

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-501986

(P2017-501986A)

(43) 公表日 平成29年1月19日 (2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/10 (2006.01)	C O 7 K 16/10 Z N A	4 B O 6 4
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28	4 B O 6 5
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46	4 C O 8 5
C 1 2 N 7/00 (2006.01)	C 1 2 N 7/00	4 H O 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-535711 (P2016-535711)	(71) 出願人	504438037
(86) (22) 出願日	平成26年12月2日 (2014.12.2)		アーロン ダイヤモンド エイズ リサー
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月24日 (2016.6.24)		チ センター
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/068183		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1
(87) 国際公開番号	W02015/084859		6, ニューヨーク, ファースト アベ
(87) 国際公開日	平成27年6月11日 (2015.6.11)		ニュー 4 5 5
(31) 優先権主張番号	61/910,685	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成25年12月2日 (2013.12.2)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ネイティブな構成を有する二重特異性抗体を使用した細胞レセプターアンカリングによる改善されたH I V-1 中和抗体の効力及び幅

(57) 【要約】

さまざまな実施形態において、本発明は、概してH I Vの予防及び治療に二重特異性抗体を使用することに関する。一態様において、本発明は、H I Vを中和するための二重特異性抗体に関する。本二重特異性抗体は、第1及び第2の抗体の部分を含み、その第1の抗体は、H I Vエンベロープタンパク質と結合する。特定の実施形態において、第1の抗体は、P G T 1 4 5、P G 9、P G T 1 2 8、P G T 1 2 1、1 0-1 0 7 4、3 B N C 1 1 7、V R C 0 1、P G T 1 5 1、4 E 1 0、1 0 E 8及びそれらの変異体から選択される。特定の実施形態において、本二重特異性抗体は、第2の抗体の部分を含み、その第2の抗体は、細胞膜タンパク質と結合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H I Vを中和することができる二重特異性抗体であって、前記抗体は、第 1 及び第 2 の抗体の部分を含み、前記第 1 の抗体は、H I Vエンベロープタンパク質と結合する、前記二重特異性抗体。

【請求項 2】

前記二重特異性抗体はC r o s s M a b様式を有する、請求項 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3】

前記第 1 の抗体は、P G T 1 4 5、P G 9、P G T 1 2 8、P G T 1 2 1、1 0 - 1 0 7 4、3 B N C 1 1 7、V R C 0 1、P G T 1 5 1、4 E 1 0、1 0 E 8 またはそれらの変異体から選択される、請求項 1 に記載の二重特異性抗体。

10

【請求項 4】

前記第 1 の抗体は、抗 g p 4 1 抗体である、請求項 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 5】

前記第 1 の抗体は、H I V g p 4 1 の膜近位外部領域（M P E R）と結合する、請求項 4 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 6】

前記第 1 の抗体は、1 0 E 8 またはその変異体である、請求項 5 に記載の二重特異性抗体。

20

【請求項 7】

前記第 1 の抗体は、4 E 1 0 またはその変異体である、請求項 5 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 8】

前記第 2 の抗体は、細胞膜タンパク質と結合する、請求項 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 9】

前記第 2 の抗体は、細胞膜レセプタータンパク質または細胞膜コレセプタータンパク質と結合する、請求項 8 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 10】

前記第 2 の抗体は、C D 4 抗体、C C R 5 抗体またはC X C R 4 抗体から選択される、請求項 9 に記載の二重特異性抗体。

30

【請求項 11】

前記第 2 の抗体は、P r o 1 4 0、イバリズマブ、5 1 5 H 7 またはそれらの変異体から選択される、請求項 10 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 12】

第 1 の抗体及び第 2 の抗体の部分を含む二重特異性抗体であって、前記第 1 の抗体はH I Vエンベロープタンパク質と結合し、前記第 2 の抗体は細胞膜タンパク質と結合する、前記二重特異性抗体。

【請求項 13】

前記二重特異性抗体はC r o s s M a b様式を有する、請求項 12 に記載の二重特異性抗体。

40

【請求項 14】

前記第 2 の抗体は、細胞膜レセプタータンパク質または細胞膜コレセプタータンパク質と結合する、請求項 12 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 15】

前記第 2 の抗体は、C D 4 抗体、C C R 5 抗体及びC X C R 4 抗体から選択される、請求項 14 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体及び薬学的に許容される担体を

50

含む、医薬組成物。

【請求項 17】

前記組成物は、経口、鼻腔内、肺、皮内、経皮、皮下、筋肉内、腹腔内または静脈内送達用に製剤化される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

H I V を中和する方法であって、

抗原結合部位を、H I V エンベロープタンパク質と結合する二重特異性抗体と接触させるステップと、

別の抗原結合部位を、細胞膜タンパク質と結合する二重特異性抗体と接触させるステップと

を含む、前記方法。

【請求項 19】

前記細胞膜タンパク質は、C C R 5、C D 4 及び C X C R 4 のうちの 1 つである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記二重特異性抗体は C r o s s M a b 様式を有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

H I V に感染した患者を治療する方法であって、前記患者に請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体あるいは請求項 16 または 17 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【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、2013 年 12 月 2 日に出願された、ネイティブな構成を有する二重特異性抗体を使用した細胞レセプターアンカリングによる改善された H I V - 1 中和抗体の効力及び幅と題される米国仮特許出願第 61 / 910, 685 号の優先権及び利益を主張するものであり、この出願の全体を参照によって本明細書中に組み込んだものとする。

【0002】

本発明の分野

さまざまな実施形態において、本発明は、概して H I V の予防及び治療に二重特異性抗体を使用することに関する。

【背景技術】

【0003】

抗体 (A b) による受動免疫は、感染症の予防及び治療の認められた方法である。このアプローチには、感染症から回復したドナーからのヒト免疫グロブリンを調製すること及び感染性の生物に特異的な A b を含むそのような調製物を利用して、同じ疾患からレシピエントを保護することが含まれる場合もある。あるいは、治療効果のある抗体は、抗原を用いてマウスを免疫した後に、マウス A b をヒト型に操作 / ヒト化することによって作製することができる。モノクローナル抗体 (m A b) は、物理的特性及び免疫化学的反応性が均一であるため、絶対的な特異的活性を実現する。

【0004】

この特異性は、最終的には一部の標的に対する制限となり得るため、技術者は、2 つの異なる m A b のフラグメントから構成され、2 つの異なる型の抗原と結合する「二重特異性」m A b を開発した。これは、例えば、弱くしか発現しない抗原との結合を容易にする。一部の二重特異性 m A b は強い免疫応答を刺激する場合があります、その臨床適用を制限している。この影響を改善する最近のアプローチの 1 つが、もっとネイティブな抗体様の構造を採用した二重特異性抗体様式である「C r o s s M a b」方法論である。

【0005】

臨床用途の H I V などの病原体に対する極めて強力な二重特異性抗体または二価抗体を

10

20

30

40

50

形成する将来性には多くの不確かなことがある。例えば、H I Vの低い突起密度及び突起構造は、抗体のH I Vとの二価結合を妨げる可能性があり、細胞表面アンカリングの形状及び空間関係は十分に特徴づけられていない。H I Vエンベロープのエピトープが十分に接触しやすいかどうかはわかっていない。宿主細胞膜にアンカリングされたC r o s s M a b二重特異性抗体は、局所的な抗体濃度、一連の及び／または相互依存的な侵入段階の標的化並びに一価結合の補強を改善する可能性をもたらす。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様において、本発明は、H I Vを中和するための二重特異性抗体に関する。本二重特異性抗体は、第1及び第2の抗体の部分を含み、その第1の抗体は、H I Vエンベロープタンパク質と結合する。特定の実施形態において、第1の抗体は、P G T 1 4 5、P G 9、P G T 1 2 8、P G T 1 2 1、1 0 - 1 0 7 4、3 B N C 1 1 7、V R C 0 1、P G T 1 5 1、4 E 1 0、1 0 E 8及びそれらの変異体から選択される。特定の実施形態において、本二重特異性抗体は、第2の抗体の部分を含み、その第2の抗体は、細胞膜タンパク質と結合する。例えば、第2の抗体は、細胞レセプタータンパク質または細胞膜コレセプタータンパク質と結合してもよい。ある実施形態において、第2の抗体は、P r o 1 4 0、イバリズマブ、5 1 5 H 7またはそれらの変異体などのC D 4抗体、C C R 5抗体及びC X C R 4抗体から選択される。さまざまな実施形態において、二重特異性抗体はC r o s s M a b様式を有する。

【0007】

別の態様において、本発明は、第1の抗体及び第2の抗体の部分を含む二重特異性抗体であって、第1の抗体はH I Vエンベロープタンパク質と結合し、第2の抗体は細胞膜タンパク質と結合する、二重特異性抗体を提供する。さまざまな実施形態において、二重特異性抗体はC r o s s M a b様式を有する。

【0008】

さまざまな実施形態において、本明細書中で開示される二重特異性抗体を含む医薬組成物も提供される。本医薬組成物は、経口、鼻腔内、肺、皮内、経皮、皮下、筋肉内、腹腔内または静脈内送達用に製剤化されてもよい。

【0009】

さらなる態様において、H I Vを中和するための方法が提供される。本方法は、抗原結合部位を、H I Vエンベロープタンパク質と結合する二重特異性抗体と接触させるステップと、別の抗原結合部位を、細胞膜タンパク質と結合する二重特異性抗体と接触させるステップとを含む。

【0010】

別の態様において、H I Vに感染した患者を治療するための方法も提供される。本方法は、患者に本明細書中で開示される二重特異性抗体または医薬組成物のいずれかを投与することを含む。ある実施形態において、患者はヒトである。

【0011】

図において、同様の参照符号は、さまざまな考察をとおして一般に同じ部分を指す。また、図は、必ずしも縮尺で描かれている訳ではなく、代わりに、一般に本発明の原理を説明することに重点が置かれている。以下の説明において、以下の図面を参照して本発明のさまざまな実施形態を記載する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】 2つのI g Gモノクローナル抗体由来のC r o s s M a b抗体を示す図である。

【図2A】 C D 4を標的とするi M a b抗体（モノクローナル抗体であるイバリズマブの省略表現）及びC C R 5を標的とするP r o 1 4 0抗体を示す図である。

【図2B】 H I Vエンベロープg p 1 2 0を標的とするm A bを示す図である。

【図3】 i M a b抗体と1 0 E 8抗体との組み合わせを使用した細胞間H I V伝播に対す

10

20

30

40

50

る最大阻害率 (M P I) を C r o s s M a b 二重特異性 1 0 E 8 / i M a b 抗体と比較したグラフである。別に指定されている場合を除いて、すべての i M a b ベースの二重特異性抗体は、M V 1 変異体を使用して構築された。

【図 4-1】異なる濃度の 1 0 E 8、P r o 1 4 0 または 1 0 E 8 / P 1 4 0 抗体を使用した X 4 及び二重指向性 H I V の各種株の阻害を比較した一連のグラフである。P 1 4 0 は、P r o 1 4 0 に対する省略表現である。

【図 4-2】異なる濃度の 1 0 E 8、P r o 1 4 0 または 1 0 E 8 / P 1 4 0 抗体を使用した X 4 及び二重指向性 H I V の各種株の阻害を比較した一連のグラフである。P 1 4 0 は、P r o 1 4 0 に対する省略表現である。

【図 5】異なる濃度の 1 0 E 8、P r o 1 4 0、1 0 E 8 / P 1 4 0 または個々の 1 0 E 8 及び P r o 1 4 0 モノクローナル抗体の組み合わせを使用した各種 H I V 株の阻害を比較した一連のグラフである。

【図 6】異なる濃度の 1 0 E 8、X 1 9、1 0 E 8 / X 1 9 または 1 0 E 8 / P 1 4 0 抗体を使用した各種 H I V 株の阻害を比較した一連のグラフである。

【図 7】異なる濃度の 1 0 E 8、P r o 1 4 0、1 0 E 8 / P 1 4 0 及び 1 0 E 8 / α H e r 2 抗体を使用した各種 H I V 株の阻害を比較した一連のグラフである。

【図 8 A】C r o s s M a b 二重特異性抗体 1 0 E 8 / i M a b 及び Δ 1 0 E 8 / i M a b の H I V-1 糖タンパク質 M P E R との結合を比較したグラフである。

【図 8 B】i M a b 耐性 R 5 ウイルス (パネル A) 及び X 4 ウイルス (パネル B) に対する 1 0 E 8 (薄い灰色の線) 及び Δ 1 0 E 8 (濃い灰色の線) の阻害率並びに i M a b 耐性 R 5 ウイルス (パネル C) 及び X 4 ウイルス (パネル D) に対する 1 0 E 8 / i M a b (薄い灰色の線) 及び Δ 1 0 E 8 / i M a b (濃い灰色の線) の阻害率を比較した一連のグラフである。

【図 9】異なる濃度の 1 0 E 8、Δ 1 0 E 8、4 E 1 0、1 0 E 8 / P 1 4 0、Δ 1 0 E 8 / P 1 4 0 及び 4 E 1 0 / P 1 4 0 抗体を使用した各種 H I V 株の阻害を比較した一連のグラフである。

【図 10】H I V エンベロープ偽型ウイルスの大きなパネルに対する C r o s s M a b 抗体 1 0 E 8 / P r o 1 4 0 及び 1 0 E 8 / i M a b、それらの親モノクローナル抗体 1 0 E 8、P r o 1 4 0 及び i M a b、並びにさまざまな他の H I V エンベロープ標的モノクローナル抗体の抗ウイルス有効範囲を比較したグラフである。

【図 11】モノクローナル抗体 i M a b (すべてのパネルにおいて灰色の棒) 並びに C r o s s M a b 抗体 P G T 1 4 5 / イバリズマブ (1 4 5 / i M a b ; 上側左パネル)、P G T 1 2 8 / イバリズマブ (1 2 8 / i M a b ; 上側真ん中パネル)、P G T 1 5 1 / イバリズマブ (1 5 1 / i M a b ; 上側右パネル)、3 B N C 1 1 7 / イバリズマブ (1 1 7 / i M a b ; 下側左パネル) 及び 1 0 E 8 / イバリズマブ (1 0 E 8 / i M a b ; 下側右パネル) による H I V エンベロープ偽型ウイルスの大きなパネルの最大阻害率 (M P I) を比較した一連のグラフである。

【図 12】H I V エンベロープ偽型ウイルスの大きなパネルに対する C r o s s M a b 抗体 P G T 1 4 5 / イバリズマブ (1 4 5 / i M a b ; 上側左パネル)、P G T 1 2 8 / イバリズマブ (1 2 8 / i M a b ; 上側真ん中パネル)、P G T 1 5 1 / イバリズマブ (1 5 1 / i M a b ; 上側右パネル)、3 B N C 1 1 7 / イバリズマブ (1 1 7 / i M a b ; 下側左パネル) 及び 1 0 E 8 / イバリズマブ (1 0 E 8 / i M a b ; 下側右パネル) の最大阻害率 (M P I) 及び I C 8 0 抗体濃度を比較した一連のグラフである。

【図 13】i M a b ベース及び P r o 1 4 0 ベースの C r o s s M a b 二重特異性抗体並びにそれらの親抗体に関する I C 8 0 抗体濃度を比較した一連のグラフである。P G T 1 4 5 / i M a b 及び P G T 1 4 5 / P r o 1 4 0 (上側左パネル)、3 B N C 1 1 7 / i M a b 及び 3 B N C 1 1 7 / P r o 1 4 0 (上側真ん中パネル)、P G T 1 2 8 / i M a b 及び P G T 1 2 8 / P r o 1 4 0 (上側右パネル)、P G T 1 5 1 / i M a b 及び P G T 1 5 1 / P r o 1 4 0 (下側左パネル) 並びに 1 0 E 8 / i M a b 及び 1 0 E 8 / P r o 1 4 0 (下側右パネル)。

10

20

30

40

50

【図14】iMabベース及びPro140ベースのCrossMab二重特異性抗体及びそれらの親抗体に関するIC50抗体濃度を比較した一連のグラフである。PGT145/iMab及びPGT145/Pro140（上側左パネル）、3BNC117/iMab及び3BNC117/Pro140（上側真ん中パネル）、PGT128/iMab及びPGT128/Pro140（上側右パネル）、PGT151/iMab及びPGT151/Pro140（下側左パネル）並びに10E8/iMab及び10E8/Pro140（下側右パネル）。

【図15】HIVの細胞間伝播に対するiMabベースのCrossMab二重特異性抗体及びそれらの親抗体に関するIC80抗体濃度を示すグラフである。10E8/iMab（上側左パネル）、3BNC117/iMab（上側真ん中パネル）、PGT145/iMab（上側右パネル）、PGT128/iMab（下側左パネル）並びにPGT151/iMab（下側右パネル）。

【図16】HIVの細胞間伝播に対するCrossMab二重特異性抗体及び親抗体の最大パーセント阻害（MPI）を示すグラフである。

【図17】左パネルは、異なる濃度の10E8、Pro140、10E8/P140 CrossMab二重特異性抗体並びに個々の10E8及びPro140モノクローナル抗体の組み合わせに関するHIV株の阻害を比較したグラフである。図17の右パネルは、異なる濃度のiMab、10E8、10E8/iMab CrossMab二重特異性抗体並びに個々の10E8及びiMabモノクローナル抗体の組み合わせに関するHIV株の阻害を比較したグラフである。

【図18】上側パネルは、異なる濃度の10E8、Pro140、10E8/P140及び10E8/515H7抗体に関する各種HIV R5株の阻害を比較した一連のグラフである。図18の下側パネルは、各種濃度の10E8、515H7及び10E8/515H7抗体に関する各種HIV X4株の阻害を比較した一連のグラフである。

【図19】上側パネルは、異なる濃度の10E8/Pro140、10E8/iMab、10E8/515H7及び10E8/X19抗体に関する各種HIV株の阻害を比較した一連のグラフである。図19の下側パネルは、TZM-bl細胞に存在するCD4、CCR5及びCXCR4レセプターの密度を示す。

【図20】CrossMab二重特異性抗体10E8/Pro140、Δ10E8/Pro140及び4E10/Pro140のHIV-1糖タンパク質MPERとの結合を比較したグラフである。

【図21】異なる濃度の4E10、Pro140並びに4E10/P140及び10E8/P140抗体に関する各種HIV株の阻害を比較する一連のグラフである。

【図22】CrossMab抗体10E8/iMab、10E8/P140及び3BNC117/iMab（上側パネル）並びにモノクローナル抗体iMab、10E8及びPro140（下側パネル）のサイズ排除クロマトグラフィー分析である。

【図23】モノクローナル抗体10E8及び4E10軽鎖と対にした10E8重鎖からなるキメラ抗体のサイズ排除クロマトグラフィー分析である。

【図24】モノクローナル抗体10E8及び4E10並びに4E10軽鎖と対にした10E8重鎖からなるキメラ抗体（上側パネル）、モノクローナル抗体10E8及び10E8軽鎖に遺伝子操作された潜在的な安定化変異を有する10E8突然変異体（真ん中パネル）、並びにモノクローナル抗体10E8及び10E8でない抗体のカップ軽鎖と遺伝学的に接合された10E8突然変異体（下側パネル）の一連のサイズ排除クロマトグラフィーのグラフである。

【図25】モノクローナル抗体4E10並びにCDR1領域、CDR2領域、CDR3領域または組み合わされたCDR1、CDR2及びCDR3領域を含む10E8の軽い領域と遺伝学的に接合された4E10突然変異体のサイズ排除クロマトグラフィーのグラフである。

【図26】上側パネルは、10E8キメラ抗体のサイズ排除クロマトグラフィーのグラフである。CDR123は、10E8重鎖を10E8抗体の生殖系列CDR領域配列と遺伝

10

20

30

40

50

学的に接合された10E8軽鎖と対にしたキメラ抗体である。FW123は、10E8重鎖を10E8抗体の生殖系列フレームワーク領域配列と遺伝学的に接合された10E8軽鎖と対にしたキメラ抗体である。図26の下側パネルは、CDR123及びFW123抗体の発現、HIV-MPER結合能力、サイズ排除クロマトグラフィープロフィール及びHIV中和プロフィールを示す表である。

【図27】モノクローナル抗体10E8、その体細胞変異体H6L10及びPro140と対にしたH6L10からなるCrossMab二重特異性抗体のサイズ排除クロマトグラフィーのグラフである。

【図28】10E8、H6L10/Pro140及びその親抗体のマウスモデルにおける薬物動態プロフィールを示すグラフである。

【図29】10E8_{v1.0}/iMabまたは10E8_{v1.0}/P140 CrossMab抗体の効力を10E8/iMabまたは10E8/P140抗体と比較したグラフである。

【図30】10E8及びいくつかの10E8変異体とiMabまたはP140に由来するCrossMab抗体のマウスモデルにおける薬物動態を示すグラフである。

【図31】10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMab抗体のHIVウイルス有効範囲（上側パネル）並びに10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMab抗体のサイズ排除クロマトグラフィーの安定性グラフ（下側パネル）を示す一連のグラフである。

【図32】PBS中において4℃で保管された10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMab抗体のサイズ排除安定性グラフを示す一連のグラフである。

【図33】10E8_{v2.0}/iMab（N297A）抗体のネイティブ質量分析を示す。

【0013】

【図34】HIVクレードCパネルに対する10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMabの活性並びにそれらの抗体のIC50及びIC80活性を比較した一連のグラフである。

【図35】HIVに対する10E8_{v1.1}/P140、10E8_{v2.0}/iMab及びさまざまなモノクローナル抗体の効力を比較したグラフである。

【図36】HIVに対する10E8_{v1.1}/P140、10E8_{v2.0}/iMab及びさまざまなモノクローナル抗体の効力を比較したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の実施形態は、HIVの阻害を提供する。さまざまな実装において、それぞれが2つの異なる親抗体由来の重鎖及び軽鎖構成要素を含む二重特異性抗体が形成される。一方の親抗体は、HIV、例えば、HIVエンベロープタンパク質Envと特異的に結合する。他方の親抗体は、細胞膜タンパク質、例えば、CD4及びCCR5と特異的に結合する。二重特異性抗体において、2つの親抗体のそれぞれに由来する重鎖と軽鎖が組み合わせられて、フラグメント抗原結合1（Fab1）及びFab2の抗原結合部位が異なる結合特異性を有する抗体が得られる。特定の実施形態において、二重特異性抗体は、図1に示されるとおりのCrossMab様式の抗体である。CrossMab様式では、一方の重鎖は、「knob（こぶ）」構造を含み、他方の重鎖は、対応する「hole（穴）」構造を含み、一方の親抗体由来の定常ドメイン（すなわち、CL及びCH1）の位置が交換され、これがともに、組立ての過程における重鎖と軽鎖の正しい対形成を確保する。

【0015】

さまざまなmAbがHIVエンベロープタンパク質Envを標的とし、それと結合することによってHIV感染を妨げることが示されてきた（図2B及び10）。こうしたmAbとしては、例えば、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10及び10E8が挙げられる。さらに、モノクローナル抗体であるPro140（「P140」）、イバリズマブ（「

10

20

30

40

50

iMa b」) 及び 515H7 は、それぞれCCR5、CD4 及びCXCR4 ヒト細胞膜タンパク質を標的とし、それと結合することによってHIV感染を妨げることが示されてきた(図2A)。特に、図2Aは、HIV-1の侵入に対する最初のレセプターであり、ヒトT細胞に発現するCD4をiMa bがどのように標的とするか；さらにCCR5指向性HIV-1によるHIV-1の侵入に対するコレセプターであるCCR5をPro140がどのように標的とするかを示している。図2B(出典<http://www.scripps.edu/news/press/2014/20140424hiv.html>)は、mAb PGT145がHIVウイルスエンベロープgp120にあるV1/V2 エピトープをどのように標的とするのか；mAb PGT128がHIV gp120のV3の細長い領域にあるグリカンをどのように標的とするのか；mAb 3BNC117がHIV gp120のCD4結合部位をどのように標的とするのか；mAb 10E8がHIV gp41の膜近位外部領域(MPER)をどのように標的とするのか；さらにmAb PGT151がHIV gp120とHIV gp41の両方にあるエピトープをどのように標的とするのかについて説明している。さまざまな実施形態において、本発明の二重特異性抗体(例えば、HIV CrossMa b抗体)は、IgG分子の天然の構成を有するが、二重特異性である。

【0016】

以降の考察は、Env並びに細胞膜タンパク質であるCD4及びCCR5を対象とする二重特異性抗体の使用に注目するが、これは、単に説明が容易であり、任意のHIVエピトープを対象とする任意の適した抗体及び任意の適した細胞膜タンパク質を対象とする任意の適した抗体が使用されてもよく、それらは本発明の範囲内であることが理解されるべきである。

【0017】

したがって、さまざまな実施形態において、本発明は、HIV Envタンパク質並びに細胞膜タンパク質CCR5、CD4及び/またはCXCR4を標的とし、それと結合する二重特異性抗体を提供する。特定の実施形態において、二重特異性抗体は、以下に限定されるものではないが、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10及び/または10E8抗体並びにそれらの変異体由来の配列(例えば、重鎖及び軽鎖配列)を含む。

【0018】

PGT145抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3U1S_H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3U1S_Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0019】

PG9抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3U4E_H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3MUH_Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0020】

PGT128抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3TYG_H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/3TYG_Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0021】

PGT121抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4FQC_H及び<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4F>

10

20

30

40

50

QC__Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0022】

10-1074 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、例えば、Mouquet Hら、(2012年)PNAS、109(47):E3268~77ページ(補足情報を含む)において見つけることができる、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0023】

3BNC117 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LSV__H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LSV__Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0024】

VR01 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LST__H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LST__Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0025】

PGT151 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4NUG__H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4NUG__Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0026】

4E10 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LLV__H及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4LLV__Lで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0027】

10E8 抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列は、それぞれ、例えば、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4G6F__B及びhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4G6F__Dで見つけることができ、その全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0028】

特定の実施形態において、二重特異性抗体は、以下に限定されるものではないが、P140、iMab(もしくはMV1変異体)及び/または515H7抗体並びにそれらの変異体由来の配列(例えば、重鎖及び軽鎖配列)を含む。Pro140、イバリズマブ(もしくはそのMV1変異体)及び515H7抗体の重鎖及び軽鎖配列については、例えば、Olson, W. C. ら、(1999年)J Virol、73(5):4145~55ページ、Trkola, A. ら、(2001年)J Virol、75(2):579~88ページ、米国特許第7,122,185、Burkly L. C. ら、(1992年)J Immunol、149(5):1779~87ページ、Moore J. P. ら、(1992年)J Virol、66(8):4784~93ページ、Reimann K. A. , ら、(1997年)AIDS Res Hum Retroviruses、13(11):933~43ページ、国際公開第WO2014100139号及び欧州特許公報第EP2246364号にさらに記載されており、それら

10

20

30

40

50

の全内容を参照によって本明細書に組み込んだものとする。

【0029】

本明細書中で使用される場合、抗体「変異体」とは、それが由来する親抗体のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を有する抗体を指す。さまざまな実施形態において、変異体は、親抗体に対して1つまたは複数のアミノ酸変化を有する。

【0030】

二重特異性抗体の実施形態は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10もしくは10E8抗体またはそれらの変異体の重鎖及び軽鎖配列並びにP140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体あるいはそれらの変異体の重鎖及び軽鎖配列を含む。

【0031】

例示的な実施形態において、以下に限定されるものではないが、例えば、145/MV1、117/MV1、128/MV1、10E8/MV1、145/P140、128/P140、117/P140、10E8/P140、10E8/アルファ-Her2、10E8/X19及び4E10/P140を含む一連のHIV CrossMab抗体が構築された。PGT145（「145」）、3BNC117（「117」）、PGT128（「128」）及び10E8は、4つの異なるHIVエンベロープ抗体である。P140（「P140」）は、細胞表面レセプターであるCCR5と結合するmAbである。MV1は、mAbイバリズマブの改変された変異体であるCD4抗体である（例えば、参照によってその全体を本明細書に組み込んだものとする、国際公開第WO2014100139号を参照）。X19は、抗細胞表面レセプターCXCR4の抗体変異体の1つであり（例えば、参照によってその全体を本明細書に組み込んだものとする、米国特許第8,329,178号を参照）、これは、CXCR4を発現している細胞とは結合しない（ゆえに、非表面結合対照として使用される）。アルファ-Her2は、細胞に発現したHer2レセプターと結合するmAbである。これらのCrossMab抗体の多くは、それらの親抗体（すなわち、モノクローナル抗体MV1、145、117または10E8）と比較してHIV中和の幅が広がる。さらに、こうした抗体の多くは、それらの親抗体と比較してHIVに対する中和の効力も著しく高まる。

【0032】

さまざまなHIV CrossMab抗体の重鎖及び軽鎖を定義するアミノ酸配列を以下に示す。

【0033】

145/MV1抗体：

【0034】

145/MV1抗体のMV1由来の軽鎖 — MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
TISSTVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSTVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0035】

145/MV1抗体のMV1由来の重鎖 — MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSEDTA VYYCAREKDN YATGAWFAYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKHTCPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP E V T C V V V D V S H E D P
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDI AVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V L H E A
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0036】

145/MV1抗体のPGT145由来の軽鎖 — PGT145-LCを定義するア
ミノ酸配列（配列番号：3）：

EVVITQSPLFLPVTPGAASLSCKCSHSLQHSTGANYLAW
YLQRPQGQTPRLLIHLATHRASGVPPDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVESDDVGTY YCMQGLHSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSSPVTKSFNRGEC

【0037】

145/MV1抗体のPGT145由来の重鎖 — PGT145-HC-Knobを
定義するアミノ酸配列（配列番号：4）：

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGNSFSNHDVHWVRQA
TGQGLEWGMWSHEGDKTGLAQKFQGRVTITRDSGASTVY
MELRGLTADDTAIIYYCLTGSKHRLRDYFLYNEYGP NYEEW
GDYLATL D V W G H G T A V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G
GTAALGCLVKDYFPEPVT V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S
GLYSLS S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P
KSCDKTHTCPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTP
E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI S
KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNV F S C S V L H E A L H S H Y T Q K S L S L S P G K

【0038】

117/MV1抗体：

【0039】

117/MV1抗体のMV1由来の軽鎖 — MV1-VLCH1を定義するアミノ酸
配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFP LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT V S W N S G A L
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLS S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0040】

117/MV1抗体のMV1由来の重鎖 — MV1-HC-Hole-Crossを
定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVVKPGASVKM S C K A S G Y T F T S Y V I H W V R Q K
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT L V T V
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP EVT C V V V D V S H E D P
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI E K T I S K A K G Q P R E P Q V C T L
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDI AVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V L H E A
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0041】

117/MV1抗体の3BNC117由来の軽鎖 — 3BNC117-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：5）：

DIQMTQSPSSLSASVGDITVITCQANGYLNWYQQR RGKAP
KLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIA
TYFCQVYEFVVFVGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQ
LKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

【0042】

117/MV1抗体の3BNC117由来の重鎖 — 3BNC117-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：6）：

QVQLLQSGAAVT KPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQA
PGQGLQWVGWINPKTGQPN NPRQFQGRVSLTRHASWDFDT
FSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRS DYWDFD VWGQGT LVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEF
EGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTP EVT C V V V D V S H E D P E V K
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPASI E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C
RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V L H E A L H S
HYTQKSLSLSPGK

【0043】

128/MV1抗体：

【0044】

128/MV1抗体のMV1由来の軽鎖 — MV1-VLC H1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0045】

128/MV1抗体のMV1由来の重鎖 — MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVV KPGASVKM SCKASGYTFTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDI AVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0046】

128/MV1抗体のPGT128由来の軽鎖 — PGT128-LCを定義するア
ミノ酸配列（配列番号：7）：

QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGT SNNFVSWYQQHAGKA
PKLVIYDVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDE
AVYYCGSLVGNWDVIFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

【0047】

128/MV1抗体のPGT128由来の重鎖 — PGT128-HC-Knobを
定義するアミノ酸配列（配列番号：8）：

QPQLQESGPTLVEASETSLTCAVSGDSTAACNSFWGWVR
QPPGKGLEWVGSLSHCASYWNRGWTYHNPSLKSRLTLALD
TPKNLVFLKLN SVTAADTATYYCARFGGEVLR YTDWPKPA
WVDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAAL
GCLVKD YFP E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTP E VTCV
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQ
PREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0048】

10E8/MV1抗体：

【0049】

10E8/MV1抗体のMV1由来の軽鎖 — MV1-VLCH1を定義するアミ
ノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKD YFP E P V T V S W N S G A L
TSGVHTFPAVLQSSSGLYSSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0050】

10E8/MV1抗体のMV1由来の重鎖 — MV1-HC-Hole-Cross
を定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDI AVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0051】

10E8/MV1抗体の10E8由来の軽鎖 — 10E8-LCを定義するアミノ酸
配列（配列番号：9）：

YELTQETGVSVVALGRTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
APIILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLT VLSQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG
VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVXKTVAPTECS

【0052】

10E8/MV1抗体の10E8由来の重鎖 — 10E8-HC-Knobを定義す
るアミノ酸配列（配列番号：10）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFD FDN AWM TWVRQP
PGKGLEWVGRITGPGE GWSVDYAAPVEGRFTISR LNSINF
LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLV
KD YFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVV
TVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0053】

Δ10E8/MV1抗体

【0054】

Δ10E8/MV1抗体のMV1由来の軽鎖MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配
列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0055】

Δ10E8/MV1抗体のMV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定
義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVTV
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0056】

Δ10E8/MV1抗体のΔ10E8由来の軽鎖Δ10E8-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：21）：

YELTQETGVSVVALGRTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
APIILLFYGKNNRPSGVPDRFSGASGNRASLTISGAQAEDD
AEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLT VLSQPKAAPSVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGV
ETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVEKTVAPTECS

【0057】

Δ10E8/MV1抗体のΔ10E8由来の重鎖10E8-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：22）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFD FDN AWM TWVRQP
PGKGLEWVGRI TGPGE GWSVDYAAPVEGRFTISR LNSINF
LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLV
KD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0058】

151/MV1抗体

【0059】

151/MV1抗体のMV1由来の軽鎖 — MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0060】

151/MV1抗体のMV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LVTV
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0061】

151/MV1抗体のPGT151由来の軽鎖PGT151-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：23）：

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSSESLRQSNNGKTSLYW
YRQKPGQSPQQLLVFEVSNRFSGVSDRFVGS GSGTDFTLR I
SRVEAEDVG FYYCMQSKDFPLTFGGGT KVDLKR TVAAPS V
FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSSPVTKSFNRGEC

【0062】

151/MV1抗体のPGT151由来の重鎖PGT151-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：24）：

RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFSKYPMYWVRQA
PGKGLEWVAAISGD AWHVVYSNSVQGRFLVSRD NVKNTLY
LEMNSLKIEDTAVYRCARMFQESGPPRLDRWSGRNYYYYS
GMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQ
PREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0063】

145/P140抗体：

【0064】

145/P140抗体のPro140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQRL LSSYGHTY LHW
YLQKPGQSPQQLLIYEVS NRFSGV PDRFS GSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVPLTFGQG TKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0065】

145/P140抗体のPro140由来の重鎖 — PRO140-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF S NYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDI AVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0066】

145/P140抗体のPGT145由来の軽鎖 — PGT145-LCを定義する
アミノ酸配列（配列番号：3）：

EVVITQSPLFLPVT PGEAASLSCKCSHSLQHSTGANYLAW
YLQRP GQT PRL LIHLATHRASGV PDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVESDDVGTY YCMQGLHSPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0067】

145/P140抗体のPGT145由来の重鎖 — PGT145-HC-Knob
を定義するアミノ酸配列（配列番号：4）：

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGNSFSNHDVHWVRQA
TGQGLEWGMWSHEGDKTGLAQKFQGRVTITRDSGASTVY
MELRGLTADDTAIIYYCLTGSKHRLRDYFLYNEYGP NYEEW
GDY LATLDVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP
E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI S
KAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNV FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0068】

117/P140抗体：

【0069】

117/P140抗体のPro140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定
義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQRLLS SYGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVPLTFGQGT KVEIKSSASTKG P
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0070】

117/P140抗体のPro140由来の重鎖 — PRO140-HC-Hole
-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF S NYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSSFGSNYVFAWFTYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0071】

117/P140抗体の3BNC117由来の軽鎖 — 3BNC117-LCを定義
するアミノ酸配列（配列番号：5）：

DIQMTQSPSSLSASVGDITVTITCQANGYLNWYQQR RGKAP
KLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIA
TYFCQVYEFVVFVGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQ
LKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

【0072】

117/P140抗体の3BNC117由来の重鎖 — 3BNC117-HC-Kn
obを定義するアミノ酸配列（配列番号：6）：

QVQLLQSGAAVT KPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQA
PGQGLQWVGWINPKTGQPN NPRQFQGRVSLTRHASWDFDT
FSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRSDYWDFD VWGQGT LVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEF
EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPC
RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVLHEALHS
HYTQKSLSLSPGK

【0073】

128/P140抗体：

【0074】

128/P140抗体のPro140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定
義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQRLLS SYGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVPLTFGQGTKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLG TQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0075】

128/P140抗体のPro140由来の重鎖 — PRO140-HC-Hole
-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF S NYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGT LVTV
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0076】

128／P140抗体のPGT128由来の軽鎖 — PGT128-LCを定義する
アミノ酸配列（配列番号：7）：

QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGT SNNFVSWYQQHAGKA
PKLVIYDVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDE
AVYYCGSLVGNWDVIFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

【0077】

128／P140抗体のPGT128由来の重鎖 — PGT128-HC-Knob
を定義するアミノ酸配列（配列番号：8）：

QPQLQESGPTLVEASETSLTCAVSGDSTAACNSFWGWVR
QPPGKGLEWVGSLSHCASYWNRGWTYHNPSLKSRLTLALD
TPKNLVFLKLN SVTAADTATYYCARFGGEVLR YTDWPKPA
WVDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQ
PREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0078】

10E8／P140抗体：

【0079】

10E8／P140抗体のPro140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を
定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQRLLS SYGHTYLHW
YLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGQG TKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0080】

10E8／P140抗体のPro140由来の重鎖 — PRO140-HC-Hole-
Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF SNYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGT LVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK

10

20

30

40

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTP E V T C V V V D V S H E D P
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI E K T I S K A K G Q P R E P Q V C T L
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V L H E A
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0081】

10E8/P140抗体の10E8由来の軽鎖 — 10E8-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：9）：

YELTQETGVSVVALGRVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
APIILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT K L T V L S Q P K A A P S V T L F
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG
VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVXKTVAPTECS

【0082】

10E8/P140抗体の10E8由来の重鎖 — 10E8-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：10）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFD F D N A W M T W V R Q P
PGKGLEWVGRITGPGE G W S V D Y A A P V E G R F T I S R L N S I N F
LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY Y D F W S G Y P P G E E Y F Q D
WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVV
TVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTP E V T C V V V D V
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E K T I S K A K G Q P R E P
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV F S C S
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0083】

Δ10E8/P140抗体

【0084】

Δ10E8/P140抗体のPRO140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQRLLS SYGHTY L H W
YLQKPGQSPQLLIYEVSNRFS G V P D R F S G S G S G T D F T L K I
SRVEAEDVG V Y Y C S Q S T H V P L T F G Q G T K V E I K S S A S T K G P
SVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

【0085】

Δ10E8/P140抗体のPRO140由来の重鎖 — PRO140-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF S N Y W I G W V R Q A
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGT L V T V
SSASTAAPSVFI F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0086】

Δ10E8／P140抗体のΔ10E8由来の軽鎖 — Δ10E8-LCを定義する
アミノ酸配列（配列番号：21）：

10

YELTQETGVSV ALGRTVTITCRGDSL RSHYASWYQKKPGQ
APIILLFYGKNNRPSGVPDRFSGASGNRASLTISGAQAEDD
AEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLT VLSQPKAAPSVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGV
ETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVXKTVAPTECS

【0087】

Δ10E8／P140抗体のΔ10E8由来の重鎖 — 10E8-HC-Knobを
定義するアミノ酸配列（配列番号：22）：

20

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASG FDFDNAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRITGPGE GWSVDYAAPVEGRFTISR LNSINF
LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

30

【0088】

151／P140抗体

【0089】

151／P140抗体のPRO140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定
義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQRLLSSYGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVPLTFGQG TKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

40

【0090】

151／P140抗体のPRO140由来の重鎖 — PRO140-Hole-Cr
ossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF S NYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGTLVTV
SSASTAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

50

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

【0091】

151/P140抗体のPGT151由来の軽鎖 — PGT151-LCを定義する
アミノ酸配列（配列番号：23）：

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSSESLRQSNNGKTSLYW
YRQKPGQSPQLLVFEVSNRFSGVSDRFVGS GSGTDFTLR I
SRVEAEDVGFY YCMQSKDFPLTFGGGT KVDLKR TVAAPS V
FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSSPVTKSFNRGEC

【0092】

151/P140抗体のPGT151由来の重鎖 — PGT151-HC-Knob
を定義するアミノ酸配列（配列番号：24）：

RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFSKYPMYWVRQA
PGKGLEWVAAISGD AWHV VYSNSVQGRFLVSRDNVKN TLY
LEMNSLKIEDTAVYRCARMFQESGPPRLDRWSGRNYYYYS
GMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGTAAAL
GCLVKD YFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQ
PREPQVY TLP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0093】

10E8/アルファ-Her2抗体：

【0094】

10E8/アルファ-Her2抗体のアルファ-Her2由来の軽鎖 — 抗Her2
-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：13）：

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKP
GHSPKLLIYSASFRTYTGVPDRFTGNRSGTDFTFTISSVQA
EDLAVYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPL
APSSSKSTSGGTAAALGCLVKD YFP EPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSC

【0095】

10E8/アルファ-Her2抗体のアルファ-Her2由来の重鎖 — 抗Her2
-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：14）：

QVQLQQSGPELVKPGASLKLSCTASGFNISKDTYIHWVKQR
PEQG LEWIGRIYPTNGYTRYDPKFQDKATITADTSSNTAY
LQVSR L TSED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGASVTVSS
ASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQ

10

20

30

40

50

WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPAPE
 FEGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTLP
 SRDELTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALH
 SHYTQKSLSLSPGK

【0096】

10E8／アルファ－Her2抗体の10E8由来の軽鎖 － 10E8－LCを定義
 するアミノ酸配列（配列番号：9）：

YELTQETGVSVVALGRTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
 APIILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
 DAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLT VLSQPKAAPSVTLF
 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG
 VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
 GSTVXKTVAPTECS

10

【0097】

10E8／アルファ－Her2抗体の10E8由来の重鎖 － 10E8－HC－Kn
 obを定義するアミノ酸配列（配列番号：10）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASG FDFDNAWMTWVRQP
 PGKGLEWVGRITGPGE GWSVDYAAPVEGRFTISR LNSINF
 LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
 WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
 TVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS
 VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

20

30

【0098】

4E10／P140抗体：

【0099】

4E10／P140抗体のPro140由来の軽鎖 － PRO140－VLCH1を
 定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQRLLS SYGHTYLHW
 YLQKPGQSPQLLIYEVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKI
 SRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGQG GTKVEIKSSASTKGP
 SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
 TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPS SSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSC

40

【0100】

4E10／P140抗体のPro140由来の重鎖 － PRO140－HC－Ho l
 e－Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTF SNYWIGWVRQA
 PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY

50

LQMNSLKTEDTAVYYCGSSSFGSNYVFAWFTYWGQGTLVTV
 SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
 PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
 PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS C S V L H E A
 L H S H Y T Q K S L S L S P G K

10

【0101】

4E10／P140抗体の4E10由来の軽鎖 — 4E10-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：17）：

EIVLTQSPGTQSLS PGERATLS CRASQSVGN NKLAWYQQR
 PGQAPRLLIYGASSRPSGVADRFSGSGSGTDFTLTISRLE
 PEDFAVYYCQQYGSLSSTFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQ
 GLSSSPVTKSFNRGEC

20

【0102】

4E10／P140抗体の4E10由来の重鎖 — PGT145-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：18）：

QVQLVQSGAEVKRPGSSSVTVSCKASGGSFSTYALSWVRQA
 PGRGLEWMGGV IPLLTI TNYAPRFQGRITITADRSTSTAY
 LELNSLRPEDTAVYYCAREGTTGAGWL GKPIGAFAHWGQG
 TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVTVPS
 SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
 APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
 PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYT
 LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFS C S V L H E
 A L H S H Y T Q K S L S L S P G K

30

【0103】

10E8／X19抗体：

【0104】

10E8／X19抗体のX19由来の軽鎖 — X19-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：19）：

40

EIVLTQSPATLSVSPGRRATLS CRASQSVNTNLAWYQQKP
 GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEP
 EDFAVYYCQH YGSSPLTFGGG TKLEIKSSASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPAVLQSSGLYSLSSSVTVTPSSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKVEPKSC

【0105】

10E8／X19抗体のX19由来の重鎖 — X19-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：20）：

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSSYPMHWRQA

50

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

10

【0106】

10E8/X19抗体の10E8由来の軽鎖 — 10E8-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：9）：

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

20

【0107】

10E8/X19抗体の10E8由来の重鎖 — PGT145-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：10）：

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

30

【0108】

10E8/515H7抗体

【0109】

10E8/515H7抗体の515H7由来の軽鎖 — 515H7-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：25）：

40

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

【0110】

10E8/515H7抗体の515H7由来の重鎖 — 515H7-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：26）：

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

50

PGKALEWLGFIRNKANGYTTDYSASVVRGRFTISRDNSSQSI
LYLQMNALRAEDSATYYCARDVGSNYFDYWGQGTTTLTVSS
ASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPE
FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTI SKAKGQPREPQVCTLP
SRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVLHEALH
SHYTQKSLSLSPGK

10

【0111】

10E8／515H7抗体の10E8由来の軽鎖 — 10E8-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：9）：

YELTQETGVSVVALGRTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
APILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLTVLSQPKAAPSVTLF
PPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG
VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVEKTVAPTECS

20

【0112】

10E8／515H7抗体の10E8由来の重鎖 — 10E8-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：10）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFD FDNAMTWVRQP
PGKGLEWVGRITGPGE GWSVDYAAPVEGRFTISR LNSINF
LYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS C
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

30

【0113】

キメラCDR123抗体（配列番号：27）：

SELTQDPAVSVVALGQTVRITCRGDSLRSHYASWYQQKPGQ
APVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED
EADYYC SSRDKSGSRLSVFGGGT KLTVLSQPKAAPSVTLF
PPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG
VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVEKTVAPTECS

40

【0114】

キメラFW123（配列番号：28）：

YELTQETGVSVVALGRTVTITCQGD SLRSYYASWYQKKPGQ
APILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYCNSRDSSGNHLVVFGGGT KLTVLSQPKAAPSVTLF
PPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAG

50

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

【0115】

10E8V1.0/iMa b抗体

【0116】

10E8V1.0/MV1抗体のMV1由来の軽鎖MV1-VLC H1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

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

10

【0117】

10E8V1.0/MV1抗体MV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

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

20

【0118】

10E8V1.0/iMa b抗体の10E8V1.0由来の軽鎖 — 10E8V1.0-
LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：29）：

30

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

【0119】

10E8V1.0/iMa b抗体の10E8V1.0由来の重鎖 — 10E8v1.0-
HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：30）：

40

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

50

PENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTTQKSLSLSPGK

【0120】

10E8V1. 1/iMab抗体

【0121】

10E8V1. 1/iMab抗体のMV1由来の軽鎖MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0122】

10E8V1. 1/iMab抗体のMV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTTSYVIHWVRQK
PGQGGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGTLLTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEA
LHSHYTTQKSLSLSPGK

20

【0123】

10E8V1. 1/iMab抗体の10E8V1. 1由来の軽鎖 — 10E8V1. 1-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：31）：

30

ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYVSWYQKKPG
QAPVLVIFYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLT IAGAQA
EDDADYYCSSSRDKSGSRLSVFSGGGTKLTVLSQPKAAPSVTL
FPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKA
GVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

【0124】

10E8V1. 1/iMab抗体の10E8V1. 1由来の重鎖 — 10E8v1. 1-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：32）：

40

EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFFNFD DAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRISGPGE GWSVDYAESVKGRFTISR LNSINF
LYLEMNNVRTEDTGYYFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGQGTLLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLSSV
TVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

50

PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0125】

10E8V2.0/iMab抗体

【0126】

10E8V2.0/iMab抗体のMV1由来の軽鎖MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0127】

10E8V2.0/iMab抗体のMV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTTSYVIHWVRQK
PGQGGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSSLRSED TAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGTLLTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

20

【0128】

10E8V2.0/iMab抗体の10E8V2.0由来の軽鎖 — 10E8V2.0-
LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：33）：

30

ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPG
QAPILLFYGKNNRPSGVPDRFSGSASGNRASLTISGAQAE
DDAEYYCSSSRDKSGSRLSVFGGGTCLTVLSQPKAAPSVTL
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

【0129】

10E8V2.0/iMab抗体の10E8V2.0由来の重鎖 — 10E8V2.0-
HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：34）：

40

EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFNFD DAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRISGPGE GWSVDYAESVKGRFTISR LNSINF
LYLEMNNVRTEDTGYYFCARTGKH YDFWSGYPPGEEYFQD
WGQGTLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

50

PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VLHEALHSHYTTQKSLSLSPGK

【0130】

10E8V3.0/iMab抗体

【0131】

10E8V3.0/iMab抗体のMV1由来の軽鎖MV1-VLCH1を定義するアミノ酸配列（配列番号：1）：

DI VMTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLYSTNQKNYLA
WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT
ISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0132】

10E8V3.0/iMab抗体のMV1由来の重鎖MV1-HC-Hole-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：2）：

QVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFTTSYVIHWVRQK
PGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGTLLVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEA
LHSHYTTQKSLSLSPGK

20

【0133】

10E8V3.0/iMab抗体の10E8V3.0由来の軽鎖 — 10E8V3.0-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：35）：

SELTQETGVSVVALGRVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQ
APIILLFYGKNRPSGIHDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYCSSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG
VETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVEKTVAPTECS

30

【0134】

10E8V3.0/iMab抗体の10E8V3.0由来の重鎖 — 10E8v3.0-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：36）：

EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCSASGFSFKN TWMTWVRQA
PGKGLEWVGRITGPGE GWTS DYAAATVQGRFTISRNNMIDM
LYLEMNRLRTDDTG LYYCVHTEKYYNFWGGYPPGEEYFQH
WGRGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVV
TVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP

40

50

QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
VLHEALHSHYTKKSLSLSPGK

【0135】

10E8V1.0/P140 (H6L10/PRO140) 抗体

【0136】

10E8V1.0/P140 抗体のPRO140由来の軽鎖 — PRO140-VLCH1を定義するアミノ酸配列 (配列番号: 11):

DI VMTQSP LSLPVT PGEPA SISC RSSQRLLSS YGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS NRFS GVPDR FSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVP LTFGQG TKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0137】

10E8V1.0/P140 抗体のPRO140由来の重鎖 — PRO140-Ho
le-Crossを定義するアミノ酸配列 (配列番号: 12):

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSSNYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSSFGSNYVFAWFTYWGQGTLLVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
SVLHEA
LHSHYTKKSLSLSPGK

20

【0138】

10E8V1.0/P140 抗体のL10由来の軽鎖 — L10-LCを定義するア
ミノ酸配列 (配列番号: 29):

ASELTQDPAVSVALKQT VTI TCRGDSL RSHYVSWYQKKPG
QAPVLVIFYGKNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLT IAGAQA
E
DDADYYC SSRDKSGSRLSVFGGG TKLTVLSQPKAAPSVTL
FPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

30

【0139】

10E8V1.0/P140 抗体のH6由来の重鎖 — H6-HC-Knobを定義
するアミノ酸配列 (配列番号: 30):

EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFNFD DAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRI SGPGEGWSVDYAESVKGRFTISR LNSINF
LYLEMNNVRTEDTGY YFCARTGKH YDFWSGYPPGEEYFQD
WGQGTLLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVV
TVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP

40

50

QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
VLHEALHSHYTKKSLSLSPGK

【0140】

10E8V1.1/P140抗体

【0141】

10E8V1.1/P140抗体のPRO140由来の軽鎖PRO140-VLCH1
を定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DI VMTQSP LSLPVT PGEPA S I SCRSSQ RLLSS YGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS N R FSGV PDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVG VY YCSQSTHVP LTFGQGTKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0142】

10E8V1.1/P140抗体のP140由来の重鎖PRO140-HC-Hole
-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSSNYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGTLLVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
SVLHEA
LHSHYTKKSLSLSPGK

20

【0143】

10E8V1.1/P140抗体の10E8V1.1由来の軽鎖 — 10E8V1.
1-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：31）：

ASELTQDPAVSVALKQT V TITCRGDSL RSHYVSWYQKKPG
QAPVLVIFYGKNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLT IAGAQA
E
DDADYYCSSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTL
FPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

30

【0144】

10E8V1.1/P140抗体の10E8V1.1由来の重鎖 — 10E8v1.
1-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：32）：

EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASG FNFDDAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRISGPGE GWSVDYAESVKGRFTISR LNSINF
LYLEMNNVRTEDTGY YFCARTGKY YDFWSGYPPGEEYFQD
WGQGTLLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVV
TVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP

40

50

QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVLHEALHSHYTKKSLSLSPGK

【0145】

10E8V2.0/P140抗体

【0146】

10E8V2.0/P140抗体のPRO140由来の軽鎖PRO140-VLCH1
を定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DI VMTQSP LSLPVT PGEPA S I SCRSSQ RLLSS YGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS N R FSGV PDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVG VY YCSQSTHVP LTFGQGTKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0147】

10E8V2.0/P140抗体のP140由来の重鎖PRO140-HC-Hole
-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSSNYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSFGSNYVFAWFTYWGQGTLLTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVLHEA
LHSHYTKKSLSLSPGK

20

【0148】

10E8V2.0/P140抗体の10E8V2.0由来の軽鎖 — 10E8V2.
0-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：33）：

ASELTQDPAVSVALKQT V TITCRGDSL RSHYASWYQKKPG
QAPILLFYGKNRPSGV PDRFSGSASGNRASLTISGAQAE
DDAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTL
FPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

30

【0149】

10E8V2.0/P140抗体の10E8V2.0由来の重鎖 — 10E8V2.
0-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：34）：

EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFNFD DAWMTWVRQP
PGKGLEWVGRI SGPGE GWSVDYAESVKGRFTISR LNSINF
LYLEMNNVRTEDTGY YFCARTGKH YDFWSGYPPGEEYFQD
WGQGTLLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVV
TVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP

40

50

QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【0150】

10E8V3.0/P140抗体

【0151】

10E8V3.0/P140抗体のPRO140由来の軽鎖PRO140-VLCH1
を定義するアミノ酸配列（配列番号：11）：

DI VMTQSP LSLPVT PGEPA S I SCRSSQRL LSSYGHTY LHW
YLQKPGQSPQLLIYEVS N R FSGVPDR FSGSGSGTDFTLK I
SRVEAEDVG VYYCSQSTHVP LTFGQG TKVEIKSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSC

10

【0152】

10E8V3.0/P140抗体のP140由来の重鎖PRO140-HC-Hole
-Crossを定義するアミノ酸配列（配列番号：12）：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSSNYWIGWVRQA
PGKGLEWIGDIYPGGNYIRNNEKFKDKTTLSADTSKNTAY
LQMNSLKTEDTAVYYCGSSSFGSNYVFAWFTYWGQGT LVT V
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTL
PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CS SVLHEA
LHSHYTQKSLSLSPGK

20

【0153】

10E8V3.0/P140抗体の10E8V3.0由来の軽鎖 — 10E8V3.
0-LCを定義するアミノ酸配列（配列番号：35）：

SELTQETGVSV ALGR T V T I TCRGDSL RSHYASWYQKKPGQ
API LLFYGKNRPSGIHDRFSGSASGNRASLTISGAQAED
DAEYYC SSRDKSGSRLSVFGGG TKLTVLSQPKAAPSVTLF
PPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG
VETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVEKTVAPTECS

30

【0154】

10E8V3.0/P140抗体の10E8V3.0由来の重鎖 — 10E8V3.
0-HC-Knobを定義するアミノ酸配列（配列番号：36）：

EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCSASGFSFKN TWMTWVRQA
PGKGLEWVGRITGPGE GWTS DYAATVQGRFTISRNNMIDM
LYLEMNRLRTDDTG LYYCVHTEKYYNFWGGYPPGEEYFQH
WGRGTLVIVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSV
VTVPSSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREP

40

50

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

【0155】

さまざまな実施形態において、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10、10E8、P140、iMab（もしくはMV1変異体）、515H7抗体及びそれらの変異体由来の重鎖並びに／または軽鎖配列の少なくとも1つが、一緒に対になり、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）を形成する。例示的な実施形態において、配列番号：1～36から選択される開示した重鎖及び軽鎖の少なくとも1つが、一緒に対になり、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）を形成する。

10

【0156】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）のアミノ酸配列は、アミノ酸類似体、アミノ酸誘導体またはその他の非古典的なアミノ酸をさらに含む。

【0157】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10もしくは10E8抗体の野生型重鎖または軽鎖配列と少なくとも60%一致する配列を含む。さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、P140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体の野生型重鎖あるいは軽鎖配列と少なくとも60%一致する配列を含む。例示的な実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、配列番号：1～36と少なくとも60%一致する配列を含む。

20

【0158】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10もしくは10E8抗体の野生型重鎖または軽鎖配列と少なくとも約60%、少なくとも約61%、少なくとも約62%、少なくとも約63%、少なくとも約64%、少なくとも約65%、少なくとも約66%、少なくとも約67%、少なくとも約68%、少なくとも約69%、少なくとも約70%、少なくとも約71%、少なくとも約72%、少なくとも約73%、少なくとも約74%、少なくとも約75%、少なくとも約76%、少なくとも約77%、少なくとも約78%、少なくとも約79%、少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または100%一致する配列を含んでもよい。

30

40

【0159】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、P140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体の野生型重鎖あるいは軽鎖配列と少なくとも約60%、少なくとも約61%、少なくとも約62%、少なくとも約63%、少なくとも約64%、少なくとも約65%、少なくとも約66%、少なくとも約67%、少なくとも約68%、少なくとも約69%、少なくとも約70%、少なくとも約71%、少なくとも約72%、少なくとも約73%、少なくとも約74%、少なくとも約75%、少なくとも約76%、少なくとも約77%、少なくとも約78%、少なくとも約79%、少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、

50

少なくとも約 87%、少なくとも約 88%、少なくとも約 89%、少なくとも約 90%、
少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、
少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、
少なくとも約 99% または 100% 一致する配列を含んでもよい。

【0160】

例示的な実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab 抗体）は、配列番号：1～36 と少なくとも約 60%、少なくとも約 61%、少なくとも約 62%、少なくとも約 63%、少なくとも約 64%、少なくとも約 65%、少なくとも約 66%、少なくとも約 67%、少なくとも約 68%、少なくとも約 69%、少なくとも約 70%、少なくとも約 71%、少なくとも約 72%、少なくとも約 73%、少なくとも約 74%、少なくとも約 75%、少なくとも約 76%、少なくとも約 77%、少なくとも約 78%、少なくとも約 79%、少なくとも約 80%、少なくとも約 81%、少なくとも約 82%、少なくとも約 83%、少なくとも約 84%、少なくとも約 85%、少なくとも約 86%、少なくとも約 87%、少なくとも約 88%、少なくとも約 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99% または 100% 一致する配列を含んでもよい。

【0161】

相同性または同一性は、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN または Megalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して当該技術分野の技術の範囲内のさまざまな方法で測定されてもよい。プログラム blastp、blastn、blastx、tblastn 及び tblastx によって利用されるアルゴリズムを使用した BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 分析 (Karlin ら、(1990 年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87、2264～2268 ページ; Altschul、(1993 年) J. Mol. Evol. 36、290～300 ページ; Altschul ら、(1997 年) Nucleic Acids Res. 25、3389～3402 ページ、参照により組み入れる) は、配列類似性のサーチのために調整される。BLAST プログラムによって使用されるアプローチは、まず問い合わせ配列とデータベース配列の間の類似しているセグメントを検討し、その後、特定されたすべての一致の統計的有意性を評価し、最後に予め選択された有意性の閾値に適合するそうした一致のみを集計することである。配列データベースの類似性のサーチにおける基本的な問題の解説に関しては、参照により完全に組み込まれる、Altschul ら、(1994 年) Nature Genetics 6、119～129 ページを参照のこと。当業者は、比較する配列の完全長にわたって最大限のアライメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、アライメントを判定するための適切なパラメータを決定することができる。histogram、descriptions、alignments、expect (すなわち、データベース配列に対する一致の報告についての統計的有意性閾値)、cutoff、matrix 及び filter のサーチパラメータはデフォルト設定である。blastp、blastx、tblastn 及び tblastx によって使用されるデフォルトのスコア行列は BLOSUM62 行列である (参照により完全に組み込まれる、Henikoff ら、(1992 年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89、10915～10919 ページ)。4 つの blastn パラメータは、以下のとおり調節されてもよい：Q=10 (ギャップ挿入ペナルティ)；R=10 (ギャップ伸長ペナルティ)；wink=1 (クエリーに沿って wink 番目の位置ごとにワードヒットを生成する)；及び gapw=16 (ギャップを含むアライメントを生成する範囲内のウィンドウ幅を設定する)。同等の Blastp パラメータ設定は、Q=9；R=2；wink=1 及び gapw=32 であってもよい。サーチはまた、NCBI (National Center for Biotechnology Information) BLAST Advanced Option

10

20

30

40

50

パラメーターを使用して行われてもよい（例えば、`-G`、`Cost to open gap` [整数]：デフォルト＝ヌクレオチドに関して5／タンパク質に関して11；`-E`、`Cost to extend gap` [整数]：デフォルト＝ヌクレオチドに関して2／タンパク質に関して1；`-q`、`Penalty for nucleotide mismatch` [整数]：デフォルト＝-3；`-r`、`reward for nucleotide match` [整数]：デフォルト＝1；`-e`、`expect value` [実数]：デフォルト＝10；`-W`、`word size` [整数]：デフォルト＝ヌクレオチドに関して11／megablastに関して28／タンパク質に関して3；`-y`、`Dropoff (X) for blast extensions in bits`：デフォルト＝blastnに関して20／その他に関して7；`-X`、`X dropoff value for gapped alignment (in bits)`：デフォルト＝すべてのプログラムに関して15、blastnには適用できでない；及び`-Z`、`final X dropoff value for gapped alignment (in bits)`：blastnに関して50、その他に関して25)。ペアワイズタンパク質アライメントのためのClustalWが使用されてもよい（デフォルトパラメータとしては、例えば、BLOSUM62行列並びにギャップ開始ペナルティ＝10及びギャップ伸長ペナルティ＝0.1を挙げることができる）。GCGパッケージバージョン10.0において利用可能な配列間のBest fit比較は、DNAパラメーター、`GAP＝50`（ギャップ挿入ペナルティ）及び`LEN＝3`（ギャップ伸長ペナルティ）を使用し、タンパク質比較における同等の設定は、`GAP＝8`及び`LEN＝2`である。

【0162】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10または10E8抗体の野生型重鎖または軽鎖配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変化を含む配列を含む。さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、P140、iMab（もしくはMV1変異体）、515H7抗体の野生型重鎖または軽鎖配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変化を含む配列を含む。例示的な実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、配列番号：1～36に対して少なくとも1つのアミノ酸変化を含む配列を含む。

【0163】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10もしくは10E8抗体の野生型重鎖または軽鎖配列に対して少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79または80個のアミノ酸変化を含む配列を含む。

【0164】

さまざまな実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV CrossMab抗体）は、P140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体の野生型重鎖あるいは軽鎖配列に対して少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77

、78、79または80個のアミノ酸変化を含む配列を含む。

【0165】

例示的な実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab 抗体）は、配列番号：1～36に対して少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79または80個のアミノ酸変化を含む配列を含む。

10

【0166】

アミノ酸変化は、アミノ酸欠失、挿入、置換または修飾であってもよい。一実施形態において、アミノ酸変化はアミノ酸欠失である。別の実施形態において、アミノ酸変化はアミノ酸置換である。

【0167】

さまざまな実施形態において、アミノ酸変化は、二重特異性抗体の相補性決定領域（CDR）（例えば、CDR1、CDR2またはCDR3領域）にあってもよい。別の実施形態において、アミノ酸変化は、二重特異性抗体のフレームワーク領域（FW）（例えば、FW1、FW2、FW3またはFW4領域）にあってもよい。さらなる実施形態において、アミノ酸変化は、二重特異性抗体の連結領域（J領域）（例えば、J1、J2、J3、J4、J5、J6またはJ7領域）にあってもよい。

20

【0168】

本明細書中において二重特異性抗体のキメラ抗体誘導体、すなわち、所望の生物学的活性を示す限り、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の種に由来するか、もしくは特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応する配列と一致するか、あるいはそれと相同であり、鎖の残りの部分が、別の種に由来するか、もしくは別の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応する配列、並びに当該抗体のフラグメントと一致するか、あるいはそれと相同である抗体分子も提供する。例えば、二重特異性抗体は、PGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10、10E8、P140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体から選択される抗体由来の1つまたは複数のCDRまたはFWがPGT145、PG9、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10、10E8、P140、iMab（もしくはMV1変異体）または515H7抗体から選択される異なる抗体由来の1つまたは複数のCDRまたはFWにより置換されている重鎖並びに／あるいは軽鎖を含んでもよい。

30

【0169】

組換え結合タンパク質のアミノ酸配列の改変は、当該技術分野において既知の任意の技術、例えば、部位特異的変異誘発またはPCRに基づく変異誘発を使用して達成される。そのような技術については、例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Press、Plainview、N. Y.、1989年及びAusubelら、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons、ニューヨーク、N. Y.、1989年に記載されている。

40

【0170】

本明細書中で開示されるものなどの抗体を生成するための方法は、当該技術分野において知られている。例えば、軽鎖可変領域及び／または重鎖可変領域をコードするDNA分子は、本明細書中で提供される配列情報を使用して化学合成することができる。合成DNA分子は、所望の抗体をコードする従来の遺伝子発現コンストラクトを生成するために、例えば、発現制御配列を含む他の適切なヌクレオチド配列と連結されてもよい。定義され

50

た遺伝子コンストラクトの生成は、当該技術分野における通常の技術範囲内である。あるいは、本明細書中で提供される配列は、配列が、重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に関する本明細書中で提供された配列情報または先行技術の配列情報に基づいた合成核酸プローブを使用して、従来のハイブリダイゼーション技術またはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術によってハイブリドーマから複製が作られてもよい。

【0171】

所望の抗体をコードする核酸は、発現ベクターに組み込まれ（連結され）てもよく、その発現ベクターは従来のトランスフェクションまたはトランスフォーメーション技術により宿主細胞に導入されてもよい。例示的な宿主細胞は、大腸菌（E. coli）細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、ヒト胎児由来腎臓293（HEK293）細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞、サル腎臓細胞（COS）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Hep G2）及び骨髓腫細胞であり、これらの細胞はそうでなければIgGタンパク質を生成しない。形質転換された宿主細胞は、宿主細胞に免疫グロブリン軽鎖及び／または重鎖可変領域をコードする遺伝子を発現させる条件下において増殖させられてもよい。具体的な発現及び精製条件は、利用される発現系により変化することになる。

【0172】

さまざまな実施形態において、本発明の二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab抗体）が治療に使用される。例えば、二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab抗体）は、哺乳動物（例えば、ヒト患者）のHIVを中和するために使用することができる。例えば、本発明の抗体は、HIVと結合して、ウイルスの1つまたは複数の生物学的活性を部分的または完全に阻害することができる。ある実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab抗体）は、R5指向性HIVを中和する。別の実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab抗体）は、X4指向性HIVを中和する。さらなる実施形態において、二重特異性抗体（例えば、HIV Cross Mab抗体）は、R5X4二重指向性HIVを中和する。一部の実施形態において、哺乳動物のHIVを中和するための抗体の使用は、哺乳動物に治療有効量の抗体を投与することを含む。

【0173】

一般に、治療有効量の活性構成成分は、例えば、患者の体重の約0.1mg/kgから約100mg/kg、例えば、約1mg/kgから約100mg/kg、例えば、約1mg/kgから約10mg/kgの範囲である。さまざまな実施形態において、治療有効量の活性構成成分は、患者の体重の約0.01mg/kgから約10mg/kgの範囲であり、例えば、約0.01mg/kg、約0.02mg/kg、約0.03mg/kg、約0.04mg/kg、約0.05mg/kg、約0.06mg/kg、約0.07mg/kg、約0.08mg/kg、約0.09mg/kg、約0.1mg/kg、約0.2mg/kg、約0.3mg/kg、約0.4mg/kg、約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約6mg/kg、約7mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kg、約10mg/kg体重のすべての値及びその間の範囲を含む。

【0174】

投与される量は、疾患の種類及び程度または治療される適応症、患者の全体的な健康、抗体のインビボにおける効力、医薬製剤及び投与経路などの変化する要素によって決まることになる。最初の投与量は、速やかに所望の血中濃度または組織内濃度を実現するために上限レベルよりも増加させてもよい。あるいは、最初の投与量は、最適用量よりも少なくともよく、投与量は、治療の過程において累進的に増加されてもよい。ヒトの投与量は、例えば、0.5mg/kgから20mg/kgで行うよう設計された、例えば、従来の第

10

20

30

40

50

I 相用量漸増試験において最適化されてもよい。投与頻度は、投与経路、投与量及び治療されている疾患などの要因により変化することがある。例示的な投与頻度は、1日に2回以上、およそ1日1回、およそ1日に2回、およそ1日に3回、およそ1日に4回、およそ1日に5回、およそ1日おき、およそ3日に1回、およそ週に1回、およそ2週間に1回、およそ1ヶ月に1回、およそ2ヶ月に1回、およそ3ヶ月に1回、およそ6ヶ月に1回またはおよそ1年に1回である。抗体ベースの薬物の製剤は、当該技術分野における通常の技術範囲内である。

【0175】

治療的使用のために、抗体は、薬学的に許容される担体と組み合わせられてもよい。本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容される担体」とは、過度の毒性、刺激症状、アレルギー反応またはその他の問題もしくは障害がなく、妥当な利益／リスク比に対応し、ヒト及び動物の組織と接触する使用に適した緩衝剤、担体及び賦形剤を意味する。担体は、製剤の他の成分と適合しており、レシipientに対して有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体としては、薬学的な投与に適合した緩衝剤、溶媒、分散媒、コーティング、等張剤及び吸収遅延剤並びに同種のものが挙げられる。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野において知られている。

【0176】

本明細書中で開示されるものなどの抗体を含む医薬組成物は、単位剤形として提供されてもよく、任意の適した方法によって調製されてもよい。医薬組成物は、その意図した投与経路に適合するよう製剤化されるべきである。投与の経路の例は、静脈内（IV）、皮内、吸入、経皮、局所、経粘膜及び直腸投与である。ある実施形態において、本発明の抗体に関する投与経路はIV注入である。

【0177】

有用な製剤は、医薬分野で周知の方法によって調製することができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版（MacK Publishing Company、1990年）を参照のこと。非経口投与に適した製剤構成成分としては、注射用の水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたはその他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；EDTAなどのキレート剤；アセタート、シトラートまたはホスファートなどの緩衝剤；及び塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの浸透圧を調節するための薬剤が挙げられる。静脈内投与に関して、適した担体としては、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL TM（BASF、パーシッパニー、ニュージャージー州）またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。担体は、製造及び保管の条件下において安定でなければならず、微生物から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）並びに適したそれらの混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。

【0178】

医薬製剤は、滅菌したものであるのが好ましい。滅菌は、例えば、滅菌ろ過膜を通したろ過によって達成されてもよい。組成物が凍結乾燥される場合、ろ過滅菌は、凍結乾燥及び再構成に先立ってまたはそれらに続いて行われてもよい。

【0179】

図13及び14は、一部のiMabベースのCrossMabが、親Abよりも大きな効力及び幅を有することを実証している。別に指定されている場合を除いて、すべてのiMabベースの二重特異性抗体は、MV1変異体を使用して構築された。ウイルス感染力の80%を中和する抗体濃度であるIC80は、HIVに対する抗体の効力を評価するための一方法である。（抗体濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を単位としてグラフのy軸に示されている）IC80の数値が低くなる程、抗体が特定のHIV株または分離株を中和する力が強い

10

20

30

40

50

。ウイルス感染力の50%を中和する抗体濃度であるIC50は、HIVに対する抗体の効力を評価する別の方法である。（抗体濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を単位としてグラフのy軸に示されている）IC50の数値が低くなる程、抗体が特定のHIV株または分離株を中和する力が強い。

【0180】

抗体のさまざまなセットを、形状、クレード、指向性及び感染の段階によるHIVエンベロープの多様性を代表するHIV-1偽ウイルスの大きなパネル（118種の異なるHIVウイルス分離株）に対して試験した。抗ウイルス力の強さ及び幅を評価するためにIC80及びIC50を使用した。図13及び14の下側右パネルは、2つが一体の二重特異性CrossMab（10E8/iMab）が、親抗体iMab及び10E8と比較した場合に、ほぼすべてのHIVウイルス（それぞれのウイルスが点で示されている）をより強力に中和することを明らかに示している。他の抗体セット（145/iMab、117/iMab、128/iMab及び151/iMabを作製するために使用された）は、親構成要素と比較してHIV効力を増強する場合もあり、しない場合もある。

10

【0181】

図15に示されるとおり、抗体iMabは、細胞間中和アッセイにおいても比較的強力である。PGT145、3BNC117、10E8、PGT128及びPGT151は、セルフリースウイルス感染を中和する点で比較的強力であるが、細胞間伝播アッセイのウイルスを中和することにおいては劣っていた。iMabとともにPGT145、3BNC117、10E8、PGT128及びPGT151を含む二重特異性抗体を作製するとことは、細胞間伝播アッセイにおいてウイルスを中和する点で有効なこれらのキメラ抗体を作製することである。これらの比較試験において10E8/iMabが最も強い抗体であることがわかる。10E8/iMabは、インビトロにおける細胞間伝播を妨げることにいて最も有効であることもわかっている。

20

【0182】

図16に示されるとおり、10E8/iMabの改善された効力は統計学的に有意である。図3は、効力を改善するには抗体の共有結合、すなわち、CrossMab様式が必要であることを示している（2つの親抗体iMab及び10E8の共投与は、合わさって物理的に結合した二重特異性10E8/iMab抗体よりもMPIが低くなるため）。図10～14は、iMab由来のCrossMab抗体は、その親抗体よりも効力が改善されるさらなる証拠を示している。

30

【0183】

要約すると、（PGT145、3BNC117、PGT151、PGT128及び10E8と合わさった）iMabベースのCrossMabに関して、117/iMabは幅が改善されているが、効力は改善されておらず；145/iMab、151/iMab及び128/iMabは幅及び効力が改善されており；10E8/iMabは幅及び効力が著しく改善されていることがわかっている。エピトープの位置／接触しやすさ及び可能性のある中和のモデルに関して、10E8/iMabは吸着前及び吸着後に中和を示すようであり；145/iMab、151/iMab及び117/iMabは吸着前に中和を示すようであり；117/iMabは、立体的な制限の徴候及び一部のウイルスに対する効力の潜在的な低下を示す場合もある。10E8/iMabもHIV細胞間伝播に対して強力な活性を示す。

40

【0184】

図13及び14の上側パネル及び下側左パネルにも示されるとおり、Pro140ベースのCrossMabの活性は、IC80及びIC50に到達するのに必要とされる濃度が高いことによって示されるように、それらの親抗体及び対応するiMabベースのCrossMabよりも弱い場合がある。これらの4種のmAbがPro140と呼ばれる別の宿主細胞レセプター結合抗体を介して宿主細胞レセプターCCR5にアンカリングされても、（HIV分離株の大きなパネルに対するIC80によって判定されるとおり）それぞれの親抗体と比較して抗ウイルス力または幅を改善されていない。これらのパネルは、

50

これらの4種の抗体に関するPro140ベースのCrossMabが、対応するiMabベースのCrossMabよりも弱いことを示している（Pro140ベースのCrossMab対iMabベースのCrossMabのIC50及びIC80の比較）。

【0185】

図13及び14の下側右パネルに示されるとおり、第5のPro140ベースのCrossMabである10E8/P140は、その親抗体及び10E8/iMab CrossMabよりも強力である。これらのパネルは、HIV分離株の大きなパネルに対する親mAb Pro140（これらのパネルの最も右の列のデータポイント）、二重特異性CrossMab 10E8/P140（これらのパネルの右から2番目の列のデータポイント）及び親mAb 10E8（これらのパネルの真ん中の列のデータポイント）の効力（IC80またはIC50）の比較を示している。これらのパネルは、HIV分離株の大きなパネルに対する親mAb iMab（これらのパネルの最も左の列のデータポイント）、二重特異性CrossMab 10E8/iMab（これらのパネルの左から2番目の列のデータポイント）及び親mAb 10E8（これらのパネルの真ん中の列のデータポイント）の効力（IC80またはIC50）の比較も示している。これらのパネルの左から2番目及び右から2番目の列のデータポイントは、HIV分離株の大きなパネルに対する二重特異性CrossMab 10E8/iMab及び10E8/P140の効力（IC80またはIC50）の比較を示している。

【0186】

X4ウイルスはHIV-1の侵入に対するコレセプターとしてCXCR4を使用するため、Pro140は、X4 HIVウイルスに対して活性がないことは既知であり、Pro140はCCR5と結合する。10E8単独では、X4ウイルスに対する活性が非常に弱い。ただし、二重特異性CrossMab 10E8/Pro140は、今までに試験されたすべてのX4ウイルスを親抗体のいずれよりも良好に中和することができる。図4のパネルは、各種HIV株の阻害における10E8、Pro140及び10E8/P140二重特異性CrossMab抗体の有効性を示している。

【0187】

図5に示されるとおり、10E8/Pro140 CrossMabは、2つの親抗体の共投与よりも各種HIV株の強力な阻害剤であり、この特定の二重特異性抗体による単なる相加的でなく、相乗的な効力の増強を実証している。

【0188】

図6に示されるとおり、非膜結合型抗体（X19）と合わさった10E8のCrossMabは、膜結合型10E8/P140と比較した場合にわかれるとおり、効力は増強されない。したがって、10E8/P140 CrossMabの効力には、10E8を細胞膜にアンカリングすることが必要なようである。ただし、膜結合だけでは、これらのCrossMabの効力は増強されない。図7は、10E8をHER2にアンカリングしても、10E8をCCR5へアンカリングすることと比較した場合、効力が実質的に増強されないことを示している。特にウイルスレセプターに対する10E8のアンカリング（Pro140を介したCCR5またはiMabを介したCD4の場合）が抗ウイルス活性を増強する。

【0189】

Δ10E8は、10E8 mAbの突然変異体型であり、軽鎖FR3にアミノ酸欠失が1つある。図8A並びに図8BのパネルA及びBに示されるとおり、10E8と比較して、Δ10E8は、はるかに弱いエピトープ結合活性を有する。しかしながら、Δ10E8が細胞レセプターにアンカリングされると（CrossMab抗体としてΔ10E8及びiMabを組み合わせるにより。iMabは、特に細胞レセプターCD4と結合する）、図8BのパネルC及びDは、その阻害活性が改善されることを示している。これらのデータは、このHIV抗体の活性を向上させることにおける、特異的な細胞レセプターアンカリング、すなわち、ウイルスレセプターまたはウイルスコレセプターに対するアンカリングの寄与を示唆している。依然として、Δ10E8/P140 CrossMabは

Δ10E8を超えて抗ウイルス活性が改善されたが、依然として、10E8／P140 CrossMabほど強力でない。Δ10E8／P140 CrossMabは、X4ウイルスを中和することにおいてよりも、R5ウイルスを中和することにおいて比較的效果的である。

【0190】

4E10は、抗gp41 MPER mAbである10E8よりも強力でないことが知られている抗gp41 MPER mAbである。Δ10E8に関する結果と同様に、図20及び21は、4E10を（CrossMab抗体中のPro140を介して）コレセプターCCR5にアンカリングすることが、4E10の抗ウイルス活性を著しく増強することを示している。まとめると、これは、（CrossMab抗体二重特異性においてMPER AbをP140もしくはiMabと組み合わせることによる）多くの抗gp41 MPER AbのCCR5またはCD4のいずれかへのアンカリングにより、それぞれの抗gp41 MPER Abの効力及び幅を大幅に改善することができることを示唆している。

【0191】

親Abの効力、親和性並びに吸着前及び吸着後の中和能力などの複数のパラメーターが、HIVに対する特定の二重特異性CrossMabの活性の増強に寄与する。特に、10E8／Pro140 CrossMabは、エネルギー的、空間的及び時間的な制約を克服すること、侵入過程における一連の／相互依存的な段階を標的とすること、エピトープの位置／接近しやすさ、結合親和性、吸着前及び吸着後の中和並びに結合形状の観点から効果的な組み合わせということになる。図20に示されるように、4E10／Pro140は、Δ10E8／Pro140及び10E8／Pro140よりもMPERに対する結合親和性が高い。図9は、各種HIV株に対する10E8／Pro140、Δ10E8／Pro140及び4E10／Pro140並びにそれらの親抗体10E8、Δ10E8及び4E10の阻害効力を示している。図10及び13～17は、親抗体個々に及び親抗体を組み合わせ比べて比較した場合に、CrossMab抗体の効力がそれらよりも大きいさらなる証拠を示している。

【0192】

10E8／iMab及び10E8／Pro140 CrossMabの増強された抗ウイルス有効範囲が図10に示されており、これは、HIVに対するいくつかの抗体の効力及び幅を示している。x軸は特定の抗体の濃度を示し、y軸は特定の濃度で特定の抗体によって中和されたHIVウイルス分離株の大きなパネルのパーセントを示し、それぞれの線は評価したさまざまな抗体を示す。x軸に沿って最も左の線及びy軸の100％に近接するか、または到達することができる線は、HIVに対して極めて強力で、幅が広い抗体を示す。10E8／P140 CrossMab及び10E8／iMab CrossMabは、ウイルス有効範囲及び効力の両方に関して最も有効な抗体の中に入り、それらの親抗体よりも著しく有効である。

【0193】

図18及び19は、親抗体及び先に考察した抗体と比較したCrossMab 10E8／515H7抗体の効力を示す。CCR5（Pro140の標的）の密度は、CD4（イバリズムブの標的）の密度より小さいが、10E8／Pro140由来のCrossMab抗体の効力は、10E8／iMab由来のCrossMab抗体の効力よりも大きい。そのため、CrossMab抗体の効力は、標的とする細胞膜タンパク質の密度とは直接関連しないようである。

【0194】

図22に示されるように、サイズ排除クロマトグラフィーにおいて単一の鋭いピークがないことは、10E8抗体及び10E8由来のCrossMab抗体に対して複数の分子種があることを示すある種の不安定性を表わしている。表1は、10E8の不安定性を解決するために使用された各種プロセス及び配合物の変更を列挙している。しかしながら、SECすなわちサイズ排除クロマトグラフィーの列の「X」によって示されるとおり、変

更は単一の鋭いピークもたらずることにおいて不成功に終わった。

【表 1】

表 1：10E8 の不安定性を解決するプロセス及び配合物選別

条件	SEC	目的
EDTA*	X	金属イオンの封鎖、↓酵素活性
酢酸*	X	↓pH、プロトン化型の遊離チオールを安定させる、↓還元活性
Lリジン*	X	還元構成成分に対する競合的阻害剤
CuSO4*	X	還元構成成分を酸化型に維持、酵素阻害剤
3日の採取	X	細胞死を低減、↓酵素活性
SECランニングバッファー条件	X	分析条件の変更
His 製剤バッファー	X	分析条件の変更

10

【0195】

図 23 に示されるように、10E8 重鎖を 4E10 の軽鎖と対にすることにより、不安定性の問題が解決し、効き目は弱くなるが機能的抗体を生成する。この結果は、10E8 の不安定性が軽鎖によるものであることを示す。図 24 の真ん中及び下側パネルに示される、C 末端セリンの除去、ラムダー可変領域及びカップー定常領域キメラの操作、10E8 重鎖と軽鎖の間の追加のジスルフィド結合の操作または 10E8 でない抗体のカップー軽鎖領域の 10E8 軽鎖への遺伝学的接合などの 10E8 軽鎖のさまざまな改変が、10E8 の不安定性を完全に解決する訳ではない。図 25 及び 26 に示されるとおり、不安定性は、10E8 の相補性決定領域（「CDR」）とフレームワーク領域（「FW」）との組み合わせによる可能性が高い。10E8-HC/4E10-LC を使用して、各 10E8 軽鎖 CDR を、図 25 に示されるように 4E10 LC に個別または同時に接合した。10E8 LC CDR 2 及び CDR 3 の付加は十分に許容されるが、10E8 LC CDR 1 の付加は単一のピークを乱す。すべての 10E8 CDR は 4E10 に接合されると、ピークの幅が広い。10E8 CDR またはフレームワークをその生殖系列軽鎖に接合すると図 26 に示されるように単一のピークが得られるが、MPER 結合及び HIV 中和における有効性は低下する。表 2 は試験した 10E8 軽鎖変異体及びその効果の概要を示す。

20

30

【表 2】

表 2：形成された 10E8 LC 変異体

改変	発現	AFER 結合	SEC	中和
HC → ΔS	✓	✓	X	✓
HC → κLC	✓	✓	X	✓
LC CDR 接合 (κLC Ab1)	✓	↓	?	
LC CDR 接合 (κLC Ab2)	✓	↓	?	
H-L S-S 結合	X		X	
10E8-H/4E10-L	✓	↓	✓	↓
10E8-H/4E10-L CDR1 (10E8)	X		X	
10E8-H/4E10-L CDR2 (10E8)	✓	↓	✓	↓
10E8-H/4E10-L CDR3 (10E8)	✓	↓	✓	↓
10E8-H/4E10-L CDR123 (10E8)	✓	↓	?	↓

10

20

【0196】

10E8 抗体の変異体 H6L10 は、有効で、非自己反応性であり、図 27 に示されるようにサイズ排除クロマトグラフィーにより安定であることがわかった。H6L10/P140 とその親抗体は、図 28 に示されるようにマウスにおいて類似した薬物動態プロフィールを有することがわかった。しかしながら、図 29 に示されるように、二重特異性抗体として P140 と組み合わせられた 10E8 の H6L10 変異体 (10E8_{v1.0} と称される) は、HIV 株の大きなパネルに対して試験された場合、10E8/P140 よりも実質的に効き目が弱い。二重特異性抗体として iMab と組み合わせられた 10E8 の H6L10 変異体 (10E8_{v1.0} と称される) は、HIV 株の大きなパネルに対して試験された場合、10E8/iMab と比較して同じ相対量の効力を保持するが、10E8_{v1.0}/iMab は、サイズ排除クロマトグラフィーによって確認され、表 3 で X によって示されるとおり 10E8/iMab と同じ不安定性がある。ある実施形態において、H6L10 変異体は S74W 変異をさらに含んでもよい。

30

【0197】

下記の表 3 は、例示的な変異体、その活性、サイズ排除クロマトグラフィーの結果及び薬物動態 (「PK」) の結果を示す。

【表 3】

表 3：安定でありながら、抗HIV活性を保持している例となる変異体

コンストラクト	H-鎖	L-鎖	活性	SEC	PK
10E8/P140			+++++	X	X
10E8 _{V1.0} /P140			++	✓	✓
10E8 _{V1.1} /P140			+++++	✓	✓
10E8 _{V2.0} /P140			+++	X	データなし
10E8 _{V2.0} /P140			+++++	✓	X
10E8/iMab			+++	X	X
10E8 _{V1.0} /iMab			+++	X	X
10E8 _{V1.1} /iMab			+++	X	X
10E8 _{V2.0} /iMab			+++++	✓	✓
10E8 _{V3.0} /iMab			++++	✓	X

10

【0198】

上記のとおり、10E8_{V1.0}は、H6L10として既知の10E8の体細胞変異体である。mAbとしてH6L10はSECによる単一のピークを有するが、10E8と比較して活性が低下している。H6L10/Pro140 CrossMabは、単一のSECピーク及び良好なマウスPKを有するが、抗HIV活性が低下している。H6L10/iMab CrossMabは、2つのSECピーク及び不良なマウスPKを有するが、HIVに対する活性は10E8/iMabとだいたい同じである。10E8_{V1.1}は、H6L10に一点変異を含む。CrossMab二重特異性としてPro140と対にされると、このコンストラクトは、単一のSECピーク及び良好なマウスPKを有する。そのHIVに対する活性は、10E8_{V1.0}/Pro140と比較した場合、改善されるが10E8/Pro140の活性よりも依然としてわずかに低い。CrossMab二重特異性としてiMabと対にされると、このコンストラクトは2つのSECピーク及び不良なマウスPKを有し、HIVに対する活性は、10E8/iMab及び10E8_{V1.0}/iMabとやはりだいたい同じである。10E8_{V2.0}は、FW1、CDR1及びFW2の一部が10E8_{V1.0}由来であり、FW2の残りの部分、CDR2、FW3、CDR3及びFW4が10E8由来である10E8のキメラ抗体変異体である。CrossMab二重特異性としてPro140と対にされると、このコンストラクトは、2つのSECピークを有し、HIVに対する活性が10E8/Pro140と比較して低下している。CrossMab二重特異性としてiMabと対にされると、このコンストラクトは単一のSECピーク及び良好なPKを有し、HIVに対する活性が10E8/iMabを超えて改善されている。10E8_{V3.0}は、H11L1として既知の10E8の体細胞変異体である。H11L1/Pro140 CrossMabは、単一のSECピーク及びあらゆる他の10E8/Pro140コンストラクトよりも優れた抗HIV活性を有する（特定された元のものを含む）が、自己反応性のためにマウスPKが不良である。H11L1/iMab CrossMabは、単一のSECピーク並びに特定された元の10E8/iMabよりも優れた抗HIV活性及び10E8_{V2.0}/iMabに関して観察された活性とだいたい同等の活性を有するが、自己反応性によりマウスPKが不良である。

20

30

40

【0199】

特定のCrossMab二重特異性の状況において単一のSECピークを生じた10E8の変異体は、Pro140またはiMabと対にされると異なっていた。これらのCrossMab二重特異性抗体の10E8のアームの安定性は状況依存的であり、どの抗体

50

と対にされたかにより変化するようである。このように、Pro140と対にされるとSECによって安定であり、良好なマウスPK及び良好な抗HIV活性を有する1つの変異体(10E8_{v1.1})が特定された。SECによって安定であり、良好なマウスPK及びもともと特定された10E8/iMabよりも優れた抗HIV活性を有する別の変異体(10E8_{v2.0})も特定された。

【0200】

下記表4は、試験した変異体の自己反応性を示し、表中、「ANA」は抗核活性を指し、「ACA」は抗カルジオリピン活性を指す。

【表4】

表4：インビトロにおける自己反応性評価

抗体 (50µg/ml)	ANA	ACA	Hep-2 染色スコア
陰性対照	—	—	
低陽性対照	+	+	
高陽性対照	++++	++++	
iMab	—	—	.
Pro140	—	—	.
10E8 _{v1.0}	—	—	0
10E8 _{v1.1}	—	—	.
10E8 _{v2.0}	—	—	.
10E8 _{v3.0}	-/+	+ / ++	0.5
10E8 _{v1.0} /P140	—	—	.
10E8 _{v2.0} /iMab	—	—	.
10E8 _{v1.1} /P140	—	—	.
10E8 _{v3.0} /iMab	—	—	.
10E8 _{v3.0} /P140	—	-/+	.

【0201】

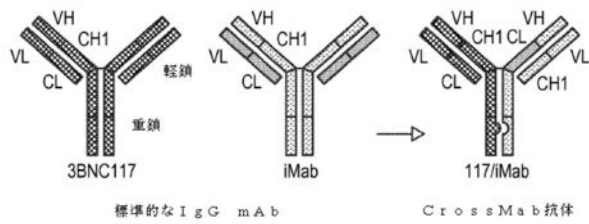
図30は、10E8及びいくつかの10E8変異体とiMabまたはP140に由来するCrossMab抗体のマウスモデルにおける薬物動態を示している。図31及び32に示されるとおり、10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMabは、抗HIV活性及び安定性が改善され、PBS中において4℃で保管された場合の安定性が良好である。図33は、10E8_{v2.0}/iMab(N297A)のネイティブ質量分析を示している。図34は、HIVクレードCパネルに対する10E8_{v1.1}/P140及び10E8_{v2.0}/iMabの活性を比較し、それらのIC50及びIC80の効力を比較している。図35及び36は、HIVに対する10E8_{v1.1}/P140、10E8_{v2.0}/iMab及び各種モノクローナル抗体の効力を比較している。

【0202】

本明細書中で利用される用語及び表現は、限定でなく説明の用語及び表現として使用され、そのような用語及び表現の使用において示され、記載される特徴のあらゆる等価物またはその一部を除外する意図はない。記載した本発明の特定の実施形態に加えて、本明細書中で開示される概念を組み込む他の実施形態を、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく使用することができることは当業者には明らかであろう。したがって、記載される実施形態は、あらゆる点で説明のために過ぎず、限定的でないと思なされるべきである。

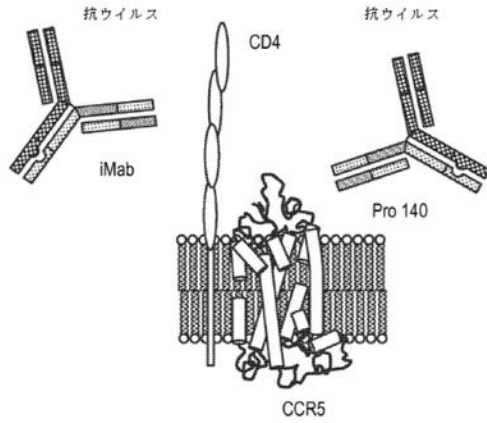
【図 1】

【図 1】



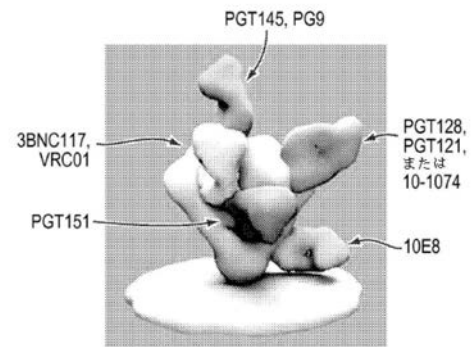
【図 2 A】

【図 2 A】



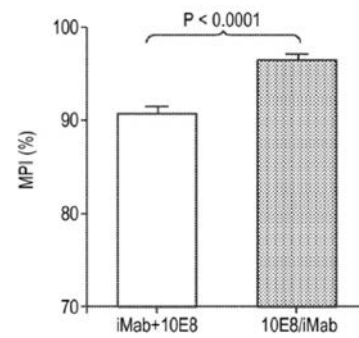
【図 2 B】

【図 2 B】



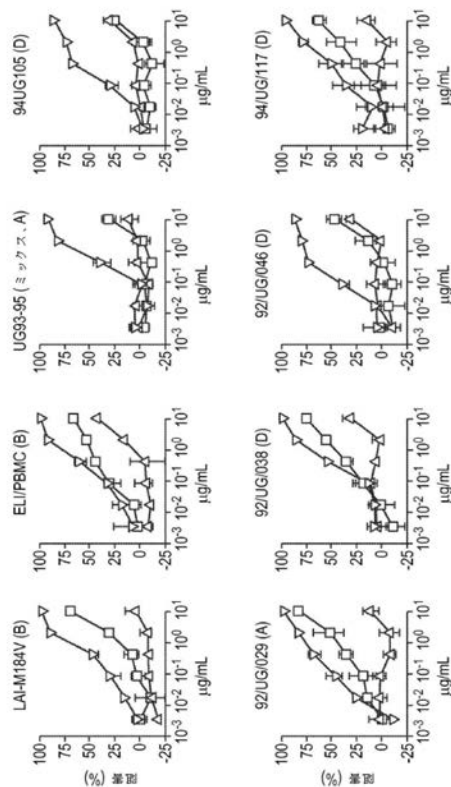
【図 3】

【図 3】



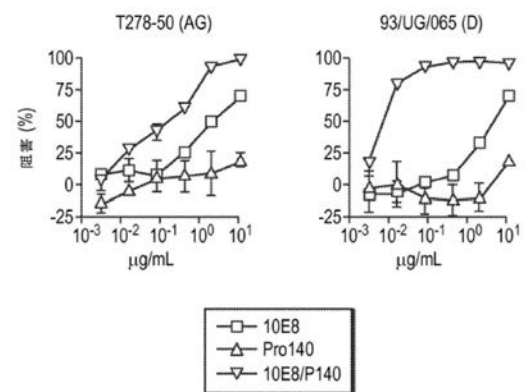
【図 4 - 1】

【図 4 - 1】



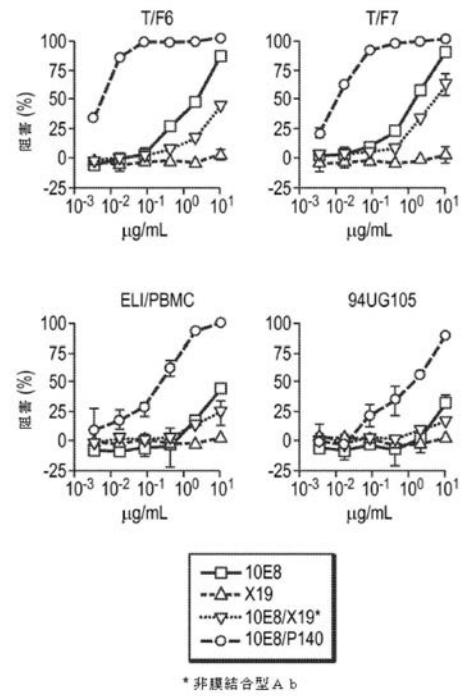
【図 4 - 2】

【図 4 - 1】



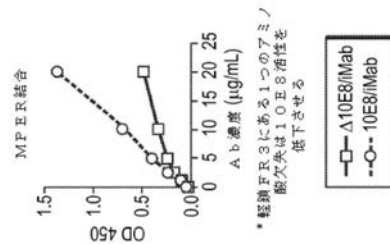
【図 6】

【圖 6】



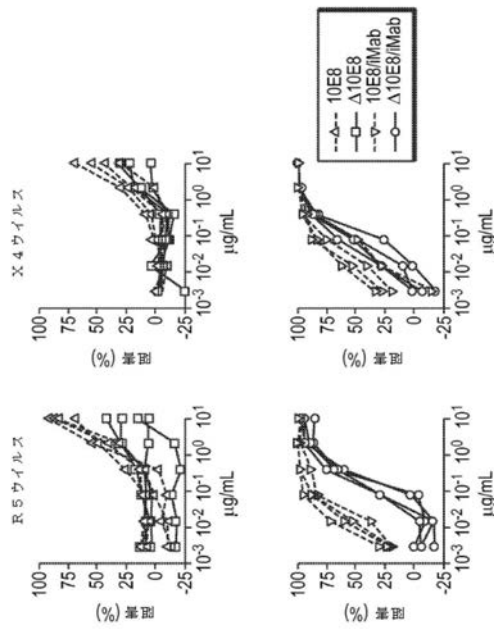
【图 8 A】

【图 8 A】



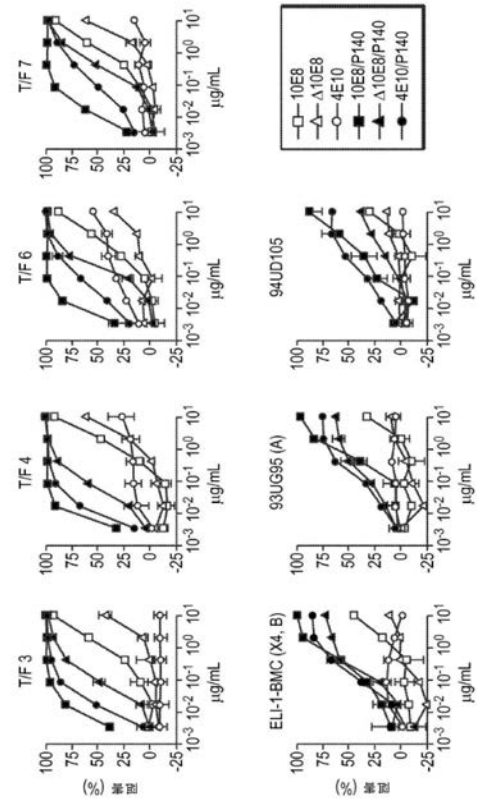
【図 8 B】

【図 8 B】



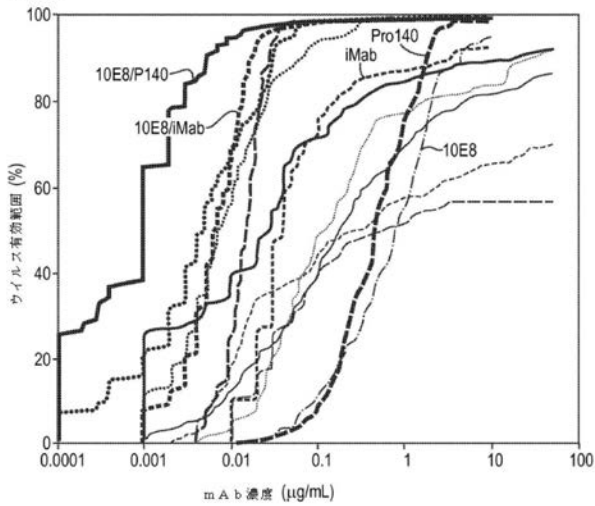
【図 9】

【図 9】



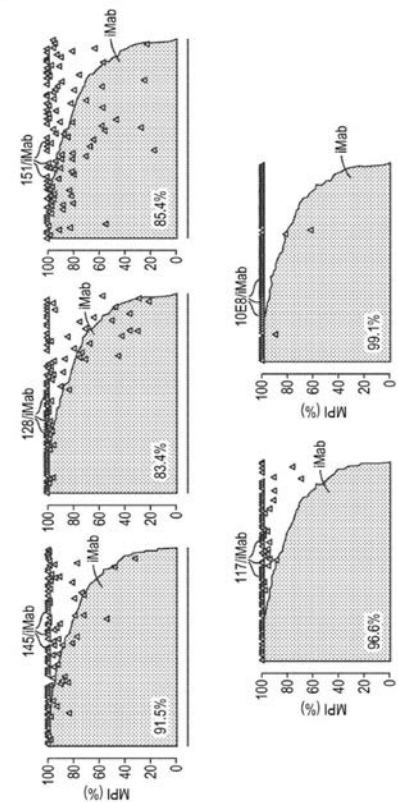
【図 10】

【図 10】



【図 11】

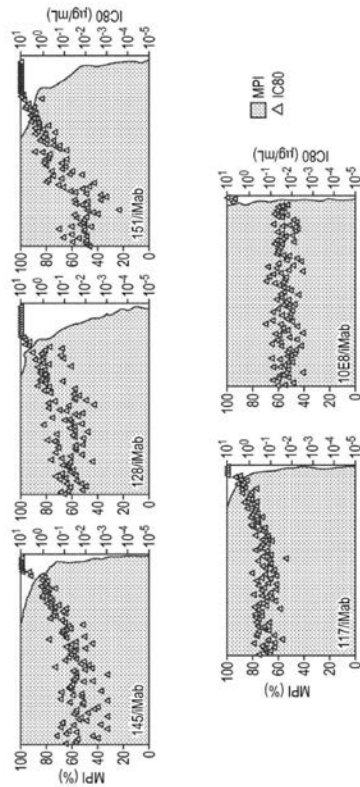
【図 11】



1 Ma b に関する MFI を図 11 に示す (T/F ウイルスの決定は、1 C B O 有価範囲)

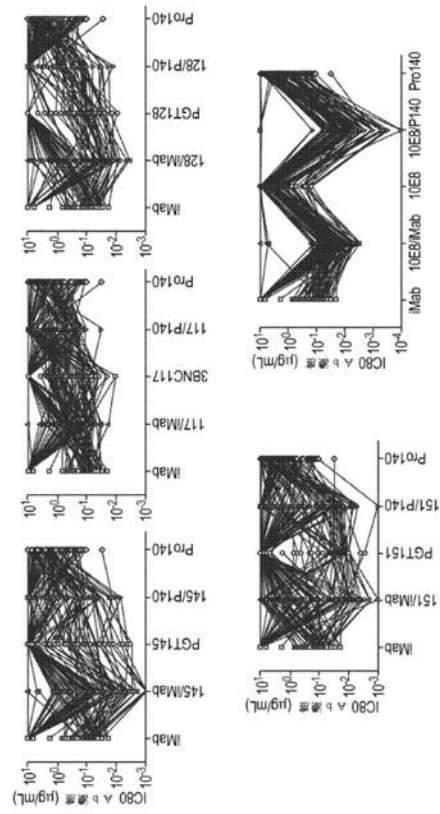
【図 1 2】

【図 1 2 図】



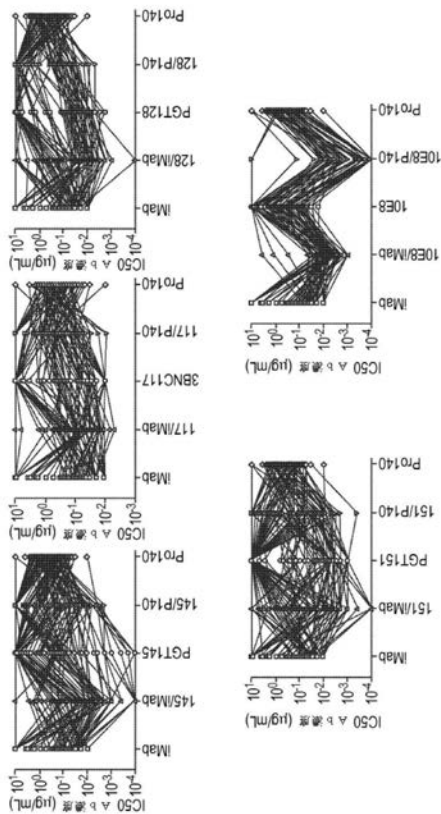
【図 1 3】

【図 1 3 図】



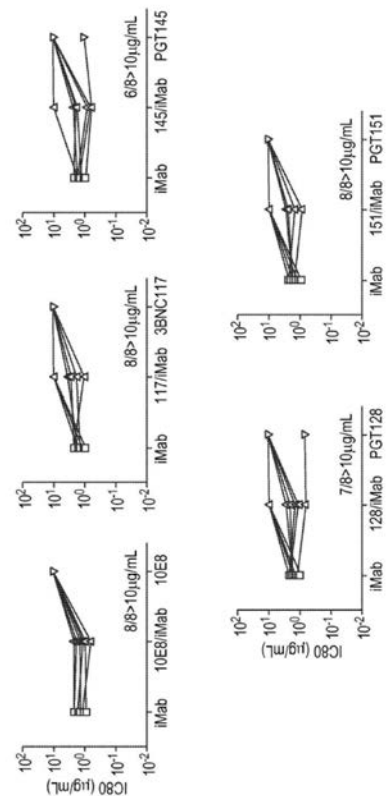
【図 1 4】

【図 1 4 図】



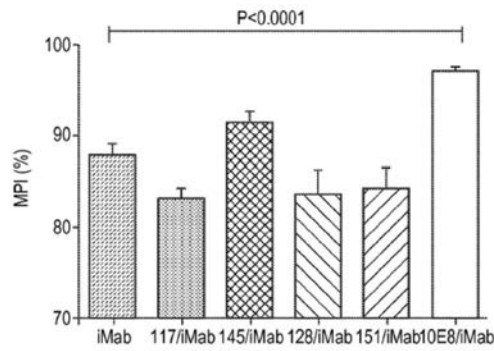
【図 1 5】

【図 1 5 図】



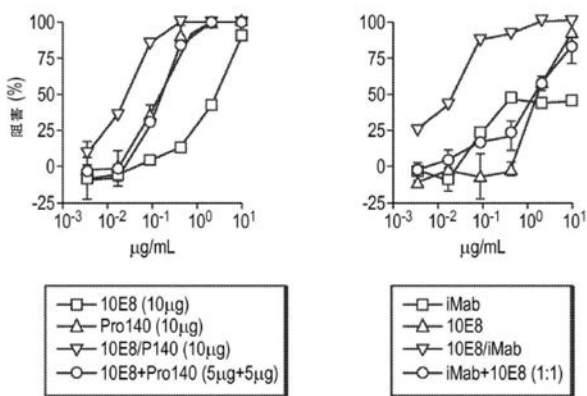
【図 16】

【図 16】



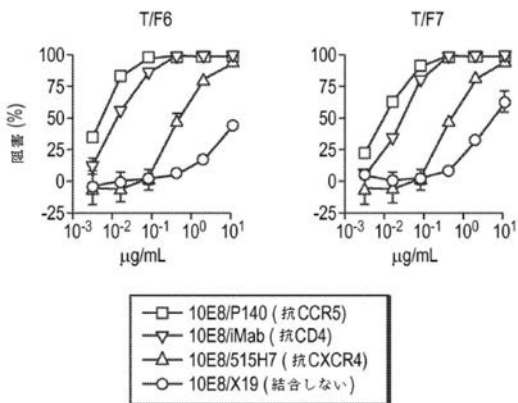
【図 17】

【図 17】



【図 19】

【図 19】

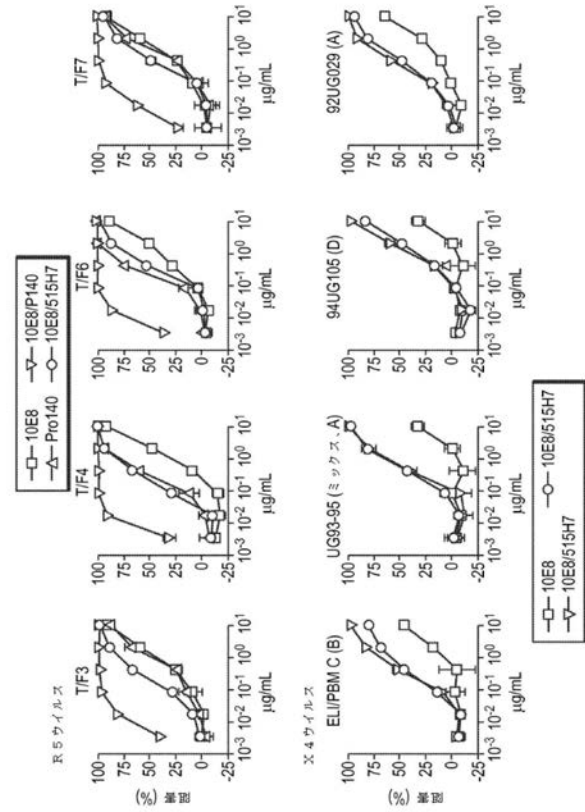


* AB 分子/細胞
(T2M-B1 細胞, DAKO 及び B-D アッセイ)

抗体	レセプター	密度*
iMab	CD4	416,245
Pro140	CCR5	280,238
515H7	CXCR4	120,405

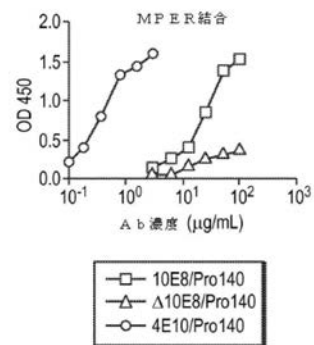
【図 18】

【図 18】



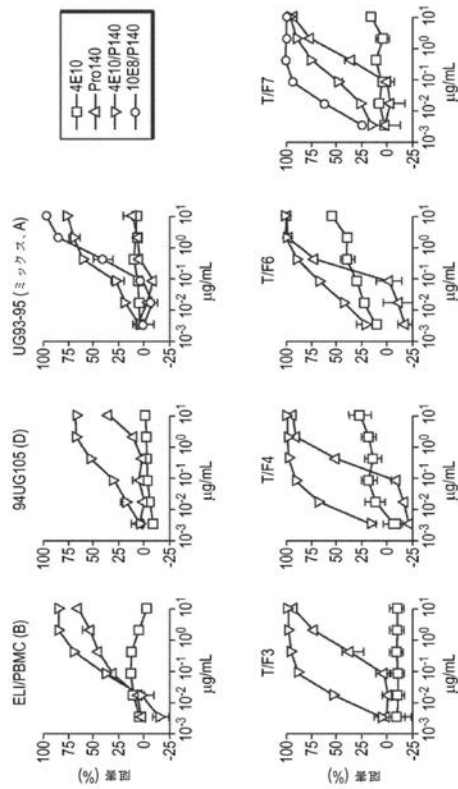
【図 20】

【図 20】



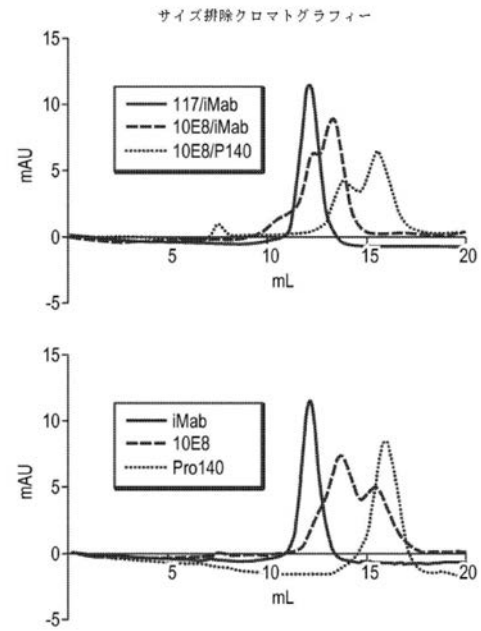
【図 2 1】

【図 2 1】



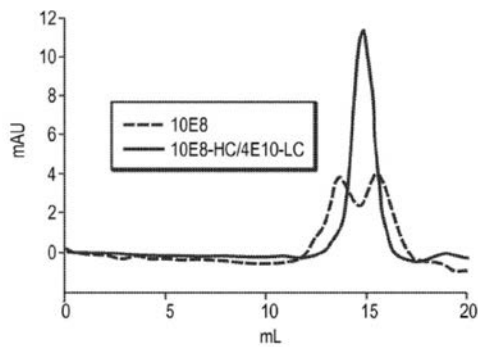
【図 2 2】

【図 2 2】



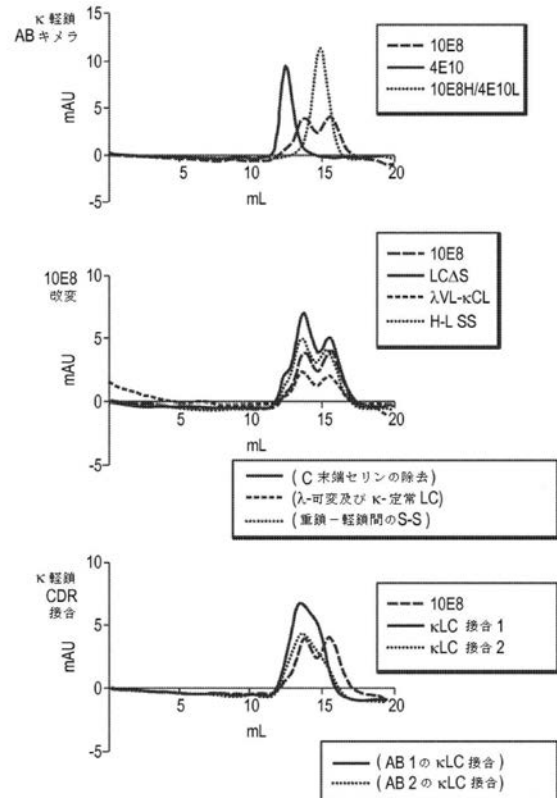
【図 2 3】

【図 2 3】



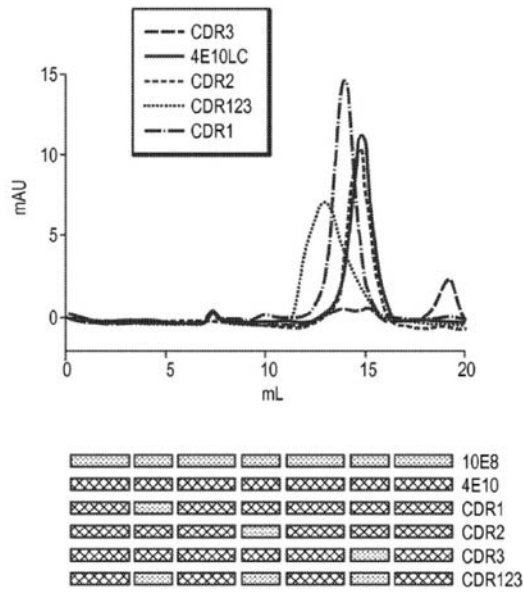
【図 2 4】

【図 2 4】



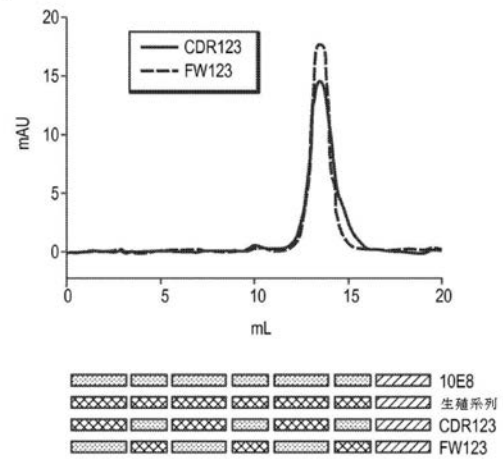
【図 25】

【図 25】



【図 26】

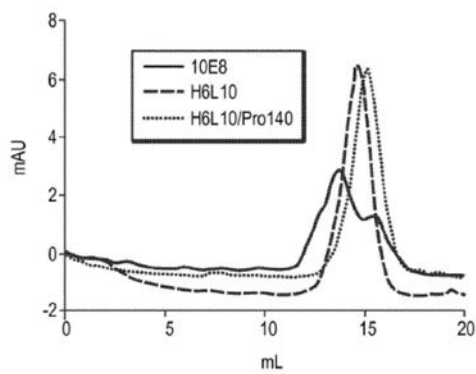
【図 26】



改変	発現	MPER結合	SEC	中和
10E8-H/生種系列-L CDR123 (10E8)	√	↓	√	↓
10E8-H/生種系列-L FW123 (10E8)	√	↓	√	↓

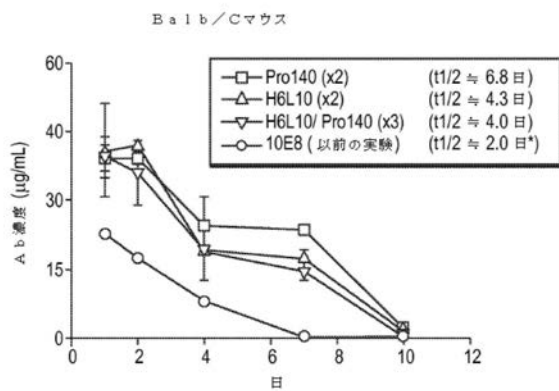
【図 27】

【図 27】



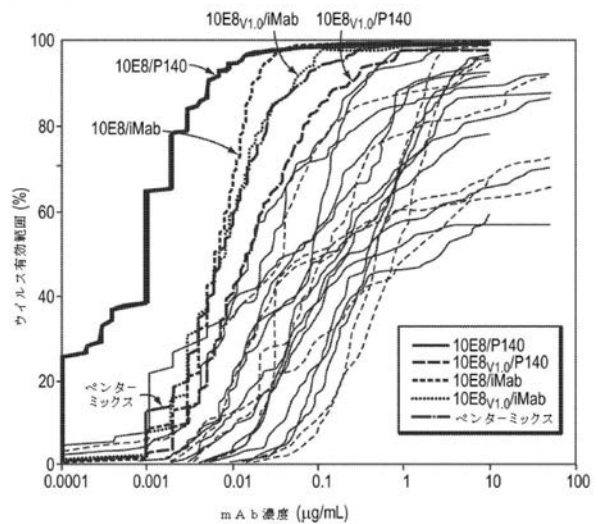
【図 28】

【図 28】



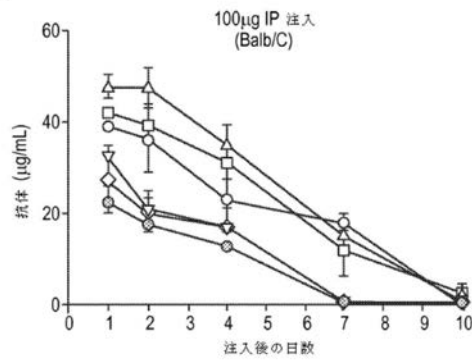
【図 29】

【図 29】



【図 30】

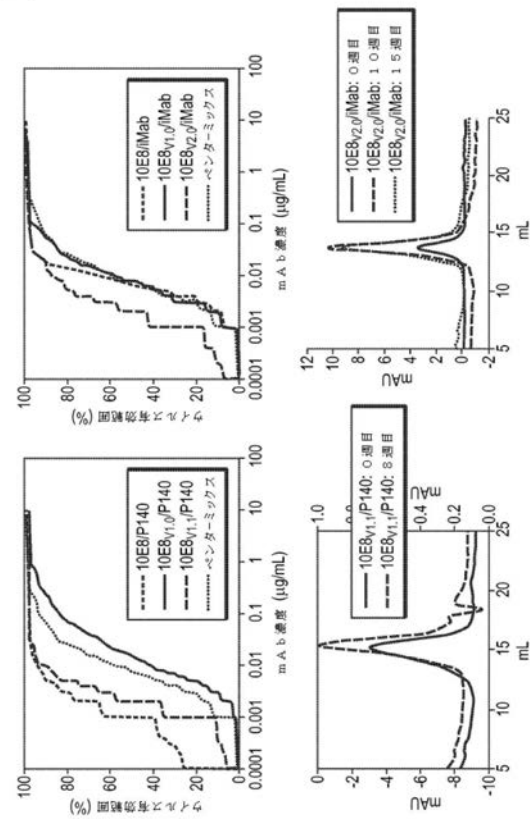
【図 30】



	SEC	自己反応性	PK
□ 10E8 _{v2.0} /Mab	√	√	√
△ 10E8 _{v1.1} /P140	√	√	√
○ 10E8 _{v1.0} /P140	√	√	√
◇ 10E8 _{v3.0} /Mab	√	X/√	X
▽ 10E8 _{v3.0} /P140	√	X/√	X
○ 10E8	X	√	X

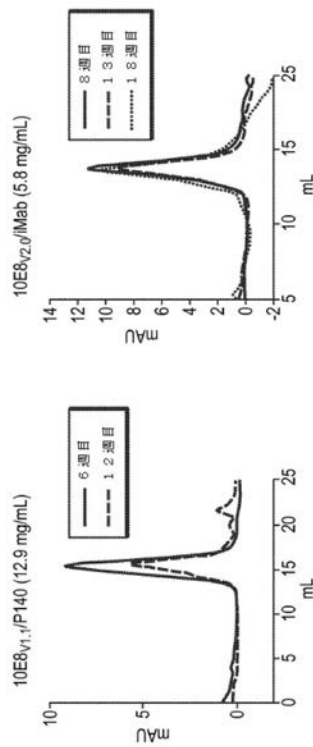
【図 31】

【図 31】



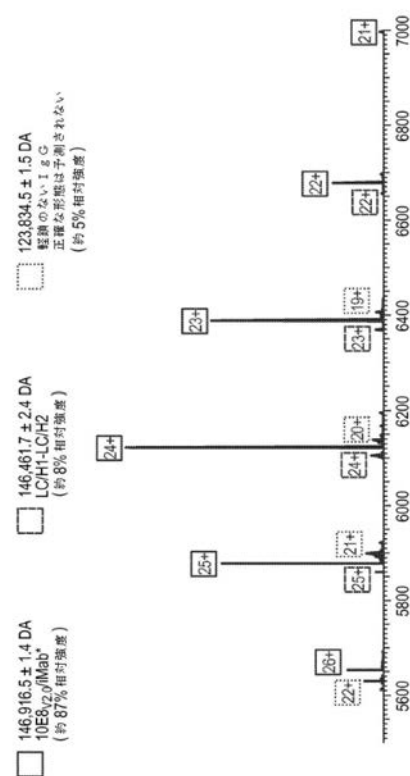
【図 32】

【図 32】



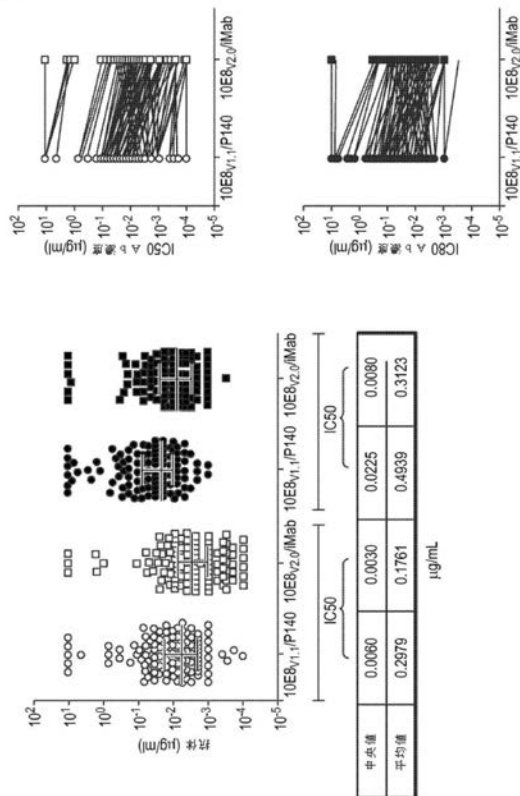
【図 33】

【図 33】



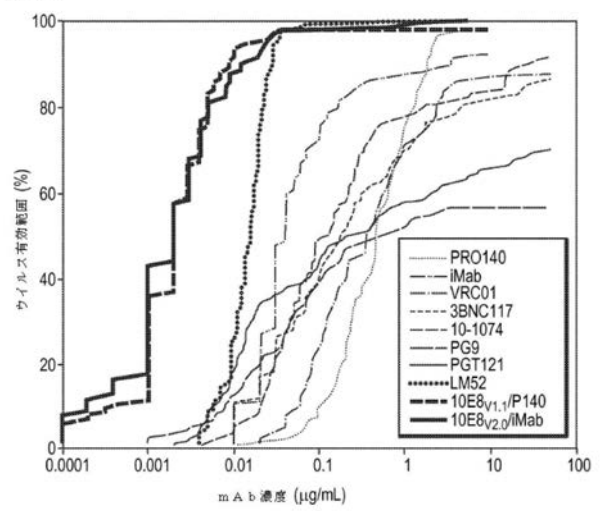
【図 3 4】

【図 3 4】



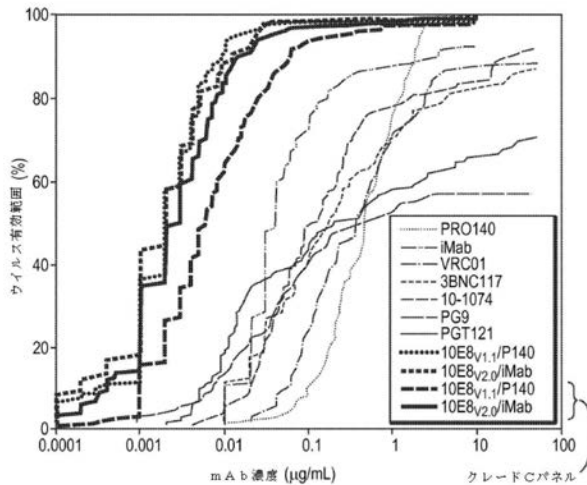
【図 3 5】

【図 3 5】



【図 3 6】

【図 3 6】



【手続補正書】

【提出日】平成28年8月2日(2016.8.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2017501986000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US14/68183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 31/18; A61K 39/42; C07K 16/46 (2015.01) CPC - C07K 16/1063, 2317/31 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) IPC(8): A61P 31/18; A61K 39/42; C07K 16/46 (2015.01) CPC: C07K 16/1063, 2317/31, 2317/35, 2317/56, 2317/64; USPC: 424/136.1, 133.1, 130.1; 530/387.3 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) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google; Google Scholar; PubMed; Dialog ProQuest; 'bispecific antibody,' 'fusion antibody,' 'neutralize, treat, prevent,' 'Human immunodeficiency Virus,' 'First antibody,' 'PGT145,' 'PG9,' 'PGT128,' 'PGT121,' '10-1074,' '3BNC117,' 'VRC01,' 'PGT151,' '4E10,' '10E8,' 'second antibody,' 'Pro 140,' 'ibalizumab,' '515H7'		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARKOWITZ, M. Setting the Stage: Long-acting agents for PrEP. Aaron Diamond AIDS Research Center Rockefeller University. 06 May 2013 [retrieved on 2015-03-18]. Retrieved from the Internet: <URL: http://www.adarc.org/files/May_6_2013_Presentations/Markowitz.pdf>; pages 1-36; pages 23, 31, 32.	1-15, 18-20
Y	WO 2012/065055 A2 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) May 18, 2012; paragraphs [0086], [0090], [0097]	16/1-16/15, 17/16/1-17/16/15
Y	US 8333971 B2 (GOLDENBERG DM et al.) December 18, 2012; column 5, lines 42-48; column 6, lines 30-33; Claim 16	16/1-16/15, 17/16/1-17/16/15
A	WO 2013/163427 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES) October 21, 2013; abstract	1-20
A	PACE, CS et al. Bispecific Antibodies Directed To CD4 Domain 2 And HIV Envelope Exhibit Exceptional Breadth And Picomolar Potency Against HIV-1. PNAS. 13 August 2013, Vol. 10, No. 33; pages 13540-13545. DOI: 10.1073/pnas.1304985110.	1-20
☐ 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 27 March 2015 (27.03.2015)		Date of mailing of the international search report 16 APR 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/68183

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.:
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:
3. ☒ Claims Nos.: 21
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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 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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ホー, デイビッド ディー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, アイリス レーン 6

(72)発明者 フアン, ヤオシン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 2 0 4, ブルックリン, 7 2 エヌディー ストリート
2 1 5 1

(72)発明者 ユー, ジアン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 4, ニュー プロビデンス, イーサン ドライブ 4 0, アpartment 1 エー

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01

4B065 AA97X BB19 BC12

4C085 AA14 AA15 AA16 CC23 EE01

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 CA40 DA76 EA29 FA74 GA21

GA26