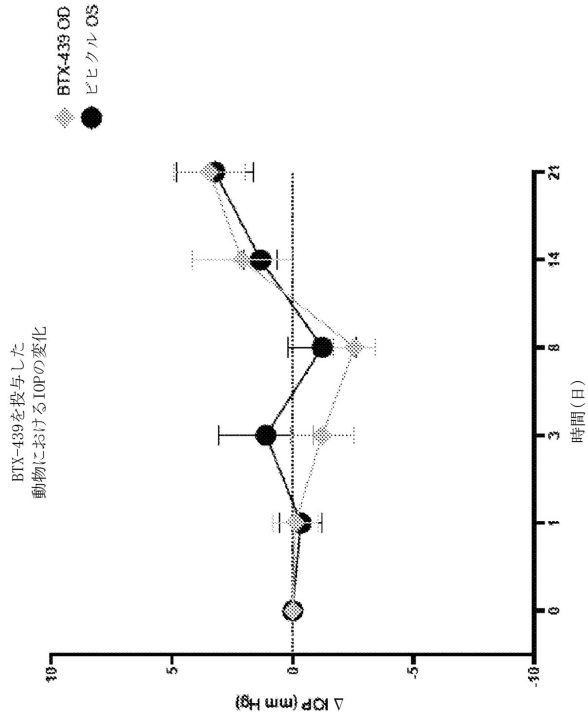
20

30

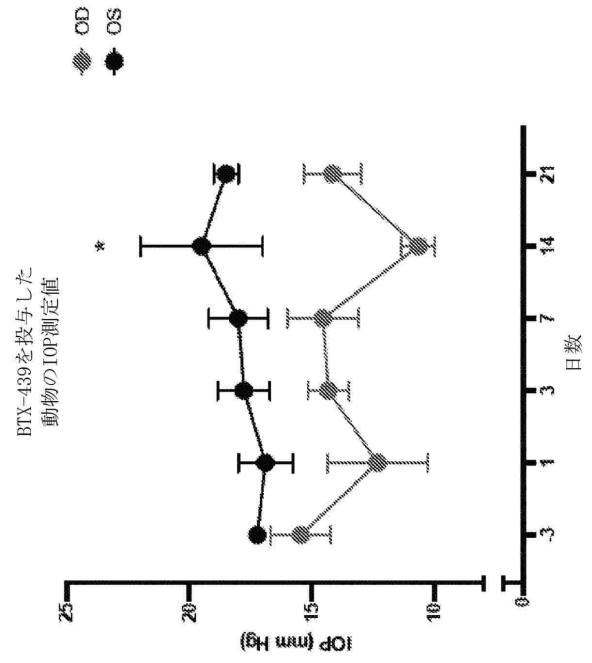
40

50

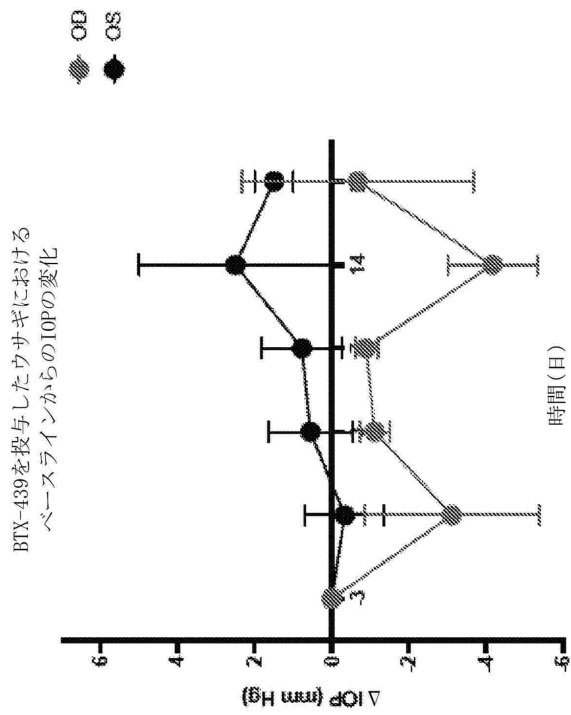
【図 9 L】



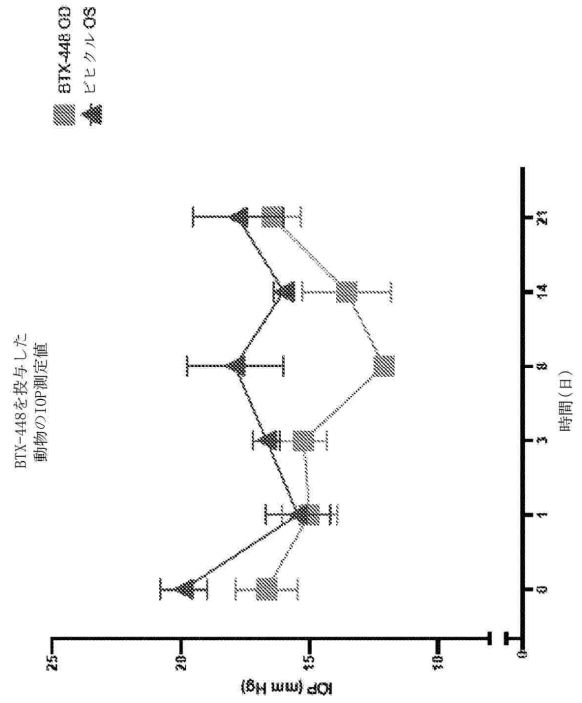
【図 9 M】



【図 9 N】



【図 9 O】



10

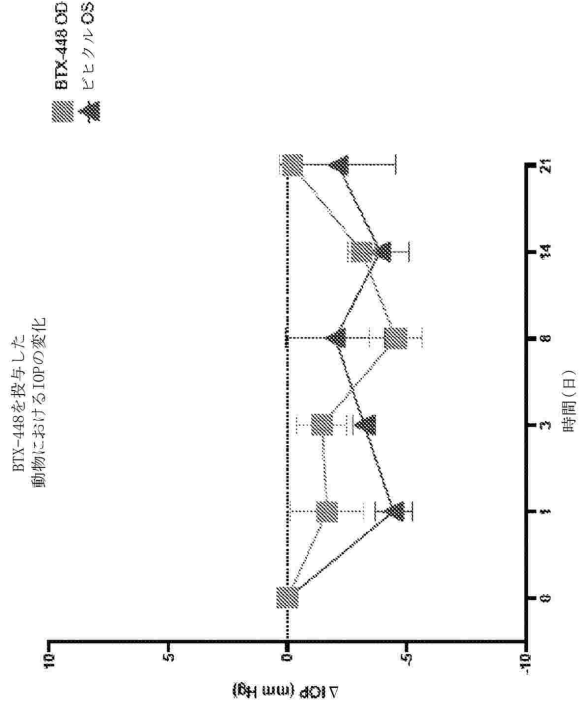
20

30

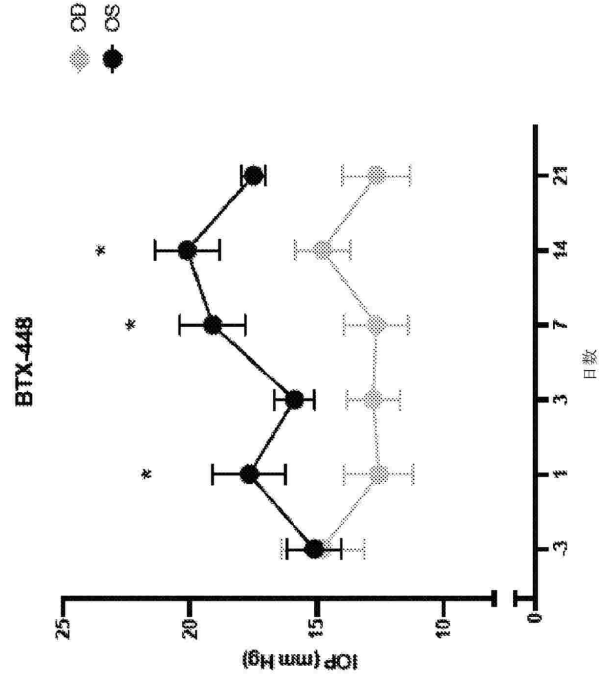
40

50

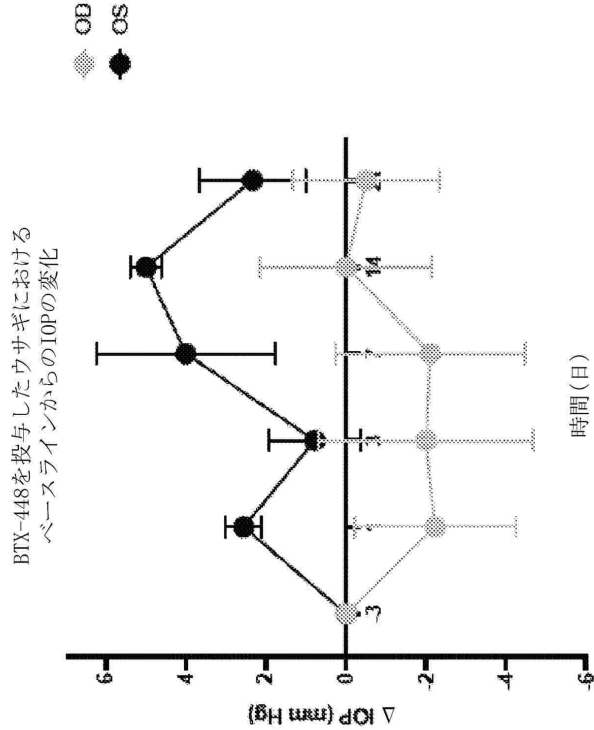
【図 9 P】



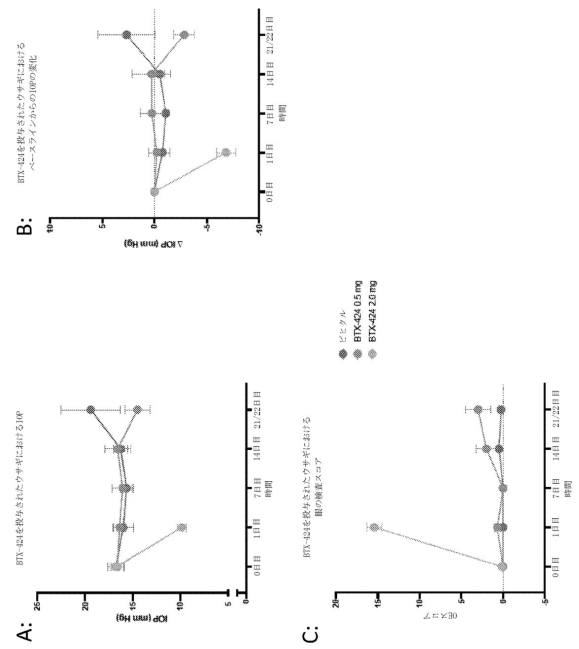
【図 9 Q】



【図 9 R】



【図 10】



10

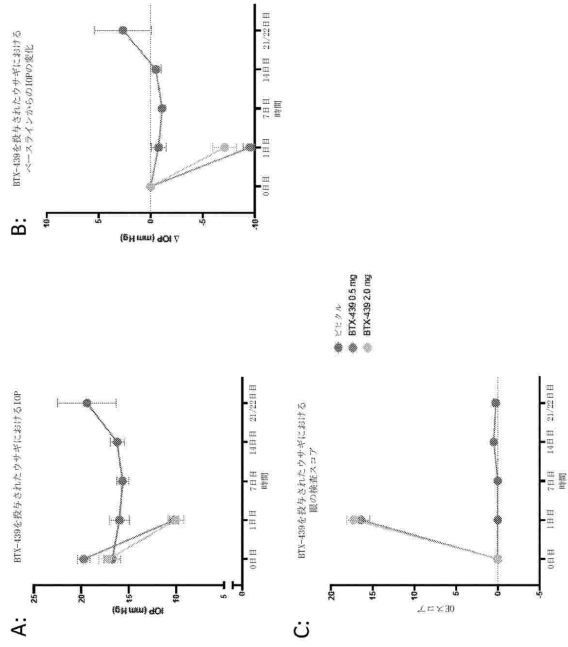
20

30

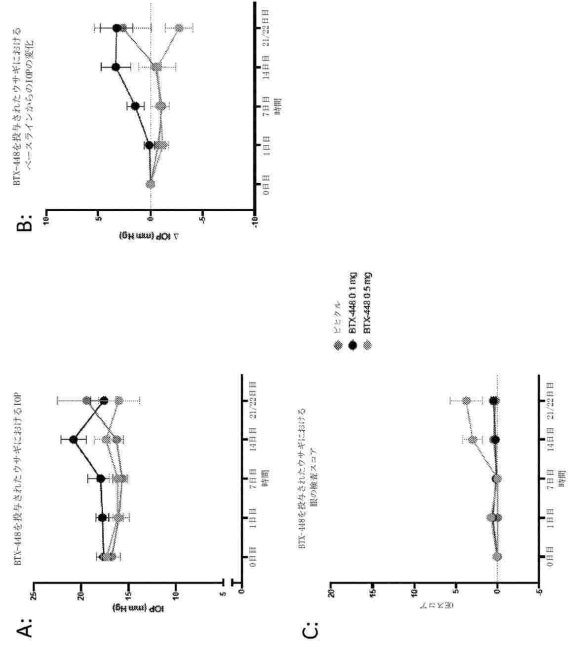
40

50

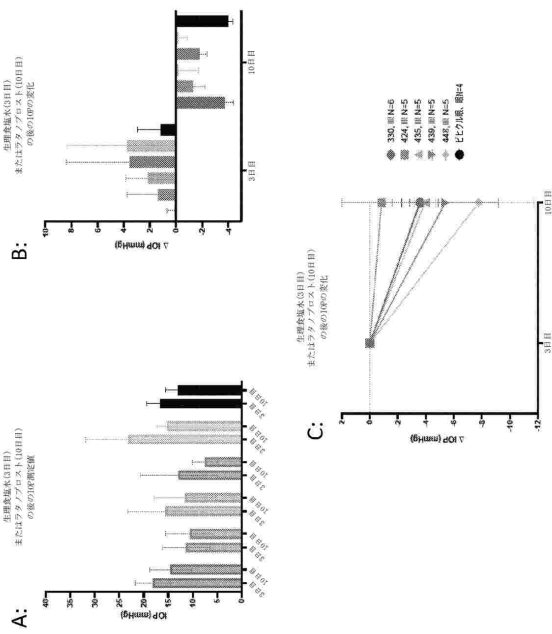
【図 1 1】



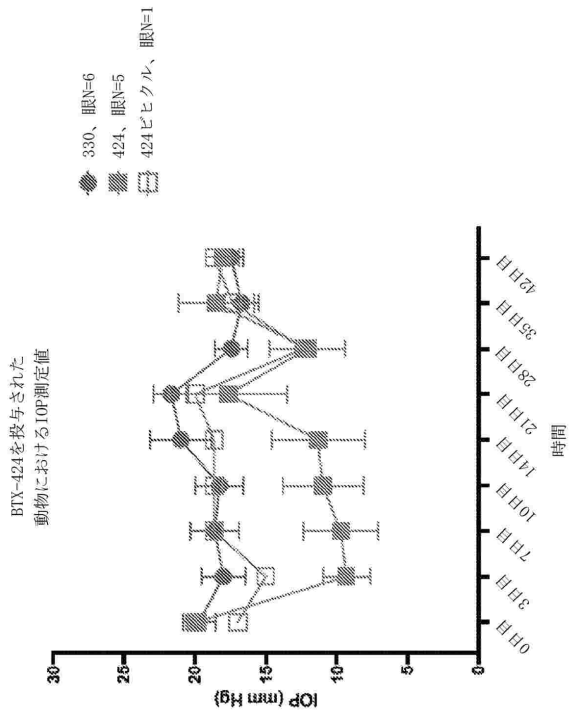
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4 A】



10

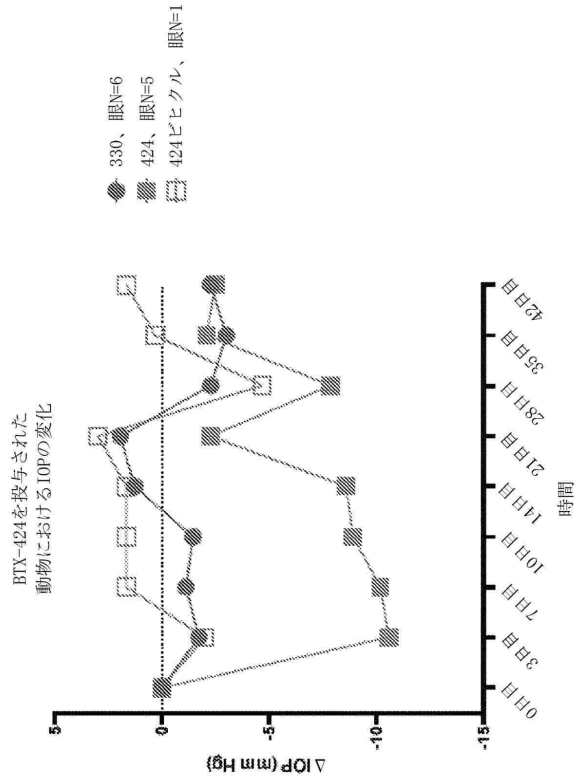
20

30

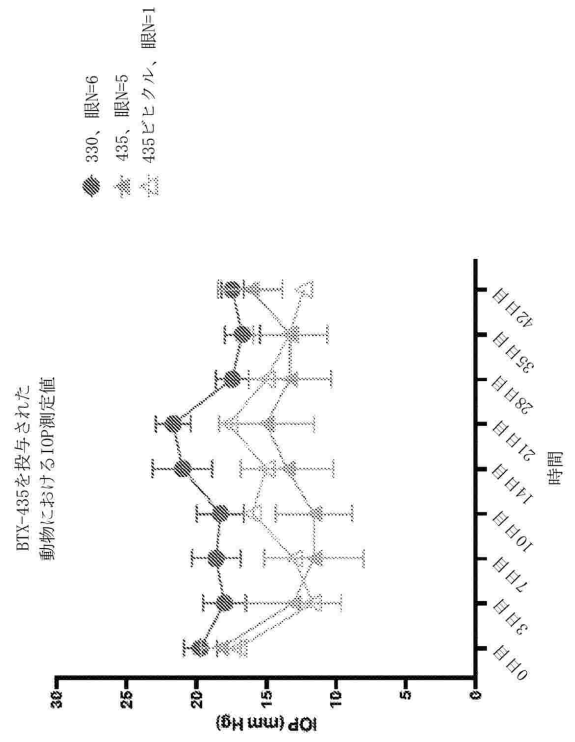
40

50

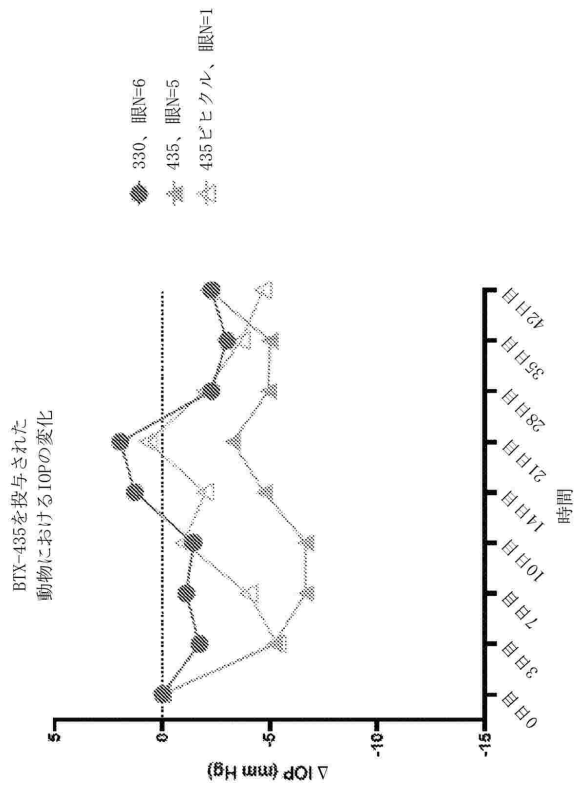
【図 1 4 B】



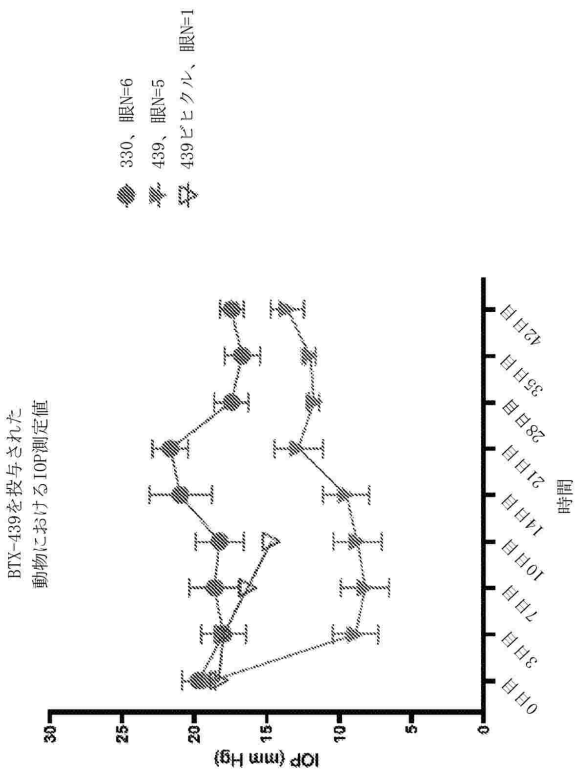
【図 1 4 C】



【図 1 4 D】



【図 1 4 E】



10

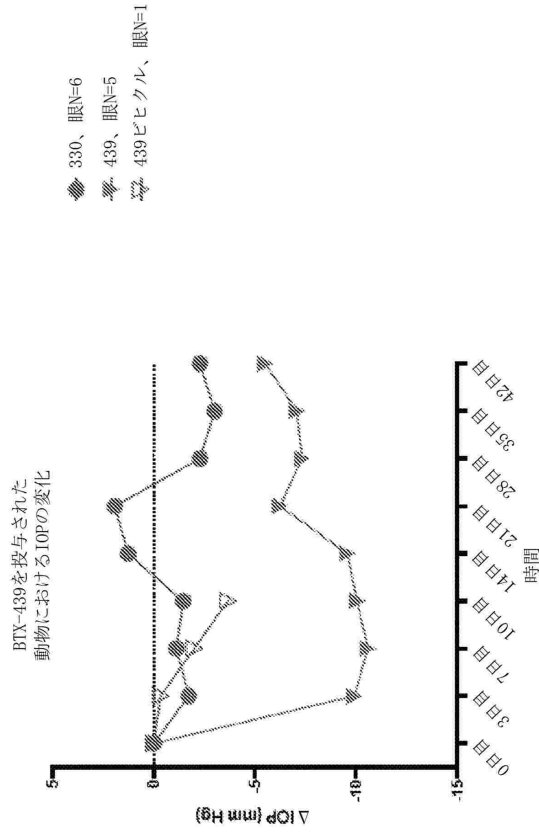
20

30

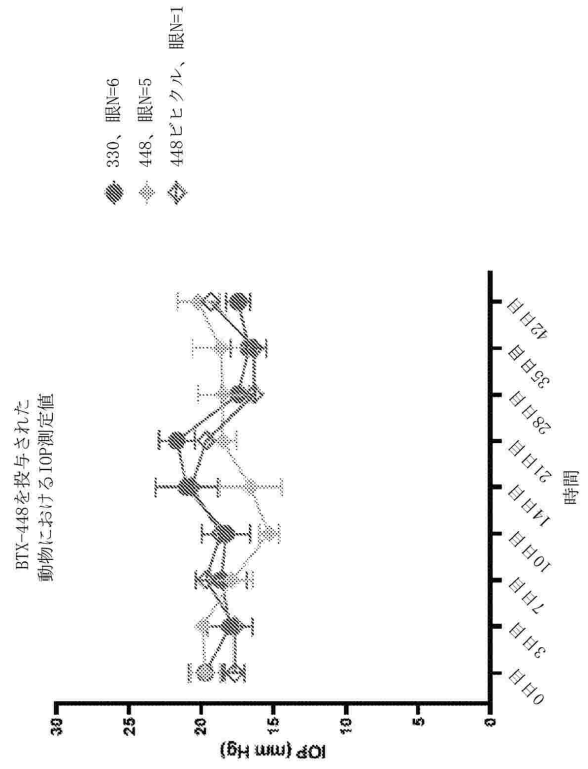
40

50

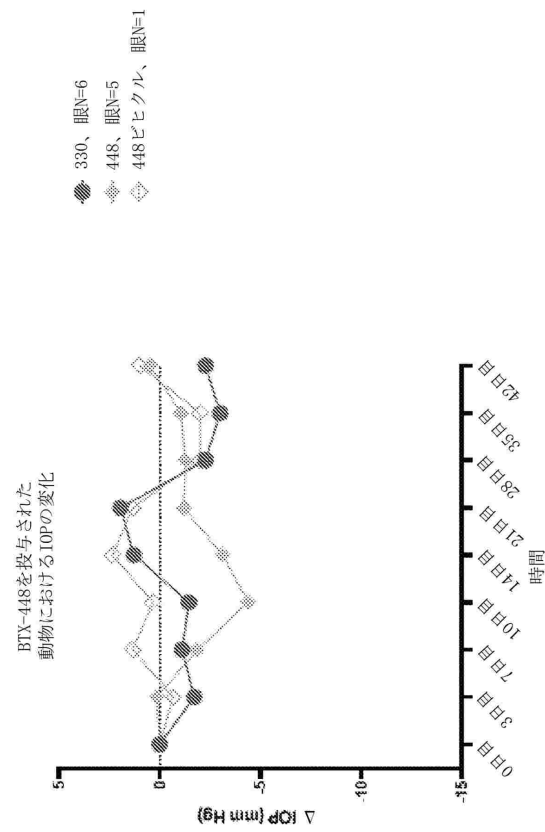
【図 1 4 F】



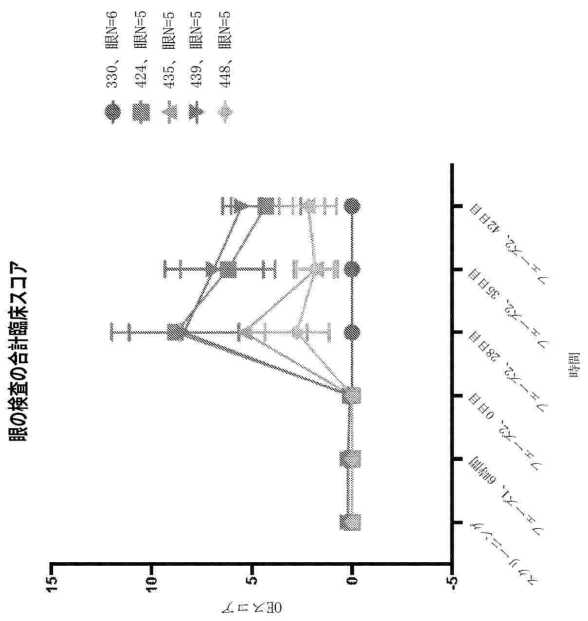
【図 1 4 G】



【図 1 4 H】



【図 1 5】



10

20

30

40

50

【配列表】

2025517111000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **A61P27/06 A61K39/00 C07K16/22**
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)
A61K A61P C07K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, 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	Praveen Kavita ET AL: "Genetic and Functional Characterization of ANGPTL7 as a Therapeutic Target for Glaucoma", Research Square, 8 September 2021 (2021-09-08), XP055935846, DOI: 10.21203/rs.3.rs-858876/v1 Retrieved from the Internet: URL:https://assets.researchsquare.com/file/s/rs-858876/v1_covered.pdf?c=1631878681 [retrieved on 2022-06-27] figures 4,7	1-133
X	WO 2011/051276 A1 (EXTERNAUTICS S P A [IT]; GRIFANTINI RENATA [IT] ET AL.) 5 May 2011 (2011-05-05) figures 2,3; example 1	1-110, 120-129, 133
	----- -/--	

☒ 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

16 August 2023

Date of mailing of the international search report

22/08/2023

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

Cilensek, Zoran

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020354

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUCHTEY JOHN ET AL: "Angiopoietin-like 7 secretion is induced by glaucoma stimuli and its concentration is elevated in glaucomatous aqueous humor", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY, US, vol. 49, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 3438-3448, XP002618242, ISSN: 0146-0404, DOI: 10.1167/IOVS.07-1347 figures 1-4, 6, 7 -----	1-110, 120-129, 133
X	RENATA GRIFANTINI ET AL: "A novel polyclonal antibody library for expression profiling of poorly characterized, membrane and secreted human proteins", JOURNAL OF PROTEOMICS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 75, no. 2, 23 August 2011 (2011-08-23), pages 532-547, XP028124879, ISSN: 1874-3919, DOI: 10.1016/J.JPROT.2011.08.018 [retrieved on 2011-09-05] table 1 -----	1-110, 120-129, 133
X	XU TONG ET AL: "Angptl7 promotes insulin resistance and type 2 diabetes mellitus by multiple mechanisms including SOCS3-mediated IRS1 degradation", THE FASEB JOURNAL, vol. 34, no. 10, 12 October 2020 (2020-10-12), pages 13548-13560, XP093072478, US ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.202000246RR Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1096/fj.202000246RR> figures 1, 4 -----	1-110, 120-129, 133
A	Anonymous: "Mouse Angiopoietin-like Protein 7/ANGPTL7 Antibody", , 18 November 2021 (2021-11-18), XP093072452, Retrieved from the Internet: URL:https://www.bio-technne.com/datasheet-pdf?src=rnd&pdf=mab4960.pdf [retrieved on 2023-08-09] the whole document -----	1-133

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/020354

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

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020354

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **2-133 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023 /020354

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 2-133(partially)

The reasons for an incomplete search are provided on the separate sheet.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/020354

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011051276 A1	05-05-2011	EP 2494351 A1	05-09-2012
		US 2013022983 A1	24-01-2013
		WO 2011051276 A1	05-05-2011

10

20

30

40

50

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)

C 1 2 N	15/867 (2006.01)	C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	15/869 (2006.01)	C 1 2 N	15/869	Z
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/00	
C 1 2 N	15/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/51	
		C 1 2 N	15/19	Z N A

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100212509

弁理士 太田 知子

(72)発明者 ピーターソン アンドリュウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ オイスター ポイント
ブルヴァード 1 7 1 スイート 3 0 0 ブロードウィング バイオ リミテッド ライアビリティ
カンパニー内

F ターム (参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA22 AA65 BB11 BB24 BB32
4C084 AA13 MA17 MA23 MA27 MA28 MA58 MA66 MA67 NA14 ZA331
ZA332
4C085 AA13 AA14 BB06 BB12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 MA17 MA23 MA27 MA28
MA58 MA66 MA67 NA14 ZA33
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 BA41 CA40 DA76 EA20 EA23
FA74