

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5476310号
(P5476310)

(45) 発行日 平成26年4月23日(2014.4.23)

(24) 登録日 平成26年2月14日(2014.2.14)

(51) Int.Cl.

F 1

C 12 N 15/02	(2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A C
C 07 K 16/24	(2006.01)	C 07 K 16/24	
C 12 N 1/15	(2006.01)	C 12 N 1/15	
C 12 N 1/19	(2006.01)	C 12 N 1/19	
C 12 N 1/21	(2006.01)	C 12 N 1/21	

請求項の数 23 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-533123 (P2010-533123)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月12日 (2008.11.12)
 (65) 公表番号 特表2011-512120 (P2011-512120A)
 (43) 公表日 平成23年4月21日 (2011.4.21)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/012680
 (87) 國際公開番号 WO2009/064399
 (87) 國際公開日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 審査請求日 平成23年11月11日 (2011.11.11)
 (31) 優先権主張番号 PCT/JP2008/052471
 (32) 優先日 平成20年2月14日 (2008.2.14)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 503161763
 株式会社イーベック
 北海道札幌市中央区大通西5丁目8番地
 (73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトルーセ 173
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 h GM-CSF に結合するモノクローナル抗体および前記抗体を含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) VH-CDR1 含有配列、VH-CDR2 含有配列およびVH-CDR3 含有配列を含む重鎖であって、

(i) 前記VH-CDR1 含有配列がSYGMH (配列番号4) であり、
 (ii) 前記VH-CDR2 含有配列がLYHHGNRKFYADSVRG (配列番号5) であり、

(iii) 前記VH-CDR3 含有配列がESMGAINDN (配列番号6) である、前記重鎖、および、

(b) VL-CDR1 含有配列、VL-CDR2 含有配列およびVL-CDR3 含有配列を含む軽鎖であって、

(i) 前記VL-CDR1 含有配列がIGNNNNIGSHAVG (配列番号7) であり、

(ii) 前記VL-CDR2 含有配列がGRSPPS (配列番号8) であり、
 (iii) 前記VL-CDR3 含有配列がSTWDSSLSAVV (配列番号9) である、前記軽鎖、

を含む、単離された抗 h GM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

ヒトGM-CSF に400 pM 未満のKDで結合する、請求項1記載の抗体またはその抗原結合断片。

10

20

【請求項 3】

T F - 1 増殖アッセイにおいて E D 8 0 で測定すると、抗体またはその抗原結合断片の I C 5 0 値が 1 0 0 p M 未満である、h G M - C S F 活性を中和する、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

重鎖が、ガンマ 1 (1)、ガンマ 2 (2)、ガンマ 3 (3) およびガンマ 4 (4) からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

重鎖がガンマ 1 (1) である、請求項 4 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

軽鎖がラムダ軽鎖である、請求項 4 または 5 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

重鎖が配列番号 4 6 または配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

重鎖が配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する、請求項 7 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

軽鎖が配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有する請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

重鎖可変領域の配列が配列番号 348 または配列番号 361 であって、軽鎖可変領域の配列が配列番号 365 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

重鎖可変領域の配列が配列番号 361 である、請求項 10 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 12】

重鎖の配列が配列番号 46 または配列番号 51 であって、軽鎖の配列が配列番号 36 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 13】

重鎖の配列が配列番号 51 である、請求項 12 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合断片、および、

(b) 前記抗体またはその抗原結合断片を含有する 1 つまたは複数の容器、を含むキット。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードする単離された核酸。

【請求項 17】

D N A である、請求項 16 に記載の単離された核酸。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の D N A を含むベクター。

【請求項 19】

請求項 18 に記載のベクターを含む宿主細胞であって、前記ベクターが発現ベクターである、前記宿主細胞。

【請求項 20】

対象における h G M - C S F の過剰発現に関連した疾患または障害治療用の、請求項 1

10

20

30

40

50

～13に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

【請求項21】

抗体または抗原結合断片が用量当たり500mgを超えない量で対象に投与される、請求項20記載の医薬組成物。

【請求項22】

疾患または障害が慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関連する関節疾患、関節リウマチ、乾癬、骨髄性白血病ならびに多発性硬化症からなる群より選ばれる、請求項20または21記載の医薬組成物。

【請求項23】

hGM-CSFに結合する請求項1記載の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を产生する方法であって、前記抗体またはその抗原結合断片が少なくともVH-CDR1含有配列、VH-CDR2含有配列、VH-CDR3含有配列、VL-CDR1含有配列、VL-CDR2含有配列およびVL-CDR3含有配列を含み、

(i)少なくとも前記VH-CDR1含有配列、前記VH-CDR2含有配列、前記VH-CDR3含有配列、前記VL-CDR1含有配列、前記VL-CDR2含有配列および前記VL-CDR3含有配列をコードする少なくとも1種のDNA配列を含む宿主細胞を得ることであって、

(a)前記VH-CDR1含有配列がSYGMH(配列番号4)であり、

(b)前記VH-CDR2含有配列がLTYHHGNRKFYADSVRG(配列番号5)であり、

(c)前記VH-CDR3含有配列がESMGAINDN(配列番号6)であり、

(d)前記VL-CDR1含有配列がIGNNNNIGSHAVG(配列番号7)であり、

(e)前記VL-CDR2含有配列がGRSPPS(配列番号8)であり、

(f)前記VL-CDR3含有配列がSTWDSSLSAVV(配列番号9)であること、および

(ii)前記宿主細胞をDNAの発現および抗体またはその抗原結合断片の产生に適した条件下で培養すること、

を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(「hGM-CSF」とも称する)に結合し、hGM-CSF活性を中和するモノクローナル抗体、このようなモノクローナル抗体の1種または複数を含む組成物、およびこのようなモノクローナル抗体および組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)は、骨髄顆粒球およびマクロファージ前駆細胞の増殖を促進し、インビトロにおいて顆粒球およびマクロファージコロニーの形成を促進する体液性因子として同定された。

GM-CSFは現在、広い範囲の細胞型の刺激因子であることが知られている。GM-CSFは、顆粒球・マクロファージ系血液細胞の分化および増殖を誘導し、抗原提示細胞の機能を増強し、いくつかの種類の上皮細胞の機能を維持し、肺胞マクロファージの機能を誘導する(例えば、サーファクタント異化作用、殺菌機能およびFc受容体発現を増強する)。The Cytokine Handbook、4版、Thomson, A.ら(著)Academic Press, 2003。

GM-CSFは、1)喘息、アトピーおよび花粉症などのアレルギー疾患、2)移植片拒絶反応、および移植片対宿主病(GVHD)、ならびに3)関節リウマチなどの自己免

10

20

30

40

50

疫疾患を含む様々な疾患を引き起こすことが知られている。

例えば、ヒトGM-CSF (hGM-CSF) は、アレルギー対象の肺および関節リウマチ患者の関節で過剰発現し、hGM-CSF mRNAは、アレルギー対象の皮膚で過剰発現する。アトピー性皮膚炎における炎症誘導細胞である単球の生存は、GM-CSF 産生によって増強されることも報告された。Brattton, D. L. ら、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子は、慢性アトピー性皮膚炎において単球生存の増強に関与する。J. Clin. Invest., 95: 211~218, 1995。

さらに、GM-CSF は白血病細胞の増殖を刺激することが示された。したがって、GM-CSF は、白血病を引き起こす因子と考えられる。

ヒトGM-CSF によって引き起こされる疾患および症状を治療するための取り組みを行なうことが有用であろう。このような疾患および症状を治療するための1取り組みは、hGM-CSF に結合し、その生理活性を阻害することである。これは、例えば、親和性が高く、hGM-CSF に十分な中和活性を有するが、免疫学的反応を誘導しない抗 hGM-CSF モノクローナル抗体を投与することによって実施することができる。

【発明の概要】

【0003】

しかし、今までに報告されている hGM-CSF 阻害抗体は、hGM-CSF に対して十分な中和活性を有さない。さらに、現在利用可能な抗 hGM-CSF モノクローナル抗体は、レシピエントに望ましくない免疫応答を誘導する可能性が非常に高いと考えられる。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は一般的に、実験動物、例えば、マウス、ウサギおよびヤギから得られる。しかし、得られた抗体は、それらの産生に使用した動物の種類に特徴的な配列を有する。それらをヒトに投与すると、ヒトの免疫系が異物として抗体を認識し、その後、ヒト抗動物抗体応答（すなわち、抗体が自分自身に対する抗体を産生する）が生じ得る。

さらに、長期投与がこのような疾患の治療には必要であり、結果として、問題、例えば、投与された医薬品中の少量の不純物によって引き起こされ得る安全性の問題が生じ得る。現在利用可能なものよりも中和活性の高い抗体は、有効性、安全性および医療費の観点から、治療薬として価値があるだろう。

【0004】

本発明は、少なくとも部分的に、hGM-CSF に対する非常に高い中和活性によって特徴付けられる特定の抗ヒトGM-CSF モノクローナル抗体の発明者による開発に基づいている。驚くべきことに、これらの抗体の中和活性は、hGM-CSF に対する結合親和性に基づいて予測され得るものより大きい。これらの抗 hGM-CSF モノクローナル抗体の2種は、本明細書では EV1018 および EV1019 と称する。

一態様では、本発明は、hGM-CSF に結合し中和する抗 hGM-CSF 抗体およびその断片を提供する。

【0005】

一実施形態では、単離された抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が提供され、この抗体またはその抗原結合断片は hGM-CSF 内の ELYK (配列番号2) および TMMASHYKQH (配列番号3) を認識し、そのアミノ酸配列は配列番号1に記載の通りである。一実施形態では、この抗体は、

(a) コンセンサス V_H -CDR1 含有配列、コンセンサス V_H -CDR2 含有配列およびコンセンサス V_H -CDR3 含有配列を含む重鎖であって、

(i) 前記コンセンサス V_H -CDR1 含有配列が $F T F S X_1 X_2 M H$ (配列番号314) であり、式中、 X_1 が Y または H であり、 X_2 が G または A であり、

(ii) コンセンサス V_H -CDR2 含有配列が $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_6 K X_7 Y A D S V X_8 G$ (配列番号315) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 が L または V であり、 X_4 が T または I であり、 X_5 が Y または W であり、 X_6 が R または K であり、 X_7 が F または Y であり、 X_8 が R または K であり、

(iii) コンセンサス V_H -CDR3 含有配列が $E X_n X_9 G X_{10} X_n D X_n$ (配列番号316) であつて、

番号 316) であり、式中、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 が M または V であり、 X_{10} が A または G である重鎖、および

(b) コンセンサス V_L - CDR1 含有配列、コンセンサス V_L - CDR2 含有配列およびコンセンサス V_L - CDR3 含有配列を含む軽鎖であって、

(i) コンセンサス V_L - CDR1 含有配列が $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号 317) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} が H または Y であり、

(ii) コンセンサス V_L - CDR2 含有配列が $G X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号 318) であり、式中、 X_{12} が R または K であり、 X_{13} が A または P であり、

(iii) コンセンサス V_L - CDR3 含有配列が $S T W D S X_{14} L S A V X_{15}$ (配列番号 319) であり、式中、 X_{14} が R または S であり、 X_{15} が V または L である軽鎖を含み、この抗体またはその抗原結合断片は hGM-CSF に特異的に結合する。 10

【0006】

一実施形態では、本抗体は、

(a) V_H - CDR1、 V_H - CDR2 および V_H - CDR3 を含む重鎖であって、

(i) V_H - CDR1 が SYGMH (配列番号 10) および SHAMH (配列番号 33) から選択されるアミノ酸配列を有し、

(ii) V_H - CDR2 が LTYHHGNRKFYADSVRG (配列番号 5) および VIWHDGSKKYYADSVKG (配列番号 334) から選択されるアミノ酸配列を有し、 20

(iii) V_H - CDR3 が ESMGAIENDN (配列番号 6) および EWVGGBT CDS (配列番号 335) から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖、および

(b) V_L - CDR1、 V_L - CDR2 および V_L - CDR3 を含む軽鎖であって、

(i) V_L - CDR1 が IGN>NNNI GSHAVG (配列番号 7) および SGNS SNI GSYAVG (配列番号 330) から選択されるアミノ酸配列を有し、

(ii) V_L - CDR2 が GRSPPS (配列番号 8) および GKSPAS (配列番号 331) から選択されるアミノ酸配列を有し、

(iii) V_L - CDR3 が STWDSLSAVV (配列番号 9) および STWDSRLSAVL (配列番号 332) から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、この抗体またはその抗原結合断片が hGM-CSF に特異的に結合する。 30

例えば、前述した抗体またはその抗原結合断片は、ヒト GM-CSF に 400 pM 未満の K_D で、より好ましくは 160 pM 未満の K_D で結合する。

本明細書に記載の抗体または抗原結合断片は hGM-CSF 活性を中和し、したがって、本明細書に記載の TF-1 増殖アッセイにおいて ED₅₀ で測定すると、抗体またはその抗原結合断片の IC₅₀ 値は 100 pM 未満 (例えば、30 pM 未満、20 pM 未満) である。

【0007】

実施形態のいずれにおいても、本抗体またはその抗原結合断片は、ガンマ 1 (1)、ガンマ 2 (2)、ガンマ 3 (3) またはガンマ 4 (4) である重鎖を含むことができる。重鎖は、配列番号 10 ~ 33、38 ~ 80 および 160 ~ 183 および 222 ~ 245 から選択することができる。 40

実施形態のいずれにおいても、本抗体またはその抗原結合断片は、ラムダ軽鎖である軽鎖を含むことができる。いくつかの実施形態では、ラムダ軽鎖は、野生型配列と比較して、以下のアミノ酸置換、R100G および A153G の一方または両方を含有することができる。一実施形態では、軽鎖は、配列番号 34 ~ 37 および 202 ~ 221 から選択することができる。軽鎖は、ラムダ軽鎖またはカッパ軽鎖であることができる。いくつかの実施形態では、重鎖はガンマ 1 (1)、ガンマ 2 (2)、ガンマ 3 (3) またはガンマ 4 (4) であり、軽鎖はラムダ軽鎖である。実施形態のいずれにおいても、重鎖は、野生型配列と比較して、Q3E、T97A、T97V、N95D、N95E、N95K、N95Q、N93Q/N95T、K144R、L164A および L165A からなる群か 50

ら選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含有することができる。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、Q 3 E、T 9 7 A、T 9 7 V、N 9 5 D、N 9 5 E、N 9 5 K、N 9 5 Q、N 9 3 Q / N 9 5 T、K 1 4 4 R、L 1 6 4 AおよびL 1 6 5 Aからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する重鎖および以下のアミノ酸置換、R 1 0 0 GおよびA 1 5 3 Gの1方または両方を含有する軽鎖を含む。

【0008】

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 S Y G M H (配列番号4)またはS H A M H (配列番号333)を有するV_H-CDR1を含むことができる。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 L T Y H H G N R K F Y A D S V R G (配列番号5)またはV I W H D G S K K Y Y A D S V K G (配列番号334)を有するV_H-CDR2を含むことができる。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 E S M G A I N D N (配列番号6)またはE W V G G T C D S (配列番号335)を有するV_H-CDR3を含むことができる。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 I G N N N N I G S H A V G (配列番号7)またはS G N S S N I G S Y A V G (配列番号330)を有するV_L-CDR1を含むことができる。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 G R S P P S (配列番号8)またはG K S P A S (配列番号331)を有するV_L-CDR2を含むことができる。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 S T W D S S L S A V V (配列番号9)またはS T W D S R L S A V L (配列番号332)を有するV_L-CDR3を含むことができる。

いくつかの実施形態では、hGM-CSFに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、6個の異なるCDRを含み、その配列は配列番号4~9として記載する。

【0009】

いくつかの実施形態では、hGM-CSFに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、6個の異なるCDRを含み、その配列は配列番号330~335として記載する。

本明細書で挙げた実施形態のいずれにおいても、抗体は、ガンマ1(1)、ガンマ2(2)、ガンマ3(3)またはガンマ4(4)である重鎖およびカッパまたはラムダである軽鎖を含むことができる。

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体または抗原結合断片はさらに、配列番号324、325および326で示したものなどのシグナル配列を含むことができる。

【0010】

野生型ならびにその変種についての実施形態は、本発明に含まれる。いくつかの実施形態では、抗体またはその断片は配列番号10または配列番号11~33、38~80から選択されるその変種である重鎖を含み、配列番号34または配列番号35~37から選択されるその変種である軽鎖も含む。いくつかの実施形態では、重鎖は配列番号160または配列番号161~245から選択されるその変種であり、軽鎖は配列番号202または配列番号203~221から選択されるその変種である。

いくつかの実施形態では、本抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号152または配列番号153~158および159からなる群から選択されるその変種である重鎖可変領域、ならびに軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号184または配列番号185~200および201からなる群から選択されるその変種である軽鎖可変領域を含む。

一実施形態では、重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号152である。一実施形態では、軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号184である。一実施形態では、重鎖可変領域のアミノ酸配列は配列番号152であり、軽鎖可変領域のアミノ酸配列は配列番号184である。一実施形態では、抗体は、IgG₁(1)クラス(サブクラス)に属する。

【0011】

いくつかの一実施形態では、本抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域のアミノ

10

20

30

40

50

酸配列が配列番号 348 または配列番号 349～362 および 363 からなる群から選択されるその変種である重鎖可変領域、および軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 364 または配列番号 365 である軽鎖可変領域を含む。

一実施形態では、重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 348 である。一実施形態では、軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 364 である。一実施形態では、軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 365 である。一実施形態では、抗体は、IgG₁() クラス(サブクラス)に属する。

一実施形態では、本明細書で開示したように、hGM-CSF (hGM-CSF) に結合し、hGM-CSF の生理活性を中和することができる抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 4 から 9 および配列番号 330 から 335 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸配列によって表された相補性決定領域 (CDR) を有することが特徴である。いくつかの実施形態では、CDRにおいて 1 つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加され得る。本明細書に記載の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、TF-1 細胞が hGM-CSF によって増殖を誘導されるとき、抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が約 14 pM の濃度で TF-1 細胞の増殖を約 50% 阻害することを特徴としてもよい。いくつかの実施形態では、抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、末梢血樹状細胞の増殖を阻害する。

一実施形態では、本明細書に記載の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、hGM-CSF に 4×10^{-10} M 以下の K_D 値で高い親和性を有する。

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、IgG₁() クラス(サブクラス)に属する。いくつかの実施形態では、本発明の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。

本発明はさらに、核酸および同核酸を含むベクターを含む。一実施形態では、本発明は、本明細書で開示した抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードする単離された核酸である。一実施形態では、この核酸は DNA である。一実施形態では、本発明は、本明細書で開示した抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードする DNA を含むベクターである。

本発明はさらに、本発明の DNA ベクターを含む発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。

【0013】

本発明はまた、(a) 本発明の抗体またはその抗原結合断片、および (b) 抗体またはその抗原結合断片を含有する 1 つまたは複数の容器を含むキットを企図する。

一実施形態における本発明は、医療で使用するための、本発明による抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

本発明は、hGM-CSF に結合し中和する抗 hGM-CSF 抗体またはその断片を含む組成物を提供する。このような組成物は、抗 hGM-CSF 抗体および / またはその断片(またはその組合せ)ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物(例えば、医薬品)であってもよい。前記の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が含まれる。

【0014】

他の実施形態では、組成物は、それぞれが本明細書で提供したような複数の種類の抗 GM-CSF 抗体、断片またはその組合せを含む。例えば、組成物はさらに、hGM-CSF に結合する第 2 の単離された抗体またはその抗原結合断片を含んでいてもよく、したがって、組成物は、それぞれ hGM-CSF に結合する複数の種類 / 型(複数の)抗体、それらの抗原結合断片、またはその組合せを含む。いくつかの実施形態では、hGM-CSF に結合する複数の抗体の少なくとも 1 種、それらの抗原結合断片またはその組合せが、配列番号 10～80、152～245、320～323 および 348～365 からなる群

10

20

30

40

50

から選択されるポリペプチドである。

本発明はまた、本明細書の実施形態のいずれか1つに記載の抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合部分および薬学的に許容される担体を含む、hGM-CSFによって引き起こされる疾患の治療に使用するために適した医薬組成物を対象とする。hGM-CSFの過剰産生によって引き起こされる疾患の例には、(a)喘息、アトピーおよび花粉症(アレルギー性鼻炎、季節性鼻アレルギー)などのアレルギー疾患、(b)移植片拒絶反応、移植片対宿主病(GVHD)、ならびに(c)関節リウマチなどの自己免疫疾患が含まれる。

このような組成物または動物用医薬組成物は、同じ特定の抗原に特異的である複数の種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分および薬学的に許容される担体を含んでいてもよい。

【0015】

いくつかの実施形態では、複数の種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が2種類以上の抗体またはその抗原結合部分を含むことを特徴とする医薬組成物または動物用医薬組成物は、以下の(a)および(b):

(a)配列番号4から9、配列番号330から335、配列番号336から341または配列番号342から347のアミノ酸配列によって表されるCDRを有し、hGM-CSFに特異的な抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、

(b)1つまたは複数のアミノ酸が、置換、欠失、挿入または付加されているアミノ酸配列を有し、hGM-CSFに特異的である(a)の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分から選択されてもよい。

このような医薬組成物または動物用医薬組成物は、TF-1細胞がhGM-CSFによって増殖を誘導されるとき、それぞれ約55pMの濃度でTF-1細胞の増殖を80%以上阻害することができる。

【0016】

本発明の態様はまた、本明細書に包含したような組成物のいずれか1種および1つまたは複数の容器を含むキットを企図する。いくつかの実施形態では、このキットはさらに、指示書を含む。いくつかの実施形態では、このキットはさらに、ラベル、指示書またはラベルおよび指示書の両方を含む。

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合部分あるいはこのような抗体または断片を含む組成物の使用も提供する。本明細書に記載の任意の抗hGM-CSF抗体またはその抗原結合断片または組成物は、対象におけるhGM-CSFの過剰発現に関連した疾患または障害を治療するための医薬品を製造または調製するために使用することができ、この抗体またはその抗原結合断片はhGM-CSFに結合し、hGM-CSF活性を中和することができる。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関連する関節疾患、乾癬、骨髄性白血病、多発性硬化症からなる群から選択される。

記載した使用のために、抗体または抗原結合断片は、最大許容用量を超えない用量で対象に投与し、最大許容用量は用量当たり約500mgである。

【0017】

本発明の一態様は、対象におけるhGM-CSFの過剰発現に関連した疾患または障害を治療するための、前記の実施形態のいずれか1項に記載した抗体またはその抗原結合断片または組成物の使用を含み、この抗体またはその抗原結合断片はhGM-CSFに結合し、hGM-CSF活性を中和することができる。例えば、疾患または障害は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関連する関節疾患、乾癬、骨髄性白血病または多発性硬化症であってもよい。このような使用には、抗体またはその抗原結合断片または本発明で記載したのと同じものを含む組成物を、最大許容用量を超えない用量で対象に投与することを含み、最大許容用量は用量当たり約500mgである。

10

20

30

40

50

本発明はまた、抗 h GM - CSF 抗体またはその断片を使用して、h GM - CSF の異常発現に関連した疾患または症状を有する対象を治療するための方法を提供する。この方法は、h GM - CSF の異常発現（例えば、過剰発現）に関連した疾患または症状の発症の危険性があると診断された対象に、インビボにおいて h GM - CSF 活性を中和する抗 h GM - CSF 抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を、対象において少なくとも 1 種の治療効果を得るために有効な量で投与することを含む。

本発明はまた、同一の特定の抗原に特異的である複数の種類の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を同時に投与することを特徴とする、抗 h GM - CSF 抗体媒介性の h GM - CSF 中和活性を増強するための方法を含む。いくつかの実施形態では、2 種類以上の抗体またはその抗原結合部分は、以下の (a) および (b) :

(a) 配列番号 4 から 9、配列番号 330 から 335、配列番号 336 から 341 または配列番号 342 から 347 のアミノ酸配列によって表される CDR を有し、h GM - CSF に特異的な抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および

(b) 1 つまたは複数のアミノ酸が、置換、欠失、挿入または付加されているアミノ酸配列を有し、h GM - CSF に特異的である (a) の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分

から選択される。

【0018】

態様は、2 種類上の抗体またはその抗原結合部分が、TF - 1 細胞が h GM - CSF によって増殖を誘導されるとき、それぞれ約 55 pM の濃度で TF - 1 細胞の増殖を 80 % 以上阻害することを特徴とする、活性の増強方法を包含する。

本発明はまた、本明細書に記載の抗体および抗原結合断片によって認識される h GM - CSF のエピトープを提供する。ポリペプチド中の h GM - CSF のエピトープは、配列番号 2 および 3 で記載され、このエピトープは本発明の開示に記載の抗体またはその抗原結合断片によって認識され、このポリペプチド配列は h GM - CSF (配列番号 1 をベースにする) の不連続部分を表す。このエピトープは、ヒト GM - CSF の不連続な部分であり、ヒト GM - CSF (配列番号 1) のアミノ酸残基 77 ~ 80 の全部または一部およびヒト GM - CSF (配列番号 1) のアミノ酸残基 95 ~ 104 を含み、配列番号 4 ~ 9 または配列番号 330 ~ 335 で記載された 6 個の異なる CDR を含む抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片によって認識される。

本発明はまた、本発明のエピトープの使用を提供する。本発明はまた、本明細書で提供した抗体およびその抗原結合断片によって認識された、本明細書に記載のエピトープに特異的に結合する分子をスクリーニングし、かつ / または同定する方法を含む。いくつかの実施形態は、(i) エピトープを含むプローブを使用して生物学的試料またはペプチドライブライアリーライブをスクリーニングすること、(ii) このプローブに特異的に結合する分子を単離すること、および (iii) この分子を同定することを含む、本明細書に記載のエピトープに結合する分子の同定方法に関する。エピトープに結合する分子は、例えば、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片であってもよい。いくつかの実施形態は、検出可能なマーカーをさらに含むプローブを企図する。いくつかの実施形態では、この方法には、固定化されたプローブも組み込まれる。

【0019】

抗 h GM - CSF 抗体およびその抗原結合断片を產生する方法またはプロセスも提供する。本発明には、h GM - CSF に結合する抗 h GM - CSF モノクローナル抗体およびそれら抗原結合断片を宿主細胞内で產生する方法であって、前記抗体またはその抗原結合断片が少なくともコンセンサス V_H - CDR 1 含有配列、コンセンサス V_H - CDR 2 含有配列、コンセンサス V_H - CDR 3 含有配列、コンセンサス V_L - CDR 1 含有配列、コンセンサス V_L - CDR 2 含有配列およびコンセンサス V_L - CDR 3 含有配列を含む方法が含まれる。本方法は、

(i) 少なくともコンセンサス V_H - CDR 1 含有配列、コンセンサス V_H - CDR 2 含有配列、コンセンサス V_H - CDR 3 含有配列、コンセンサス V_L - CDR 1 含有配列、コ

10

20

30

40

50

ンセンサス V_L - CDR 2 含有配列およびコンセンサス V_L - CDR 3 含有配列をコードする少なくとも 1 種の DNA 配列を含む宿主細胞を入手するステップであって、

(a) 前記コンセンサス V_H - CDR 1 含有配列が $F T F S X_1 X_2 M H$ (配列番号 314) であり、式中、 X_1 が Y または H であり、 X_2 が G または A であり、

(b) コンセンサス V_H - CDR 2 含有配列が $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_n X_6 K X_7 Y A D S V X_8 G$ (配列番号 315) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 が L または V であり、 X_4 が T または I であり、 X_5 が Y または W であり、 X_6 が R または K であり、 X_7 が F または Y であり、 X_8 が R または K であり、

(c) コンセンサス V_H - CDR 3 含有配列が $E X_n X_9 G X_{10} X_n X_n D X_n$ (配列番号 316) であり、式中、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 が M または V であり、 X_{10} が A または G であり、

(d) コンセンサス V_L - CDR 1 含有配列が $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号 317) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} が H または Y であり、

(e) コンセンサス V_L - CDR 2 含有配列が $G X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号 318) であり、式中、 X_{12} が R または K であり、 X_{13} が A または P であり、

(f) コンセンサス V_L - CDR 3 含有配列が $S T W D S X_{14} L S A V X_{15}$ (配列番号 319) であり、式中、 X_{14} が R または S であり、 X_{15} が V または L である、前記ステップ、

(i) 宿主細胞で DNA を発現させるステップ、および

(ii) DNA の発現および抗体またはその抗原結合断片の產生に適した条件下で宿主細胞を培養するステップを含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 種の DNA は、重鎖またはその一部および軽鎖またはその一部をコードし、前記重鎖またはその一部は配列番号 10 ~ 33、38 ~ 80、152 ~ 183、222 ~ 245、348 ~ 362 および 363 からなる群から選択され、前記軽鎖またはその一部は配列番号 34 ~ 37、184 ~ 221、364 および 365 からなる群から選択される配列を有する。

前記のプロセスはさらに、抗体またはその抗原結合断片を単離することを含み得る。

前記のプロセスはさらに、前記抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容される担体を含む組成物を調製することを含み得る。

【0021】

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも一部をコードする DNA を含むベクターも提供する。このようなベクターを発現する宿主細胞も含まれる。

いくつかの実施形態では、ベクターは、 V_H - CDR 1、 V_H - CDR 2 および V_H - CDR 3 をコードする DNA を含み、

V_H - CDR 1 は $S Y G M H$ (配列番号 4) または $S H A M H$ (配列番号 333) であり、

V_H - CDR 2 は $L T Y H H G N R K F Y A D S V R G$ (配列番号 5) または $V I W H D G S K K Y Y A D S V K G$ (配列番号 334) であり、

V_H - CDR 3 は $E S M G A I N D N$ (配列番号 6) または $E W V G G T C D S$ (配列番号 335) である。

いくつかの実施形態では、ベクターは V_L - CDR 1、 V_L - CDR 2 および V_L - CDR 3 をコードする DNA を含み、

V_L - CDR 1 は、 $I G N N N N I G S H A V G$ (配列番号 7) または $S G N S S N I G S Y A V G$ (配列番号 330) であり、

V_L - CDR 2 は、 $G R S P P S G$ (配列番号 8) または $G K S P A S G$ (配列番号 331) であり、

V_L - CDR 3 は、 $S T W D S S L S A V V$ (配列番号 9) または $S T W D S R L S A$

10

20

30

40

50

V L (配列番号 332) である。

【0022】

本発明のいくつかの実施形態では、単離された DNA が、配列番号 4 から 9 からなる群から選択される少なくとも 1 個を含むアミノ酸配列をコードすることを特徴として、この単離された DNA は、h GM - CSF に結合でき、h GM - CSF の生理活性を中和することができる抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分をコードする。いくつかの実施形態では、単離された DNA が、配列番号 330 から 335 からなる群から選択される少なくとも 1 個を含むアミノ酸配列をコードすることを特徴として、単離された DNA は、h GM - CSF に結合でき、h GM - CSF の生理活性を中和することができる抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分をコードする。単離された DNA は、厳密な条件下で前述の DNA とハイブリダイズすることができ得る。任意のこのような DNA を組み込んだベクター、ならびに組換え発現ベクター（複数可）を発現する宿主細胞は、本発明の態様に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図 1】抗体産生細胞クローニングの単離のフローチャートを示す図である。

【図 2】抗 GM - CSF モノクローナル抗体の親和性分析のスキームを示す図である。

【図 3】GM - CSF 存在下の末梢血樹状細胞の増殖に対する、抗 GM - CSF モノクローナル抗体の阻害効果の評価を示す図である。

【図 4】酵母 h GM - CSF (Leukine) 存在下の TF - 1 細胞の増殖に対する、抗 GM - CSF モノクローナル抗体の阻害効果の評価を示す図である。

【図 5】大腸菌 h GM - CSF (Peprotech) 存在下の TF - 1 細胞の増殖に対する、抗 GM - CSF モノクローナル抗体の阻害効果の評価を示す図である。

【図 6】酵母 h GM - CSF (Leukine) 存在下の TF - 1 細胞の増殖に対する、2 つの抗 GM - CSF モノクローナル抗体の組合せ使用の阻害効果の評価を示す図である。

【図 7】大腸菌 h GM - CSF (Peprotech) 存在下の TF - 1 細胞の増殖に対する、2 つの抗 GM - CSF モノクローナル抗体の組合せ使用の阻害効果の評価を示す図である。

【図 8】ヒト GM - CSF (8A) およびアカゲザル GM - CSF (8B) の用量依存性阻害を表す 2 つのグラフを示す図である。

【図 9A】タバコ煙に曝露したマウスからの気管支肺胞液 (BALF) のペレットにおいて測定したミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を表す棒グラフを示す図である。- CS : ビヒクル処置 (1 日目および 3 日目にビヒクル 300 μl を i . p .) したマウス、タバコ煙に曝露せず。+ CS、イソ型 AB : 1 日目および 3 日目にイソ型抗体 300 μl を i . p . で処置したマウス、タバコ煙に曝露。+ CS、抗 GM - CSF AB : 1 日目および 3 日目に抗 GM - CSF 抗体 300 μl を i . p . で処置したマウス、タバコ煙に曝露。1 グループ当たり n = 10、平均値 ± SEM、* p < 0.05、*** p < 0.001。

【図 9B】BALF 上清中のサイトカイン測定を表す 1 対の棒グラフを示す図である。左側 : MCP - 1 レベルの測定。右側 : MIP - 1 レベルの測定。- CS : ビヒクル処置 (1 日目および 3 日目にビヒクル 300 μl を i . p .) したマウス、タバコ煙に曝露せず。+ CS イソ型 AB : 1 日目および 3 日目にイソ型抗体 300 μl を i . p . で処置したマウス、タバコ煙に曝露。+ CS、抗 GM - CSF AB : 1 日目および 3 日目に抗 GM - CSF 抗体 300 μl を i . p . で処置したマウス、タバコ煙に曝露。1 グループ当たり n = 10、平均値 ± SEM、* p < 0.05、*** p < 0.001。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書に記載の通り、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体は、原因不明の肺胞タンパク質症患者の血液由来の抗体産生細胞から得られた。一実施形態では、本発明における

抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、原因不明の肺胞タンパク質症患者の血液由来の抗体産生細胞から得られる。したがって、本発明の一実施形態における抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、完全にヒトモノクローナル抗体である。したがって、抗体調製物をヒト体内に投与するとき、免疫原性を引き起こす危険性は最小限に抑えられる。

【 0025 】

本発明が解決しようとする問題は以下の通りである。本発明は、 h GM - CSF に対する能力または活性の中和の改善を示す GM - CSF 結合モノクローナル抗体およびその GM - CSF 結合断片ならびにこのようなモノクローナル抗体またはその断片の少なくとも 1 種もしくは 1 つ型を含む組成物ならびに h GM - CSF の過剰発現に関連した症状または疾患を治療する方法（症状、疾患または障害に罹患していない個体よりも症状、疾患または障害に罹患している個体では h GM - CSF レベルが高い）を提供することに注目する。

本開示で記載した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、その異常発現が様々な疾患の原因となり得る h GM - CSF に特異的に結合し、その生理活性を抑制または除去（中和）する。抗 h GM - CSF モノクローナル抗体は、既存の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体よりも高い中和活性（ h GM - CSF に対する）を示す。特に、ヒトモノクローナル抗体である本発明の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体は、免疫原性がなく、免疫反応を誘導しない。

【 0026 】

「特異的に結合する」とは、抗体の特異的ポリペプチド、例えば、ヒト GM - CSF タンパク質などのタンパク質のエピトープに対する高い結合活性および / または高い親和性の結合を意味する。対象の特異的なポリペプチドは、例えば、 GM - CSF などのタンパク質のエピトープ断片により強力に結合するので、この特異的なポリペプチド上のエピトープに対する抗体結合は、任意のその他のエピトープ、特に、関連のある分子、または同一試料中の分子に存在し得るエピトープへの同抗体の結合よりも強いことが好ましく、したがって、結合条件を調節することによって、抗体は所望するタンパク質のエピトープ部位または断片、例えば、 GM - CSF の処理に曝露したエピトープ断片に殆ど例外なく結合し、同サブファミリーの関連因子に曝露したものには結合しない。本発明の単離された抗体は、特定の種に免疫反応性であり、免疫特異的であることが好ましい。例えば、本発明の抗体は、ヒト GM - CSF を認識し、アカゲザル GM - CSF および / またはマーモセット GM - CSF を認識することができるが、一般的にマウスの対応物は認識しない。本発明のこの態様で開示した抗体およびその抗原結合断片は、抗原のエピトープを天然の立体構造で、または構造研究で観察すると抗原の不連続部分が抗原全体（例えば、 h GM - CSF ）内においてごく接近して一緒にもたらされ、それによって、一体となって本発明の抗体によって認識されるエピトープ（例えば、抗原表面上の「ポケット」）を形成するように天然に実質的に近い立体構造で認識することを理解されたい。したがって、本発明のこの態様で記載した抗体またはその抗原結合断片は、前述のようなエピトープを形成するポリペプチドの配列の両方を含有する GM - CSF ではないタンパク質とは交差反応しない。抗体 - 抗原結合の場合、結合は相互反応の性質のために「特異的」と見なされることを理解されたい。ということで、「 GM - CSF に結合する抗体」は、特異的に抗原（すなわち、 GM - CSF ）に結合すると解釈される。

【 0027 】

本明細書では、「抗体」という用語は、 4 本のポリペプチド鎖、 2 本の重鎖および 2 本の軽鎖がジスルフィド結合によって相互作用的に連結したイムノグロブリン分子を示す。モノクローナル抗体は、モノクローナル技術または組換え技術によって作製することができる。この技術は、よく知られている技術である。「抗原結合部分」および「抗原結合断片」という用語は、本明細書では同義に使用されており、好ましくは抗原（例えば、 h GM - CSF ）に対して特異的な抗原結合活性を示す抗体の任意の短い変種を表している。特に、本発明の断片は、それぞれのモノクローナル抗体と同じエピトープで h GM - CS

10

20

30

40

50

Fに結合する断片である。断片は、例えば、F a b 断片または前述の特性を示す任意のその他の断片であってもよい。さらに、抗体断片はさらに、抗体の可変領域および相補性決定領域（C D R）が組み込まれた短鎖抗体（s c F V）、二重特異性抗体および多特異性抗体を含む。

【0028】

本明細書では「生理活性」とは、生物学的活性と同義である。したがって、「h G M - C S F の生理活性」とは、インビオまたは細胞をベースにしたアッセイ、例えば、本明細書に記載のアッセイで決定された、または測定されたh G M - C S F の生物学的機能である。より具体的には、h G M - C S F の生理活性は、細胞増殖アッセイで測定することができる。G M - C S F に応答することが知られている適切な細胞系を使用する。通常、ヒト細胞系では、ヒト赤白血病細胞系、T F - 1 を増殖アッセイの実施に使用する。T F - 1 は、赤白血病の患者から確立された細胞系である。このアッセイは、T F - 1 細胞のG M - C S F 刺激細胞増殖の阻害に基づいており、当業界でよく確立されている。その他の細胞系も適切であり得る。当業者であれば、適切なアッセイ系または条件を適応させることができよう。

【0029】

T F - 1 増殖アッセイは、様々な濃度の野生型組換えヒトG M - C S F (r h G M - C S F と称する)の存在下で実施する。これらのデータに基づいて、用量依存性曲線を得ることができる。T F - 1 細胞における増殖の最大生物学的応答の80%を惹起するためには必要なG M - C S F の濃度は、本明細書ではE D₈₀またはE D 8 0 と定義する。したがって、E D 8 0 は、最大応答の「80%の有効量」を表す。同様に、生物学的アッセイにおいて最大応答半量を示すために必要なG M - C S F の濃度は、E D₅₀またはE D 5 0 と表される。通常、G M - C S F のE D 5 0 値は、ヒトG M - C S F 依存性T F - 1 細胞系を使用した細胞増殖アッセイにおいて測定すると0.02~1 n g / m l であると言われている。

【0030】

このアッセイ系または任意のその他の同様のアッセイ系は、h G M - C S F の阻害剤またはアンタゴニストの活性を同定または測定するために使用することができる。例えば、増殖アッセイ系は、h G M - C S F に対する抗体の中和能力を測定するために使用することができる。生物学的G M - C S F 機能を測定するためのアッセイのその他の例には、I L - 8 分泌アッセイおよび表面C D 1 1 b / M a c 1 アッセイの誘導が含まれる。

「中和」、「中和する」、「中和すること」などの用語は、生理活性因子、例えば、h G M - C S F の生物学的活性の阻害を意味する。したがって、中和能力または中和活性を備えたh G M - C S F に対する抗体は、この抗体が、生物学的系においてh G M - C S F に結合し、h G M - C S F の生物学的活性、例えば、生物学的系、例えば、T F - 1 細胞におけるh G M - C S F の増殖効果と拮抗するか、または対抗し、それによってh G M - C S F の生物学的活性を実質的に阻害するか、または除去することができることを意味する。

「阻害効果」、「阻害」、「阻害能力」および「阻害」などの用語は、標的抗原によって引き起こされる生理活性または生理活性の5から100%抑制を意味するが、その発生源だけに限定はされない。治療目的のために、理想的には、h G M - C S F 生理活性の阻害は、50%と100%の間であるべきである。

【0031】

一般的に、I C₅₀は、生物学的または生化学的機能の阻害における化合物の有効性の基準である。この定量的基準は、所与の生物学的プロセス（またはプロセスの成分、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体または微生物）を半分阻害するために特定の薬剤または他の薬剤（阻害剤）がどれだけ必要であるかを示す。言い換えると、物質の最大半量（50%）阻害濃度（I C）である（50% I C、またはI C₅₀）。通常、薬理学的研究において拮抗剤の効力の基準として使用される。米国食品医薬品局の指針によると、I C₅₀は、インビトロにおいて50%阻害するために必要な薬剤濃度を表す。

10

20

30

40

50

したがって、hGM-CSFに対する中和抗体のIC₅₀は、用量応答曲線を作成し、hGM-CSFの増殖活性の逆転に対する様々な濃度の中和抗体の効果を調べることによって決定することができる。IC₅₀値は、アゴニストの最大生物学的応答の半分を阻害するために必要な濃度を測定することによって所与のアンタゴニストについて算出することができる。

様々な実施形態によれば、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片のIC₅₀値は、各場合においてTF-1増殖アッセイにおいてED₈₀で測定すると、20pM未満、25pM未満、30pM未満、40pM未満、50pM未満、60pM未満、70pM未満、80pM未満、90pM未満または100pM未満である。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片のIC₅₀値は、TF-1増殖アッセイにおいてED₈₀で測定すると、20pM未満、25pM未満、30pM未満または40pM未満である。

【0032】

本発明の開示における抗hGM-CSFモノクローナル抗体は、2本の重鎖および2本の軽鎖を含む免疫グロブリン分子を含む。重鎖はそれぞれ重鎖可変領域（「HCVR」または「V_H」と適切に略される）および重鎖定常領域（重鎖定常領域は「CH1」、「CH2」および「CH3」と略される3個のドメインを有する）を含む。軽鎖はそれぞれ軽鎖可変領域（「LCVR」または「V_L」と適切に略される）および軽鎖定常領域（軽鎖定常領域は「C_L」と略される1個のドメインを有する）を含む。HCVRおよびLCVRは抗体の結合特異性に特に重要である。

可変領域のアミノ酸配列は、抗体と抗原の間の相互作用の殆どに関係する。したがって、異なる特性を備えた異なる抗体由来のフレームワーク配列内に天然の抗体由来の可変領域配列を含有する発現ベクターを構築するとき、得られたベクターは、天然の抗体の特性を模倣する組換え抗体を発現することができる。したがって、元の抗体と類似の結合特性を有する完全な組換え抗体を作製するとき、特定の抗体の完全な配列を得ることは必要ではない。可変領域を包含する重鎖および軽鎖の部分配列はときどき、その目的を実現するために十分であり得る。

抗体は、主にLCVRおよびHCVRのアミノ酸残基を介して標的抗原と相互作用する。したがって、可変領域のアミノ酸配列は、抗体の中で、可変領域以外の配列よりも多様である。HCVRおよびLCVRはさらに、比較的安定な「フレームワーク領域（FR）」および超可変「相補性決定領域（CDR）」に再区分される。HCVRおよびLCVRはそれぞれ、3個のCDRおよび4個のFRから構成される。その順番は、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4である。

【0033】

当分野では、超可変領域、例えば、CDRを含む抗体構造ドメインのそれぞれに対応するアミノ酸残基の決定または予測方法はよく知られている。通常使用される方法のいくつかには、Chothia、AbMおよびKabatが含まれる。

一般的に、抗体は、少なくとも約1×10⁻⁷Mの親和性で抗原に結合し、非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）と比較して少なくとも2倍高い親和性で特定の抗原に結合する。

特定のIgG抗体に対する「高い親和性」という用語は、抗体の結合親和性が、少なくとも約1×10⁻⁷M、好ましくは少なくとも約1×10⁻⁸M、より好ましくは少なくとも1×10⁻⁹M、もっとより好ましくは少なくとも1×10⁻¹⁰Mであることを意味する。

「高い親和性」の定義は、抗体アイソタイプで異なる。例えば、IgMアイソタイプは、結合親和性が少なくとも1×10⁻⁷Mのとき、「高い親和性」を有すると定義される。

【0034】

本発明の抗体

本明細書に記載の通り、本発明は、hGM-CSFに対する既存のモノクローナル抗体より（現在利用されているモノクローナル抗体より）hGM-CSFに対する高い中和能

10

20

30

40

50

力を有する、抗ヒトGM-CSF（抗hGM-CSF）モノクローナル抗体およびその断片に関する。本明細書に記載の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその断片の1つの型または種類を、使用または投与することができる。

【0035】

あるいは、複数の型または種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体を、一緒に使用または投与することができる。本発明者らは、複数の種類または型の抗GM-CSFモノクローナル抗体を一緒に使用するとき、それらは高い中和活性（例えば、高い細胞増殖阻害活性）をもたらすことを見出した。さらに、1つまたは複数の型または種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその断片は、小分子、RNAiまたはペプチドなどの抗体ではない1つまたは複数の他の治療剤と組み合わせて、使用または投与することができる。

【0036】

一態様では、hGM-CSFを特異的に認識しそれに結合する、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を提供する。hGM-CSFに結合し（hGM-CSFに結合するhGM-CSFおよびその抗原結合断片に結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体）、hGM-CSFの生物学的活性に対する中和能力または中和活性を示す、単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体およびその抗原結合断片を本明細書に記載する。一実施形態では、hGM-CSFに結合しhGM-CSFに対する中和能力または活性を示す、抗hGM-CSFモノクローナル抗体およびその抗原結合断片を単離し、このモノクローナル抗体およびその抗原結合断片は、hGM-CSF（配列番号1）中のELYK（配列番号2）およびTMMASHYKQH（配列番号3）を認識する。hGM-CSF中のELYK（配列番号2）およびTMMASHYKQH（配列番号3）を認識するhGM-CSFに結合する単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体およびその抗原結合断片は、hGM-CSF活性に対する中和能力または活性を示し、hGM-CSFの過剰発現と関係がある疾患、状態および障害を治療および予防するのに有用である。具体的な実施形態は、hGM-CSFに結合する単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であり、この抗体または抗原結合断片は、hGM-CSF中の位置77～80におけるアミノ酸：ELYK（配列番号2）およびhGM-CSF中の位置95～104におけるTMMASHYKQH（配列番号3）に対応する、以下の定義したhGM-CSFの不連続エピトープ（配列番号1）を認識する。本明細書に記載の単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体およびその抗原結合断片は、hGM-CSFに特異的に結合する。これらは、GM-CSF以外のタンパク質であるタンパク質とは交差反応しない。

【0037】

より具体的には、hGM-CSFに特異的に結合しhGM-CSFの生物学的活性を中和する能力を有するモノクローナル抗体を本明細書に記載する。本明細書に記載の4個のこのような抗体は、例中の表1および2に要約するように、EV1018、EV1019、EV1003およびEV1007と称する。したがって、EV1018、EV1019、EV1003およびEV1007は、hGM-CSFに結合し、hGM-CSFの増殖促進効果を中和することができる。より詳細に示すように、EV1018およびEV1019抗体は、hGM-CSFタンパク質上の同じまたは実質的に重複するエピトープを認識する。

相補性決定領域（CDR）中に1つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加されたアミノ酸配列を有することを特徴とする抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、本発明によってさらに包含される。

【0038】

さらなる態様では、hGM-CSFに結合しhGM-CSFの生物学的活性を中和することができる抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分をコードする単離されたデオキシリボ核酸（DNA）であって、配列番号4～9からなる群から選択される少なくとも1つを含むアミノ酸配列をコードすることを特徴とする単離されたDNA

10

20

30

40

50

が提供される。

本発明の一実施形態は、hGM-CSF (hGM-CSF) に結合し hGM-CSF (hGM-CSF) の生物学的活性を中和することができる抗 hGM-CSF モノクローナル抗体または抗原結合部分であって、配列番号 4 ~ 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸配列によって表される相補性決定領域 (CDR) を有することを特徴とする抗 hGM-CSF モノクローナル抗体または抗原結合部分に関する。

【0039】

本発明の別の実施形態は、hGM-CSF に結合し hGM-CSF の生物学的活性を中和することができる抗 hGM-CSF モノクローナル抗体または抗原結合部分であって、配列番号 330 ~ 335 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸配列によって表される相補性決定領域 (CDR) を有することを特徴とする抗 hGM-CSF モノクローナル抗体または抗原結合部分に関する。

本発明において、配列番号 4 ~ 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸配列によって表される相補性決定領域 (CDR) を有する抗 hGM-CSF モノクローナル抗体、および配列番号 330 ~ 335 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸配列によって表される相補性決定領域 (CDR) を有する抗 hGM-CSF モノクローナル抗体は、異なる種類の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体として考えられる。

【0040】

1 つまたは複数のアミノ酸が相補性決定領域 (CDR) において欠失、置換、挿入または付加されているモノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、それが hGM-CSF に特異的に結合しその生物学的活性を中和する限り本発明に含まれる。

本発明は、hGM-CSF に結合し hGM-CSF の生理活性を中和することができるモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、この抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 2、および
- (c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 3

からなる群から選択される CDR を有する。

【0041】

同様に、本発明は、hGM-CSF に結合し hGM-CSF の生理活性を中和することができるモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、この抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、

- (d) 配列番号 330 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 1、
- (e) 配列番号 331 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 2、および
- (f) 配列番号 332 のアミノ酸配列を有する軽鎖 (L鎖) CDR 3

からなる群から選択される CDR を有する。

以下の抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、前に記載した軽鎖相補性決定領域 (CDR) が 1 つまたは複数のアミノ酸の欠失、置換、挿入または付加によって修飾された抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、それが hGM-CSF に特異的に結合しその生理活性を中和するとき、本発明にさらに組み込まれる。

【0042】

本発明は、hGM-CSF に結合し hGM-CSF の生理活性を中和することができる抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、この抗 hGM-CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、

- (a) 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する重鎖 (H鎖) CDR 1、
- (b) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する重鎖 (H鎖) CDR 2、および
- (c) 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する重鎖 (H鎖) CDR 3

からなる群から選択される CDR を有する。

【0043】

10

20

30

40

50

同様に本発明は、hGM-CSFに結合しhGM-CSFの生理活性を中和することができるモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、この抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、

- (a) 配列番号333のアミノ酸配列を有する重鎖(H鎖)CDR1、
- (b) 配列番号334のアミノ酸配列を有する重鎖(H鎖)CDR2、および
- (c) 配列番号335のアミノ酸配列を有する重鎖(H鎖)CDR3

からなる群から選択されるCDRを有する。

以下の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、それがhGM-CSFに特異的に結合しその生理活性を中和するとき、本発明中にさらに組み込まれる。

10

前に記載した重鎖相補性決定領域(CDR)が1つまたは複数のアミノ酸の欠失、置換、挿入または付加によって修飾された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【0044】

GM-CSFエピトープ

ヒトGM-CSFの不連続なセグメントであるhGM-CSFのエピトープも本明細書の主題であり、このエピトープはヒトGM-CSF(配列番号1)のアミノ酸残基77～80およびヒトGM-CSF(配列番号1)のアミノ酸残基95～104を含み、配列番号2および配列番号3において述べるポリペプチド配列によって定義され、配列番号4～9または配列番号330～335において述べる6個の異なるCDRを含む抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片によって認識される。

20

例においてより詳細に記載するように、モノクローナル抗体EV1018およびEV1019によって認識されるhGM-CSFのエピトープを、エピトープマッピング試験によって同定した。EV1018とEV1019の両方が、GenBankアクセッション番号NP_000749に従い決定したアミノ酸残基77～80および95～104に相当する、hGM-CSF抗原の同じ(または実質的に重複した)部位を認識したことが分かった。構造研究により、この2つのセグメントは一次配列中では不連続であるがポリペプチドの2つのセグメントがフォールディングすると接近し、立体配座エピトープを共同で形成することを示している。EV1018とEV1019の両方が、同じまたは実質的に重複したエピトープを認識するという観察と一致して、EV1018およびEV1019のCDR配列の分析は有意な類似性を示す。これらの2つの抗体のCDRのペプチド配列を比較して、CDRのそれぞれを含む重複(例えば共通)残基を表す、以下のコンセンサス配列(例えば、式)を得る。

30

【0045】

V_H -CDR1に関して: $F T F S X_1 X_2 M H$ (配列番号314)、式中、 X_1 はYまたはHであり、 X_2 はGまたはAである;

V_H -CDR2に関して: $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_n X_6 K X_7 Y A D S V X_8 G$ (配列番号315)、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 はLまたはVであり、 X_4 はTまたはIであり、 X_5 はYまたはWであり、 X_6 はRまたはKであり、 X_7 はFまたはYであり、 X_8 はRまたはKである;

40

【0046】

V_H -CDR3に関して: $E X_n X_9 G X_{10} X_n X_n D X_n$ (配列番号316)、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 はMまたはVであり、 X_{10} はAまたはGである;

V_L -CDR1に関して: $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号317)、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} はHまたはYである;

【0047】

V_L -CDR2に関して: $G X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号318)、式中、 X_{12} はRまたはKであり、 X_{13} はAまたはPである; および

V_L -CDR3に関して: $S T W D S X_{14} L S A V X_{15}$ (配列番号319)、式中、 X_1

50

₄はRまたはSであり、₁₅はVまたはLである。

【0048】

コンセンサス配列の式のそれぞれにおいて、対応するCDRを含むアミノ酸残基は従来の一文字形式で示す。EV1018とEV1019の両方によって共有される同一残基を示す。したがって、本明細書の別の実施形態は、hGM-CSFに結合し、hGM-CSFに対する中和能力または活性を示す、単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であり、この抗体またはその抗原結合断片は、(a)(i)X₁がYまたはHであり、X₂がGまたはAであるコンセンサスV_H-CDR1含有配列FTFSX₁X₂MH(配列番号314)、(ii)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₃がLまたはVであり、X₄がTまたはIであり、X₅がYまたはWであり、X₆がRまたはKであり、X₇がFまたはYであり、X₈がRまたはKであるコンセンサスV_H-CDR2含有配列X₃X₄X₅HX_nGX_nX₆KX₇YADSVX₈G(配列番号315)、および(iii)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₉がMまたはVであり、X₁₀がAまたはGであるコンセンサスV_H-CDR3含有配列EX_nX₉GX₁₀X_nX_nDX_n(配列番号316)を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および(b)(i)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₁₁がHまたはYであるコンセンサスV_L-CDR1含有配列X_nGNX_nX_nNIGSX₁₁AVG(配列番号317)、(ii)X₁₂がRまたはKであり、X₁₃がAまたはPであるコンセンサスV_L-CDR2含有配列GX₁₂SPX₁₃SG(配列番号318)、および(iii)X₁₄がRまたはSであり、X₁₅がVまたはLであるコンセンサスV_L-CDR3含有配列STWDSX₁₄LSAVX₁₅(配列番号319)を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖の一部分を含み、この抗体またはその断片はhGM-CSF中のELYK(配列番号2)およびTMMASHYKQH(配列番号3)を認識する。具体的な実施形態では、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、hGM-CSF(配列番号1)中のELYK(配列番号2)およびTMMASHYKQH(配列番号3)中の不連続エピトープに結合する。

【0049】

本明細書に記載の別の実施形態は、hGM-CSFに結合する単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片であり、この抗体またはその断片は、(a)(i)X₁がYまたはHであり、X₂がGまたはAであるコンセンサスV_H-CDR1含有配列FTFSX₁X₂MH(配列番号314)、(ii)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₃がLまたはVであり、X₄がTまたはIであり、X₅がYまたはWであり、X₆がRまたはKであり、X₇がFまたはYであり、X₈がRまたはKであるコンセンサスV_H-CDR2含有配列X₃X₄X₅HX_nGX_nX₆KX₇YADSVX₈G(配列番号315)、および(iii)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₉がMまたはVであり、X₁₀がAまたはGであるコンセンサスV_H-CDR3含有配列EX_nX₉GX₁₀X_nX_nDX_n(配列番号316)を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および(b)(i)各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₁₁がHまたはYであるコンセンサスV_L-CDR1含有配列X_nGNX_nX_nNIGSX₁₁AVG(配列番号317)、(ii)X₁₂がRまたはKであり、X₁₃がAまたはPであるコンセンサスV_L-CDR2含有配列GX₁₂SPX₁₃SG(配列番号318)、および(iii)X₁₄がRまたはSであり、X₁₅がVまたはLであるコンセンサスV_L-CDR3含有配列STWDSX₁₄LSAVX₁₅(配列番号319)を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖の一部分を含み、この抗体またはその断片は、hGM-CSFに、400pM以下の、別の実施形態では160pM未満のK_Dで結合し、K_Dは例11中に記載の技法に従い決定する。

【0050】

別の実施形態では、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、その抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、末梢血樹状細胞の増殖を阻害することを特徴とする。したがって、さらなる実施形態は、hGM-CSFに結合する単離された抗hGM-

10

20

30

40

50

C S F モノクローナル抗体または h G M - C S F に結合するその抗原結合断片であり、この抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその断片は、重鎖またはその一部分および軽鎖またはその一部分を含む。重鎖または、抗体断片の場合は、重鎖の一部分は、V_H - C D R 1、V_H - C D R 2 および V_H - C D R 3 を含むことができる。いくつかの実施形態では、コンセンサス配列は、V_H - C D R 1 を含む、X₁ が Y または H であり、X₂ が G または A である式 F T F S X₁ X₂ M H (配列番号 314) によって表される。同様に、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、X₃ が L または V であり、X₄ が T または I であり、X₅ が Y または W であり、X₆ が R または K であり、X₇ が F または Y であり、X₈ が R または K である、式 X₃ X₄ X₅ H X_n G X_n X₆ K X₇ Y A D S V X₈ G (配列番号 315) は、V_H - C D R 2 を含むコンセンサス配列を表し、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、X₉ が M または V であり、X₁₀ が A または G である式 E X_n X₉ G X₁₀ X_n X_n D X_n (配列番号 316) は、V_H - C D R 3 を含むコンセンサス配列を表す。軽鎖または、抗体断片の場合は、軽鎖またはその一部分は、V_L - C D R 1、V_L - C D R 2 および V_L - C D R 3 を含むことができる。このような実施形態では、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、X₁₁ が H または Y である式 X_n G N X_n X_n N I G S X₁₁ A V G (配列番号 317) は、V_L - C D R 1 を含むコンセンサス配列を表し、X₁₂ が R または K であり、X₁₃ が A または P である式 G X₁₂ S P X₁₃ S G (配列番号 318) は、V_L - C D R 2 を含むコンセンサス配列を表し、式 S T W D S X₁₄ L S A V X₁₅ (配列番号 319) は、V_L - C D R 3 を含むコンセンサス配列を表す。

【0051】

実施形態のいずれかにおいて、抗体またはその断片は h G M - C S F 活性を中和する。具体的な実施形態では、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその断片は、抗体または断片が、それぞれの場合 E D 8 0 で実施した T F - 1 増殖アッセイ中および例 12 中に記載したのと同様に決定して、20 p M 未満、30 p M 未満、40 p M 未満、50 p M 未満、60 p M 未満、70 p M 未満、80 p M 未満、90 p M または 100 p M 未満の I C 5 0 値を増殖阻害アッセイにおいて有するように、h G M - C S F 活性を中和する。具体的な実施形態では、特許請求する抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、前記 E D 8 0 での T F - 1 増殖アッセイ中で決定して 40 p M 未満または 30 p M 未満である I C 5 0 値を有する。具体的な実施形態では、特許請求する抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、前記 E D 8 0 での T F - 1 増殖アッセイ中で決定して 25 p M 未満または 20 p M 未満である I C 5 0 値を有する。さらなる実施形態では、本発明は、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片を提供し、この抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、h G M - C S F の誘導によって T F - 1 細胞を増殖すると、約 14 p M の濃度において約 50 % T F - 1 細胞の増殖を阻害することを特徴とする。

【0052】

例においてより詳細に実証するように、E V 1018 と E V 1019 はいずれも h G M - C S F の生理活性を中和する際に有効である。これらの抗体は前に記載したように同じ立体配座エピトープを実質的に共有するので、そのエピトープを使用して、モノクローナル抗体またはその断片などの、エピトープを認識する追加的分子をスクリーニングすることができる。したがって、本発明は、h G M - C S F のエピトープが配列番号 2 および配列番号 3 において述べるポリペプチド配列によって定義され、E V 1018、E V 1019 またはこれらの変種によって認識されるスクリーニング法も企図する。このような方法は、(i) エピトープを含むプローブを使用して生物学的試料またはペプチドライブラーをスクリーニングすること、(ii) このプローブに特異的に結合する分子を単離すること、および (iii) 分子を同定することを含む。一実施形態では、この方法は分子を生成するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、この方法を使用して同定する分子は、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの場合、プローブは標識、色素、親和性タグなどだけには限られないが、これらを含めた検出可能なマーカーをさらに含むことができる。いくつかの実施形態によれば、例えは結

10

20

30

40

50

合分子をスクリーニングする目的で、プローブを固定化することができる。スクリーニング法は一般に利用可能であり、当業者にはよく知られている。

【0053】

本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、抗体またはその抗原結合断片は、IgG₁、IgG₂、およびIgG₄などのIgGクラスなどの、免疫グロブリンの任意の亜型であってよい。したがって、本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、重鎖は例えば、ガンマ1(1)、ガンマ2(2)、ガンマ3(3)またはガンマ4(4)などのガンマクラスの重鎖であってよい。前に記載した実施形態のいずれかにおいて、重鎖は配列番号10～33、38～80および152～245、および348～363において述べるポリペプチドからなる群から選択することができる(重鎖のアミノ酸残基はこれらから選択される)。いくつかの実施形態では、重鎖の可変領域を含めた、重鎖の一部分を使用することができる。本開示中に記載する重鎖の可変領域の非制限的な例は、配列番号152～159および348～363において提供する。

10

【0054】

抗hGM-CSFモノクローナル抗体およびその抗原結合断片において、軽鎖は軽鎖、またはその一部分、またはカッパ軽鎖、またはその一部分であってよい。具体的な実施形態では、軽鎖は、以下のアミノ酸置換: R100GおよびA153Gの一方または両方を含有する(置換R100G、置換A153G、または置換R100Gと置換A153Gの両方を含有する)。抗体鎖のアミノ酸配列中の置換は適切な参照アミノ酸配列を参照することによって本明細書に記載し、任意の軽鎖またはその断片中の位置100および153の指定は、そのアミノ酸位置が配列番号34中の配列と比較した場合、それぞれRがGに置換されAがGに置換された配列番号35中のアミノ酸位置に相当するので、配列番号35と配列番号34の比較によって、本発明により決定するものであることに留意しなければならない。例えば、軽鎖が記載するアミノ酸置換の一方または両方を含有し得る前述の場合、参照アミノ酸配列はEV1018軽鎖(EV1018野生型原型、配列番号34)である。R100GはEV1018軽鎖中の位置100におけるR(アルギニン)がG(グリシン)によって置換されることを示し、A153GはEV1018軽鎖中の位置153におけるA(アラニン)がG(グリシン)によって置換されることを示す。

20

【0055】

具体的な実施形態では、軽鎖は配列番号34～37および184～221および364～365において述べる(そのアミノ酸残基がこれらによって表される)ポリペプチドからなる群から選択される。本明細書に記載の軽鎖の可変領域の例は、配列番号184～201および364～365において提供する。

30

軽鎖は、これらのアミノ酸置換の1つまたは2つ以上の組合せ、およびhGM-CSFに結合しその活性を中和する抗体またはその抗原結合断片の能力を実質的に害さない他のアミノ酸置換を含むことができる。一実施形態では、軽鎖は、これらの位置の一方または両方でグリコシル化が可能ではないように、位置100および位置153の一方または両方にアミノ酸置換を含む。

【0056】

hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片の重鎖は、T97A、T97V、N95D、N95E、N95K、N95Q、N93Q/N95T、K144R、L164A、およびL165Aなどの、1つまたは複数のアミノ酸置換を含むことができる。抗体鎖のアミノ酸配列中の置換は適切な参照アミノ酸配列を参照することによって本明細書に記載し、位置を決定するために、R100GおよびA153G置換に関する文脈で前に記載したのと同じ原則を適用すべきであることに留意しなければならない。例えば、重鎖が記載する1つまたは複数のアミノ酸置換を含有し得る前述の場合、参照アミノ酸配列はEV1018重鎖(EV1018;配列番号10)である。例えば、T97AはEV1018重鎖中の位置97におけるT(スレオニン)がA(アラニン)によって置換されることを示し、L164AはEV1018重鎖中の位置164におけるL(ロイシン)がA(アラニン)によって置換されることを示す。

40

50

重鎖は、これらのアミノ酸置換の1つまたは2つ以上の組合せ、およびhGM-CSFに結合しその活性を中和する抗体またはその抗原結合断片の能力を実質的に害さない他のアミノ酸置換を含むことができる。

【0057】

本発明の実施形態に関するさらなる詳細は以下に概説する：

一実施形態では、重鎖は、Q3E、T97A、T97V、N95D、N95E、N95K、N95Q、N93Q/N95T、K144R、L164A、およびL165Aからなる群から選択されるアミノ酸置換の1つまたは複数、または1つまたは組合せを含有する。さらなる実施形態では、重鎖は、Q3E、T97A、T97V、N95D、N95E、N95K、N95Q、N93Q/N95T、K144R、L164A、およびL165Aからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含有し、軽鎖は以下のアミノ酸置換R100GおよびA153Gの一方または両方を含有する。

さらなる実施形態は、V_H-CDR1がアミノ酸残基SYGMH(配列番号4)またはSHAMH(配列番号333)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片である。

【0058】

さらなる実施形態は、V_H-CDR2がアミノ酸残基LYHHGNRKFYADSVRG(配列番号5)またはV_IWHDGSKKYYADSVKG(配列番号334)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片である。

10

さらなる実施形態は、V_H-CDR3がアミノ酸残基ESMGAINDN(配列番号6)またはEWVGGBTCD(配列番号335)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片である。

20

【0059】

本発明のさらなる実施形態は以下の通りである：

V_L-CDR1がアミノ酸残基IGNNNNIGSHAVG(配列番号7)またはSGNSSNIGSYAVG(配列番号330)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片。

V_L-CDR2がアミノ酸残基GRSPPS(配列番号8)またはGKSPAS(配列番号331)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片、および

30

V_L-CDR3がアミノ酸残基STWDSSLSAVV(配列番号9)またはSTWDSSRLSAVL(配列番号332)を含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片。

【0060】

本発明の追加的実施形態は、シグナル配列をさらに含む、hGM-CSFに結合する抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはhGM-CSFに結合するその抗原結合断片に関する。

シグナル配列は、配列番号324、325および326からなる群から選択されるシグナル配列を含むがこれらに限られず、生成される発現増強および/または細胞からのコード産物の透過を可能にするまたは増大するのに有用である任意のシグナル配列などの、当業者に知られている任意の様々なシグナル配列であってよい。

40

全ての実施形態において、抗hGM-CSFモノクローナル抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、または単鎖抗体であってよい。

【0061】

抗体の結合活性

一態様では予想外に、本開示の例中に示すように、抗原(hGM-CSF)に対する抗体の測定した結合親和性は、その中和能力(例えば、hGM-CSFの生理活性を中和する能力)と直線的関係がない。この観察は、高い親和性は高い中和能力に相当するという

50

一般概念に反する。例えば、本明細書に開示する抗体、すなわち本明細書に記載のエピトープを認識するために本明細書に記載のCDRを使用する抗体、例えばEV1018は、表7中に示すようにTF-1アッセイ中で従来技術の抗体より100倍高い阻害を示すが、一方で結合親和性は従来技術の抗体のそれの50%未満であったことが分かった。これは、抗体の親和性が高いほど、TF-1アッセイ中の活性が高いことを示す、WO2006/122797の教示とは対照的である。

【0062】

抗体の中和活性

ヒト末梢血単核細胞および腫瘍細胞系TF-1は、hGM-CSF刺激に応答して増殖することができる。抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片の中和活性は、それらの増殖に対する阻害効果を測定することによって確認する。ヒト末梢血単核細胞およびTF-1細胞は、hGM-CSFの存在下で培養すると、増殖することができることは知られている。このような増殖は、培養系中に本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を加えることによって、または本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片とhGM-CSFを最初に反応させ、次いでそれを培養系に加えることによって阻害することができる。例えば、本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、その細胞増殖がhGM-CSFによって誘導されるTF-1細胞に対する中和活性として、約2ng/ml(約14pM)の濃度で陰性対象(31pg/mlのhIgG)と比較して、40~60%(約50%)の細胞増殖阻害率を有することができる。

本発明中の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、既存の抗hGM-CSFモノクローナル抗体より高いhGM-CSFに対する中和能力を有する。したがって、それはアレルギー性皮膚炎、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関節リウマチのような関連関節症、乾癬、骨髄性白血病、および多発性硬化症などの、hGM-CSFによって引き起こされる様々な疾患の治療用に少量または用量で使用される治療剤として適用可能であると予想される。

【0063】

治療用組成物、キットおよび治療用途

本明細書に開示する抗hGM-CSF抗体および抗原結合断片はhGM-CSFの生理活性を中和する際に有効であり、したがって、対象中のhGM-CSFの異常な発現と関係がある(例えば、それによって引き起こされる)医学的状態(例えば、疾患または障害)を治療するのに有用である。したがって、このような治療用途は本発明によって包含されるものとする。

本発明は、特定の実施形態において、本明細書に記載の抗体もしくはまたはその抗原結合断片または本明細書に記載の組成物を患者に投与することを含む、本明細書に記載の疾患または状態を治療する方法を提供する。

本明細書で使用する用語「hGM-CSFの過剰発現と関係がある疾患または障害」は、「hGM-CSFによって引き起こされる疾患」を一般に指すものとする。この用語は、対象がGM-CSFを有するとき、病状を引き起こし悪化させる任意の疾患を含むものとする。この用語は、病態生理を引き起こし悪化させる他の疾患も含む。GM-CSFの生理活性の阻害は増加したGM-CSFと関係がある疾患症状を緩和することができ、および/または疾患進行を緩和することができると予想される。

【0064】

用語「疾患」、「障害」、および「状態」は本明細書中で互換的に使用する。これらには、呼吸系疾患、様々な起源の閉塞性肺疾患、様々な起源の肺気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、間質性肺疾患、囊胞性線維症、様々な起源の気管支炎、気管支拡張症、ARD-S(成人呼吸窮迫症候群)および全ての形の肺浮腫、特にCOPD(慢性閉塞性肺疾患)、喘息、気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作および慢性気管支炎から選択される閉塞性肺疾患、COPD(慢性閉塞性肺疾患)または1-プロテイナーゼ阻害剤欠

10

20

30

40

50

損にその起源を有する肺気腫、特にアレルギー性肺胞炎、石綿症または珪肺症などの業務上有害な物質によって誘発される拘束性肺疾患、および癌性リンパ管症、気管支肺胞癌およびリンパ腫などの肺腫瘍によって引き起こされる拘束から選択される拘束性肺疾患、例えばウイルス、細菌、真菌、原生動物、ゼン虫または他の病原体による感染などの感染によって引き起こされる肺炎、例えば吸引および左心不全、放射線性肺炎または線維症、例えば全身性エリテマトーデス、全身性強皮症またはサルコイドーシス、肉芽腫症などの膠原病などの様々な要因によって引き起こされる肺炎、例えばベック病、特発性間質性肺炎または特発性肺線維症（IPF）など、ムコビシドーシス、細菌またはウイルス感染によって引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎および毒性気管支炎、気管支拡張症、肺浮腫、例えば毒性物質および外来物質の吸引または吸入後の毒性肺浮腫、鼻炎、関節炎および関連関節症、乾癬、骨髄性白血病、多発性硬化症、アルツハイマー病、腎炎、および慢性アトピー性皮膚炎があるが、これらだけには限られない。

【0065】

本明細書で使用する用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、以下の結果：ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある疾患、障害または状態の進行、重度、および/または期間の低減または改善、または1つまたは複数の治療剤（例えば、GM-CSF抗体）の投与から生じる1つまたは複数のそれらの症状の改善の全てまたはいずれかを得るために試みにおける、対象への治療剤の投与を一般に意味する。

本明細書で使用する用語「治療有効量」は、ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害の重度を低減する、ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害の期間を低減する、ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害の1つまたは複数の症状を改善する、ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害の進行を妨げる、ヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害の退行を引き起こす、またはヒトGM-CSFの異常な発現および/または活性と関係がある障害のための別の治療の（1つまたは複数の）治療効果を向上もしくは改善するのに十分である、治療剤（例えば、ヒトGM-CSFに免疫特異的に結合する抗体）の量を指す。

【0066】

本明細書に記載の組成物を投与することなどによって投与する抗hGM-CSFモノクローナル抗体の量は、治療する状態、疾患または障害、治療を受ける対象（個体）の年齢、性別および健康状態、および治療する状態、疾患または障害が進行している重度または程度などの考慮事項に応じて変わり得る。知られている方法を使用し対象の必要性を参照して、適切な用量を経験的に決定することができる。典型的には、抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片は、500mg/用量を超えない用量で対象に投与する。より少ない用量を投与することもできる。

他の実施形態では、前に挙げた抗GM-CSF抗体および断片のいずれかを組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、2、3、4、5、またはそれより多くのこのような抗GM-CSF抗体、断片またはこれらの組合せを組み合わせることができる。

【0067】

いくつかの実施形態では、前に記載した実施形態のいずれかを、1つまたは複数の以前から知られている抗GM-CSF抗体、断片、またはその組合せとさらに組み合わせることができる。

別の実施形態は、本明細書に記載の1つ（1つ、少なくとも1つの）抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含む治療用組成物である。一実施形態では、治療用組成物は、hGM-CSF中の以下のELYK（配列番号2）およびTMMASHYKQH（配列番号3）を認識する1つまたは複数の抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片、および薬学的に許容される担体を含む。治療用組成物は、本明細書に記載の任意の抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片を、個別に（治療用組成物中に1つの種類または型の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはそ

10

20

30

40

50

の抗原結合断片)、または2つ以上の種類または型の抗hGM-CSFモノクローナル抗体の組合せ、2つ以上の種類または型のその抗原結合断片、1つまたは複数の種類または型の抗hGM-CSFモノクローナル抗体および1つまたは複数の種類または型のその抗原結合断片、1つまたは複数の種類または型の抗hGM-CSFモノクローナル抗体および2つ以上の種類または型のその抗原結合断片、または2つ以上の種類または型の抗hGM-CSFモノクローナル抗体および1つまたは複数の種類または型のその抗原結合断片など、組合せで含むことができる。

【0068】

具体的な実施形態は、hGM-CSFに結合する1つ(1つまたは複数の)抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容される担体を含む治療用組成物であり、この抗体またはその抗原結合断片は、(a)(i) X_1 がYまたはHであり、 X_2 がGまたはAであるコンセンサス V_H -CDR1 含有配列 F T F S $X_1 X_2 M$ H (配列番号 314)、(ii) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 がLまたはVであり、 X_4 がTまたはIであり、 X_5 がYまたはWであり、 X_6 がRまたはKであり、 X_7 がFまたはYであり、 X_8 がRまたはKであるコンセンサス V_H -CDR2 含有配列 $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_n X_6 K X_7 Y A D S V X_8 G$ (配列番号 315)、および(iii) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 がMまたはVであり、 X_{10} がAまたはGであるコンセンサス V_H -CDR3 含有配列 E $X_n X_9 G X_{10} X_n X_n D X_n$ (配列番号 316) を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および(b)(i) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} がHまたはYであるコンセンサス V_L -CDR1 含有配列 $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号 317)、(ii) X_{12} がRまたはKであり、 X_{13} がAまたはPであるコンセンサス V_L -CDR2 含有配列 G $X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号 318)、および(iii) X_{14} がRまたはSであり、 X_{15} がVまたはLであるコンセンサス V_L -CDR3 含有配列 S T W D S $X_{14} L S A V X_{15}$ (配列番号 319) を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖またはその一部分を含み、この抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその断片は、hGM-CSF中のE L Y K (配列番号 2) およびT M M A S H Y K Q H (配列番号 3) を認識する。

【0069】

hGM-CSFに結合する2つ以上の抗hGM-CSFモノクローナル抗体、hGM-CSFに結合する2つ以上のその抗原結合断片またはそれらの組合せおよび薬学的に許容される担体を含む組成物を本明細書に記載し、1つまたは複数の抗hGM-CSFモノクローナル抗体または1つまたは複数のその抗原結合断片は、hGM-CSF中の不連続エピトープ E L Y K (配列番号 2) およびT M M A S H Y K Q H (配列番号 3) を認識する。

本明細書に記載のさらなる実施形態は、hGM-CSFに結合する2つ以上の抗hGM-CSFモノクローナル抗体、2つ以上のその抗原結合断片またはそれらの組合せおよび薬学的に許容される担体を含む組成物であり、1つまたは複数の抗体または1つまたは複数のその抗原結合断片は、(a)(i) X_1 がYまたはHであり、 X_2 がGまたはAであるコンセンサス V_H -CDR1 含有配列 F T F S $X_1 X_2 M$ H (配列番号 314)、(ii) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 がLまたはVであり、 X_4 がTまたはIであり、 X_5 がYまたはWであり、 X_6 がRまたはKであり、 X_7 がFまたはYであり、 X_8 がRまたはKであるコンセンサス V_H -CDR2 含有配列 $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_n X_6 K X_7 Y A D S V X_8 G$ (配列番号 315)、および(iii) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 がMまたはVであり、 X_{10} がAまたはGであるコンセンサス V_H -CDR3 含有配列 E $X_n X_9 G X_{10} X_n X_n D X_n$ (配列番号 316) を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および(b)(i) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} がHまたはYであるコンセンサス V_L -CDR1 含有配列 $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号 317)、(ii) X_{12} がRまたはKであり、 X_{13} がAまたはPであるコンセンサス V_L -CDR2 含有配列 G $X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号 318)、および(iii) X_{14} がRまたはSであり、 X_{15} がVまたはLであるコンセンサス V_L -CDR3

10

20

30

40

50

含有配列 S T W D S X₁₄ L S A V X₁₅ (配列番号 319) を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖またはその一部分を含み、この抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその断片は、h GM - C SF 中の E L Y K (配列番号 2) および T M M A S H Y K Q H (配列番号 3) を認識する。

【0070】

本明細書に記載のさらなる主題は、h GM - C SF に結合する 2 つ以上の抗 h GM - C SF モノクローナル抗体の少なくとも 1 つが、配列番号 10 ~ 33、38 ~ 80、152 ~ 183、34 ~ 37、184 ~ 221、222 ~ 245、320 ~ 323 および 348 ~ 365 からなる群から選択されるポリペプチドを含む組成物である。この組成物は、本明細書に記載の 1 つまたは複数の抗 h GM - C SF モノクローナル抗体に加えて、以前に記載された抗体などの、他の抗 h GM - C SF モノクローナル抗体を含むことができる。例えば、PCT 出願国際公開第 WO 2006 / 122797 号、PCT 出願国際公開第 WO 2007 / 092939 号、および PCT 出願国際公開第 WO 2006 / 11353 号を参照。

【0071】

キット

したがって、本明細書に開示する抗 h GM - C SF 抗体またはその抗原結合断片、およびこのような抗体を含む組成物は、本発明によって包含されるキットとして提供することができる。キットは様々な形式で提供することができ、薬剤 (治療用組成物) に加えて、通常医師からの処方箋に由来する薬剤またはデバイスのパッケージおよび / またはラベルも含むことができる。キットは一般に、印刷された使用説明書を含む。いくつかの実施形態では、製剤化組成物 (例えば薬剤) を 1 つまたは複数の容器中に提供する。いくつかの実施形態では、容器は投与用の薬剤を分配するために使用するデバイスであってよい。例えば、本発明の薬剤は使い捨てディスペンサーに前処理 (例えば等分) することができ、キットとして提供することができる。いくつかの場合、容器はシリンジである。シリンジは予め充填してもよい。いくつかの場合、使い捨て容器は予め充填、予め密閉し、かつ使い捨てである。個々の薬剤の投与経路および投与形式に応じて、キットは適切な成分を含むことができる。

【0072】

薬剤

本明細書で使用する「医薬品に許容される担体」は、生理的適合性がある溶液、分散媒、コーティング剤、抗菌剤または抗真菌剤、浸透圧調節剤、および吸収遅延剤のいずれかまたは全てを含む。医薬品に許容される担体の例には、水、塩溶液、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロールおよびエタノール、およびこれらの組合せなどの 1 つまたは複数の種類の作用物質がある。多くの場合、糖、ポリアルコールまたは塩化ナトリウムなどの浸透圧調節剤は、組成物中に含まれることが好ましい。ポリアルコールはマンニトールまたはソルビトールを含むことができる。さらに、医薬品に許容される担体は、湿潤剤、乳化剤、防腐剤、およびバッファー剤などの少量の補助物質を含むことができる。補助物質は、抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の組成物中の保存または有効性を高めることができる。

非経口投与に適した医薬組成物は、本明細書の本発明の抗 h GM - C SF モノクローナル抗体または抗原結合断片を取り込むことができる。好ましくは、抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、1 種の抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の施用時に 0.1 ~ 250 mg / mL の量で抗体を含有する注射溶液用に調節する。他方で、複数の種類の抗体を混合および施用するとき、0.001 ~ 10 mg / mL の量で抗体を含有する注射溶液用に抗体を調節することが好ましい。さらに、複数の種類の抗体はその任意の比において自由裁量で混合することができる。

【0073】

液体調剤または凍結乾燥調剤に形成する注射溶液は、フリントまたは琥珀色バイアル、アンプル、または予め充填したシリンジ中に調製することができる。バッファー剤として

10

20

30

40

50

、pH 15.0と7.0の間でL-ヒスチジンを使用することができる(pH 6.0が最適である)。5~10 mMのL-ヒスチジン濃度が最適であり得る。バッファー剤に適した他の作用物質は、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、またはリン酸カリウムだけには限られないが、これらであってよい。塩化ナトリウムをバッファー剤に施して、0~300 mMの濃度における溶液中で毒性を取り除くことができる(液体中で形成される剤形に関して、150 mMが最適である)。凍結乾燥剤形は抗凍結剤、0~10%の割合で主にスクロースを含むことができる(0.5~1.0%の割合が最適であり得る)。抗凍結剤に適した他の作用物質は、トレハロースおよびラクトースであってよい。凍結乾燥剤形は增量剤を含むことができ、1~10%の割合でマンニトールを主に含む(2~4%の割合が最適であり得る)。安定剤として、1~50 mMの濃度で主にL-メチオニン(5~10 mMが最適であり得る)を、液体または凍結乾燥において形成される剤形の両方に施すことができる。グリシンおよびアルギニンは他の適切な增量剤中に含まれる。ポリソルベート80は、0~0.05%の割合で界面活性剤として含まれ得る(0.005~0.01%の割合が最適であり得る)。他の界面活性剤は、ポリソルベート20およびBRIJ界面活性剤だけには限られないが、これらを含む。

【0074】

様々な剤形が本発明の組成物に適用可能である。例えば、組成物は液体、半固体、および固体で形成される剤形を有し得る。溶液(例えば、注射または輸液)、分散液、懸濁液、錠剤、ピル、粉末、リポソームおよび座薬が含まれる。剤形は投与法および治療例に依存することが好ましい。組成物は、注射および流体注入が可能である液体で形成される剤形を有することが好ましい。組成物は、非経口投与に好ましいものであってよい(例えば、静脈内投与、皮下投与、腹部投与、および筋肉内投与を示すことができる)。好ましい実施形態では、抗体は静脈内輸液または静脈内注射によって投与する。別の好ましい実施形態では、抗体は筋肉内注射または皮下注射によって投与する。

【0075】

治療用組成物は、一般に滅菌および安定条件下で生成し保存しなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高い薬剤濃度に適した他の構造に処方することができる。注射可能な滅菌溶液は以下の手順によって調製する。必要量の活性化合物(具体的には、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片)を適切な溶媒中で混合する。必要な場合、前述の化合物の1つまたは組合せを、適切な溶媒中で活性化合物と一緒に混合し、次いで濾過により滅菌して溶液を調製する。一般に、基本分散媒と活性化合物を、前述の媒体由来の他の必要な化合物を含む滅菌媒体中で混合する。滅菌した凍結乾燥粉末を使用して滅菌注射溶液を調製するとき、真空乾燥および噴霧乾燥法を調製法として施用するのが好ましい。調製法によって、任意の他の望ましい組成物を活性成分の粉末から得て、滅菌溶液は濾過に施す。溶液の流動性は以下の手段によって適切に維持される。その手段は、例えば、レシチンなどのコーティング物質を施用すること、分散液に必要とされる粒径を維持すること、および界面活性剤を施用することである。モノステアリン酸およびゼラチンなどの医薬的吸収遅延剤が組成物中に含まれ、したがって注射用組成物を長期間ヒト身体中に吸収させることができる。

【0076】

本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、当技術分野で知られている様々な方法によって投与することができる。皮下注射、静脈内注射、または流体注入などの投与経路/方法を、様々な療法において施用することができる。投与経路/方法は予想される結果に依存する。当業者は、インプラント、経皮パッチおよび薬剤送達系が投与経路/方法中に含まれることを理解することができる。一実施形態では、化合物の放出を制御することができる放出制御剤などの抗体も、調製用の活性化合物と一緒に施用する。生体適合性ポリマーは生分解性を有する。調製物は、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルチオエステル(polyorthio esters)、およびポリ乳酸などの生体適合性ポリマーを含むことができる。これらの剤形を調製するための様々な方法は特許として許可されており、当業者には

10

20

30

40

50

一般的に知られている。

【0077】

一実施形態では、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、例えば、不活性希釈剤または食用および吸収可能な担体と共に経口投与する。化合物（および望む場合、他の成分）を硬質または軟質ゼラチンカプセルに包み、錠剤に圧縮し、または対象の食品に直接混合することもできる。治療に適用する経口投与中、化合物を賦形剤に混合することができ、摂取することができる形、錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、およびオブラーなどで使用することができる。非経口経路以外の経路により本発明の化合物を投与するために、化合物を物質にコーティングしてそれらの不活性化を妨げること、および化合物と物質を同時に投与することが必要である。

【0078】

併用療法

組成物中に追加的活性化合物を補助的に取り込むこともでき、この追加的活性化合物は、GM-CSFではない抗原に対する抗体を含まない。一実施形態では、本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、多量のGM-CSFと関係がある疾患を治療するのに有用な1つまたは複数の種類の他の治療剤と共に処方し、または同時に他の治療剤と共に投与し、この場合他の治療剤はGM-CSF以外のタンパク質に対する抗体ではない。例えば、本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、1つまたは複数の他の抗GM-CSF抗体と共に処方する。併用療法には、治療剤が少量で効果的に働く利点がある。治療剤は、いずれも様々な単剤療法に付隨し得る毒性または合併症を回避することができる。

【0079】

本明細書で使用する「同時に投与する」は広く解釈すべきである。例えば、2種以上の抗GM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片を患者に投与する場合、抗体またはその断片の各々またはいくつかは、1つの薬剤（例えば組成物）として提供してもよいし、そうでなくてもよい。いくつかの実施形態では、1つの薬剤（例えば組成物）は、対象に投与する抗GM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片の異なる種類の全てを含み、したがって抗体またはその抗原結合断片は混合物として患者に同時に提示される。いくつかの実施形態では、しかしながら、1つまたは複数の種類の抗体または抗原結合断片を含む2つ以上の薬剤（例えば組成物）を対象に別々に投与する。「別々に」投与する場合、薬剤は例えば次々に逐次投与することができる。第1の薬剤の影響と後の（第2、第3などの）（1つまたは複数の）薬剤の影響が、対象中の時間および標的細胞/組織において重複しており、それによって向上した（例えば相乗的）治療結果をもたらす限り、それは「同時に」投与されると解釈される。

特に、2種以上の本発明の抗hGM-CSFモノクローナル抗体を施用するとき、医薬組成物中の1種のモノクローナル抗体によってもたらされる活性よりはるかに高い、細胞増殖阻害活性をもたらす（生理活性を中和する）ことができる。したがって、その最小量で必要とされる治療剤を提供することができる。

【0080】

したがって、活性を向上させるための方法であって、2種類以上の抗GM-CSFモノクローナル抗体、または2種類以上の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片が含まれ、その2種類以上の抗体が以下の（a）および（b）：

（a）配列番号4から9、配列番号330から335、配列番号336から341、または配列番号342から347のアミノ酸配列によって表される相補性決定領域（CDR）を有し、hGM-CSFに特異的な抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、

（b）1つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加しているアミノ酸配列を有し、hGM-CSFに特異的である（a）の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片

10

20

30

40

50

から選択されることを特徴とする医薬組成物もしくは動物用薬剤組成物を同時に投与することを特徴とする方法を提供する。

同様に本発明は、複数の異なる種類（本明細書で以後「複数の種類」と記載する）の本発明の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体、または複数の種類の本発明の抗 h GM - CSF 抗体を含む医薬組成物もしくは動物用薬剤組成物を同時に投与することを特徴とする、活性を向上させるための方法も含む。

【 0 0 8 1 】

いずれかの実施形態において、組成物は、h GM - CSF 活性を中和することができる 1 つの種類または型の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含むことができる。あるいは、いずれかの実施形態において、組成物は、h GM - CSF 活性を中和することができる 2 つ以上の種類または型の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含むことができる。このような組成物中のモノクローナル抗体および／またはその断片は、本明細書で開示する 1 つまたは複数の抗体またはその断片に加えて、以前に開示された抗 h GM - CSF モノクローナル抗体および／またはその断片を含むことができる。抗 h GM - CSF モノクローナル抗体およびその抗原結合断片、およびこののような抗体および／またはその抗原結合断片を含む治療用組成物、薬剤組成物および医薬組成物を使用して、h GM - CSF によって引き起こされるおよび／または（疾患、状態または障害を有していない（1 つまたは複数の）個体などの、対照における h GM - CSF の発現レベルと比較した）その過剰発現と関係がある、疾患、障害または状態を治療または予防することができる。 10

【 0 0 8 2 】

抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片中に医薬品に許容される抗体を含む医薬組成物は、h GM - CSF によって引き起こされる疾患に対して有効であると考えられる。h GM - CSF の過剰生成によって引き起こされる疾患としては、

- (a) 喘息、アトピーおよび花粉症などのアレルギー疾患
- (b) 移植片拒絶反応、移植片対宿主病（GVHD）および
- (c) 関節リウマチなどの自己免疫疾患

などを例示することができる。

【 0 0 8 3 】

任意の特定の機構に限定することを目的とせずに、GM - CSF の過剰発現は、本明細書に挙げる疾患または障害などの、多くの疾患または障害を少なくとも部分的に引き起こすと考えられる。しかしながら、このような臨床状態が、（1 つまたは複数の）対応する受容体の上方制御または 1 つまたは複数のエフェクター経路の突然変異などの、（1 つまたは複数の）他の関連生物経路の障害によって引き起こされる可能性があることも考えられる。したがって、「h GM - CSF の過剰発現と関係がある疾患または障害」は、h GM - CSF の過剰発現と同等の結果をもたらすような状態を含むものとする。 30

【 0 0 8 4 】

製造 / 調製

一実施形態では本発明は、医薬品において使用するために本明細書に開示する、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。 40

h GM - CSF の過剰発現（GM - CSF によって引き起こされるレベル、抗体またはその抗原結合断片が h GM - CSF に結合し h GM - CSF 活性を中和することができる）と関係がある疾患または障害の治療用薬剤の製造または調製のための、本明細書に記載のものなどの、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の使用も一実施形態である。このような抗 h GM - CSF モノクローナル抗体およびその抗原結合断片は、本明細書に記載の任意のものであってよい。

【 0 0 8 5 】

薬剤の製造または調製のための、h GM - CSF 中の E L Y K (配列番号 2) および T M M A S H Y K Q H (配列番号 3) を認識する抗体またはその抗原結合断片の使用は、さらなる実施形態である。 50

さらなる実施形態は、薬剤の製造または調製のための、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体および / またはその抗原結合断片の使用であり、この抗体またはその断片は、(a) (i) X_1 が Y または H であり、 X_2 が G または A であるコンセンサス V_H - C D R 1 含有配列 F T F S X₁ X₂ M H (配列番号 314)、(i i) 各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 が L または V であり、 X_4 が T または I であり、 X_5 が Y または W であり、 X_6 が R または K であり、 X_7 が F または Y であり、 X_8 が R または K であるコンセンサス V_H - C D R 2 含有配列 X₃ X₄ X₅ H X_n G X_n X₆ K X₇ Y A D S V X₈ G (配列番号 315)、および (i i i) 各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 が M または V であり、 X_{10} が A または G であるコンセンサス V_H - C D R 3 含有配列 E X_n X₉ G X₁₀ X_n X_n D X_n (配列番号 316) を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および (b) (i) 各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} が H または Y であるコンセンサス V_L - C D R 1 含有配列 X_n G N X_n X_n N I G S X₁₁ A V G (配列番号 317)、(i i) X_{12} が R または K であり、 X_{13} が A または P であるコンセンサス V_L - C D R 2 含有配列 G X₁₂ S P X₁₃ S G (配列番号 318)、および (i i i) X_{14} が R または S であり、 X_{15} が V または L であるコンセンサス V_L - C D R 3 含有配列 S T W D S X₁₄ L S A V X₁₅ (配列番号 319) を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖またはその一部分を含む。
10

【 0086 】

さらなる態様において、本発明は、薬剤の製造に有用である単離された抗 h G M - C S F 抗体またはこのような抗体の抗原結合断片を提供する。これらの薬剤は、h G M - C S F の異常な発現 (例えば、過剰発現) と関係がある疾患、状態または障害の治療に有用である。本明細書に記載の任意の抗 h G M - C S F モノクローナル抗体およびその抗原結合断片は、この目的の薬剤を製造するために使用することができる。
20

【 0087 】

抗体または抗原結合断片は、h G M - C S F 中の E L Y K (配列番号 2) および T M M A S H Y K Q H (配列番号 3) を認識する。

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(a) (i) X_1 が Y または H であり、 X_2 が G または A であるコンセンサス V_H - C D R 1 含有配列 F T F S X₁ X₂ M H (配列番号 314)、(i i) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 が L または V であり、 X_4 が T または I であり、 X_5 が Y または W であり、 X_6 が R または K であり、 X_7 が F または Y であり、 X_8 が R または K であるコンセンサス V_H - C D R 2 含有配列 X₃ X₄ X₅ H X_n G X_n X₆ K X₇ Y A D S V X₈ G (配列番号 315)、および (i i i) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 が M または V であり、 X_{10} が A または G であるコンセンサス V_H - C D R 3 含有配列 E X_n X₉ G X₁₀ X_n X_n D X_n (配列番号 316) を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および (b) (i) 各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} が H または Y であるコンセンサス V_L - C D R 1 含有配列 X_n G N X_n X_n N I G S X₁₁ A V G (配列番号 317)、(i i) X_{12} が R または K であり、 X_{13} が A または P であるコンセンサス V_L - C D R 2 含有配列 G X₁₂ S P X₁₃ S G (配列番号 318)、および (i i i) X_{14} が R または S であり、 X_{15} が V または L であるコンセンサス V_L - C D R 3 含有配列 S T W D S X₁₄ L S A V X₁₅ (配列番号 319) を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖の一部分を含む。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、h G M - C S F に、400 pM 以下の、別の実施形態では約 160 pM 未満の K_D で結合し (E V 1 0 1 8 または E V 1 0 1 9 など)、K_D は例に記載の技法に従い決定する。
30

他の実施形態では、前に挙げた抗 G M - C S F 抗体および断片のいずれかを組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、2、3、4、5、またはそれより多くのこのような抗 G M - C S F 抗体、断片またはこれらの組合せを組み合わせることができる。

【 0088 】

抗体および断片、D N A およびベクターの生成

以下に記載するのは、本発明において提供する不連続エピトープを認識する天然抗体の

10

20

30

40

50

產生であるが、しかしながら、特定の方法に限られるとは解釈すべきでない。本発明の範囲から逸脱せずに当技術分野内で、記載する特徴を置換することができる。

本発明の抗 h GM - C S F モノクローナル抗体およびその抗原結合部分は、以下のステップ：細胞クローニングを単離して抗体を產生するステップ、抗体產生細胞の得られたライブラリーから抗体陽性細胞を選択するステップ、および親和性による精製によって抗体陽性細胞の上清から得た抗体を精製するステップによって、特発性肺胞タンパク症患者から得た血液から誘導した。

【 0 0 8 9 】

1) h GM - C S F に対する完全ヒト抗体產生細胞クローニングの分離

特発性肺胞タンパク症 (I P A P) に罹患し血清中に高レベルの抗 h GM - C S F モノクローナル抗体を有する患者の血液から、B - リンパ球を単離する。次いで、B - リンパ球はその増殖を誘導する。その増殖を誘導するための方法はよく知られている。例として、癌の誘導因子、「エプスタインバーウイルス」(本明細書では以後 E B V として記載する) を、誘導型増殖のための形質転換法 (D . K o z b o r l a) において施用する。より具体的には、B - リンパ球に E B V を感染させ、その増殖を誘導する。増殖した細胞は、抗体產生細胞のライブラリーに維持する。

2) 抗体產生細胞のライブラリーからのモノクローナル抗体の単離

モノクローナル抗体を產生する際に一般的に施用される周知の方法を使用して、モノクローナル細胞を誘導増殖した細胞から選択する。

抗体產生細胞のライブラリーから、リンパ球を選択して h GM - C S F に結合する抗体を產生する。より具体的には、h GM - C S F に結合する抗体を產生する細胞集団 (クローン) を限界希釈法によって選択する。h GM - C S F および h GM - C S F に結合する分画の検出用に標識したマウス抗 h I g G 抗体を使用する、 E L I S A を利用することが好ましい。望ましい抗体のみを產生する細胞集団 (クローン) は、選択した抗体陽性細胞を培養しそれらを繰り返しスクリーニングすることによって得る。「抗体產生細胞クローニングを単離する」までのステップは、図 1 中に示すフローチャート中に例示する。

3) タンパク質 A またはタンパク質 G を使用する親和性による精製

抗 h GM - C S F モノクローナル抗体を精製するとき、ローラーボトル、2 リットルのスピナーフラスコ、または他の培養系中で選択した不死化細胞を培養することができる。上清を濾過し濃縮する。次いで、タンパク質 A - セファロースまたはタンパク質 G - セファロースなど (N e w J e r s e y 、 P i s c a t a w a y 、 P h a r m a c i a C o r p .) を用いた親和性クロマトグラフィーによってタンパク質を精製する。 P B S とバッファー溶液の交換後、タンパク質の濃度を 2 8 0 n m での O D 、または好ましくは比濁分析によって測定する。抗体アイソタイプは、アイソタイプ抗原に対して抗原特異的な方法によって調べる。

【 0 0 9 0 】

得られる抗 h GM - C S F モノクローナル抗体は、ヒト身体中で感作された B - リンパ球から產生される完全ヒト抗体であり、したがって抗 h GM - C S F モノクローナル抗体は、抗体に対する免疫反応をあまり示さない。抗体產生細胞がクローニングされる一方で、B - リンパ球は E B ウィルスによって感染され、E B ウィルスの活性によりその増殖が誘導される。したがって、このような E B ウィルスの活性の適用によって、抗体產生細胞がクローニングされることを特徴とする。E B ウィルスの方法には、ヒト身体中での天然抗体の產生、および高親和性を有する抗体の入手において利点がある。例えば、抗 h GM - C S F モノクローナル抗体の親和性は、人為的に免疫処置したマウスによって產生される抗体の 1 0 ~ 1 0 0 倍高い。ライブラリーは E B ウィルス感染によって増殖した一群の B - リンパ球を含む。ライブラリーから特異的抗体產生細胞クローニングを単離して、ヒト抗体を得ることができる。

前述のように、本発明の範囲から逸脱せずに当技術分野内で、記載する特徴を置換または変換することができる。本発明において、核酸、ベクターおよび宿主細胞は、組換え抗体またはその抗原結合部分を発現することができる。これらも本発明中に含まれる。

10

20

30

40

50

【0091】

以下の表中に示すのは、EV1018の重鎖変種および軽鎖変種ならびにEV1019の重鎖変種および軽鎖変種である。これらの表は、EV1018の重鎖および軽鎖に関する変種ならびにEV1019の重鎖および軽鎖に関する変種をそれぞれ与え、EV1018とEV1019のそれぞれに関する重鎖と軽鎖の全ての考えられる組合せの同定を可能にする。当業者は、当技術分野で知られている方法および本明細書に提供する情報を使用して、任意の組合せを生成することができる。

【0092】

さらなる態様では、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を產生するためのプロセス（方法）を本明細書に開示する。典型的には、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を產生するための方法は、重鎖および軽鎖またはFab領域からなる免疫グロブリンをコードするDNAから本質的になるDNAを入手または生成すること、それが適切なプロモーターと作用可能に連結するような形式で複製可能な発現ベクター中に生成したDNAを挿入し、それによって適切なプロモーターと作用可能に連結したDNAを含むベクターを生成すること、ベクターを宿主細胞中に導入し、それによってベクターを含有する宿主細胞を生成すること、DNAの発現および（1つまたは複数の）コードペプチドおよび抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片の生成に適した条件下で宿主細胞を培養することを含む。生成する抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片は、当技術分野で知られている方法によって、宿主細胞または宿主細胞培養物から回収することができる。

【0093】

より具体的には、プロセスは、宿主細胞中で少なくともV_H-CDR1、V_H-CDR2およびV_H-CDR3、およびV_L-CDR1、V_L-CDR2およびV_L-CDR3を生成することを含む。方法は、V_H-CDR1、V_H-CDR2、V_H-CDR3、V_L-CDR1、V_L-CDR2およびV_L-CDR3をコードするDNAを適切な宿主細胞中に導入し、生成した宿主細胞（V_H-CDR1、V_H-CDR2、V_H-CDR3、V_L-CDR1、V_L-CDR2、V_L-CDR3をコードするDNAを含有する宿主細胞）を、DNAの発現（コードペプチドの生成）、および抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片の形成／構築に適した条件下で維持し、それによって抗hGM-CSFモノクローナル抗体または抗原結合断片を生成することを含む。具体的な実施形態では、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、（a）（i）X₁がYまたはHであり、X₂がGまたはAであるコンセンサスV_H-CDR1含有配列FTFSX₁X₂MH（配列番号314）、（ii）各X_nは独立して任意の天然アミノ酸であり、X₃がLまたはVであり、X₄がTまたはIであり、X₅がYまたはWであり、X₆がRまたはKであり、X₇がFまたはYであり、X₈がRまたはKであるコンセンサスV_H-CDR2含有配列X₃X₄X₅HX_nGX_nX₆KX₇YADSVX₈G（配列番号315）、および（iii）各X_nは独立して任意の天然アミノ酸であり、X₉がMまたはVであり、X₁₀がAまたはGであるコンセンサスV_H-CDR3含有配列EX_nX₉GX₁₀X_nX_nDX_n（配列番号316）を含む重鎖、または抗体断片の場合は重鎖の一部分、および（b）（i）各X_nが独立して任意の天然アミノ酸であり、X₁₁がHまたはYであるコンセンサスV_L-CDR1含有配列X_nGNX_nX_nNIGSX₁₁AVG（配列番号317）、（ii）X₁₂がRまたはKであり、X₁₃がAまたはPであるコンセンサスV_L-CDR2含有配列GX₁₂SPX₁₃SG（配列番号318）、および（iii）X₁₄がRまたはSであり、X₁₅がVまたはLであるコンセンサスV_L-CDR3含有配列STWDSX₁₄LSAVX₁₅（配列番号319）を含む軽鎖、または抗体断片の場合は軽鎖またはその一部分を含み、抗hGM-CSFモノクローナル抗体または生成する抗原結合断片はhGM-CSFに結合する。V_H-CDR1、V_H-CDR2、V_H-CDR3、V_L-CDR1、V_L-CDR2およびV_L-CDR3をコードするDNAは、1つまたは多数の単位であってよい（例えば、V_H/V_L成分の全てが1つのDNAによってコードされる可能性があり、一部または全ての成分は別個のDNAによってコードされる可能性がある）。

10

20

30

40

50

【0094】

例えば、第1のDNAは完全な重鎖をコードすることができ、第2のDNAは完全な軽鎖をコードすることができる。完全な重鎖は配列番号10～33、38～80および160～183；222～245、320および322からなる群から選択することができ、完全な軽鎖は配列番号34～37、202～221、321および323からなる群から選択することができる。一実施形態では、完全な重鎖は配列番号10～33、38～80および160～183；222～245、320および322からなる群から選択され、完全な軽鎖は配列番号34～37、202～221、321および323からなる群から選択される。

【0095】

プロセスは、抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を単離することをさらに含むことができる。

【0096】

さらに本明細書の主題は、V_H-CDR1、および/またはV_H-CDR2、および/またはV_H-CDR3をコードするDNAを含むベクターである。V_H-CDR1はSYGMH(配列番号4)またはSHAMH(配列番号333)であり、V_H-CDR2はLTYHHGNRKFYADSVRG(配列番号5)またはVIWHDGSKKYYADSVKG(配列番号334)であり、V_H-CDR3はESMGAIENDN(配列番号6)またはEWVGGBTCD(配列番号335)である。

【0097】

さらに本明細書の主題は、V_L-CDR1、V_L-CDR2、およびV_L-CDR3をコードするDNAを含むベクターであり、V_L-CDR1はIGNNNNIGSHAVG(配列番号7)またはSGNSSNIGSYAVG(配列番号330)であり、V_L-CDR2はGRSPPS(配列番号8)またはGKSPAS(配列番号331)であり、V_L-CDR3はSTWDSSLSAVV(配列番号9)またはSTWDSSRLSAVL(配列番号332)である。

例えば、重鎖および軽鎖のリーダー配列はタンパク質成熟プロセス中に切断される。切断されたリーダー配列は、最終的な抗体の性質に対して全く影響がない。欠失した配列を補うために、連結またはPCR増幅法においてクローニングcDNAを合成オリゴヌクレオチドと共に組み込む。用語「リーダー配列」および「シグナル配列」は本明細書中で互換的に使用する。

別のプロセスでは、一対の短い重複オリゴヌクレオチドを用いて完全可変領域を合成し、次いで生成したオリゴヌクレオチドは、可変領域の人為的クローンが完全に得られるようPCR増幅法中で増幅する。

【0098】

本発明の別の態様は、hGM-CSFに結合しhGM-CSFの生理活性を中和することができる抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードする単離されたデオキシリボ核酸(DNA)に関するものであり、この単離されたDNAは、配列番号4～9からなる群から選択される少なくとも1つを含むアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む。本発明は、ヌクレオチド配列が配列番号330～335からなる群から選択される少なくとも1つを含むアミノ酸配列をコードする単離されたDNAも含む。

【0099】

単離されたデオキシリボ核酸(DNA)がhGM-CSFに結合しhGM-CSFの生理活性を中和することができる抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードするとき、以下の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片も、本発明中に組み込まれる：

厳密な条件下で前に記載したDNAとハイブリダイズすることができる単離されたDNA。

以下のベクターおよび宿主細胞も本発明中に組み込まれる：

10

20

30

40

50

- 1) 単離された D N A を組み込んだベクター
- 2) 組換え発現ベクターを組み込んだ宿主細胞。

さらに、ファージ表面上で組換え抗体を発現させるための遺伝子工学技法を利用する近年開発されたファージディスプレイ法を使用して、ファージ融合タンパク質として V_H および V_L 遺伝子を人為的にシャッフリングすることにより調製した、多様化 s c F v (可変領域の単鎖断片) 抗体を発現させることによって特異的抗体を得ることもできる。

【 0 1 0 0 】

本発明による抗体断片は、当業者に知られている任意の方法、例えば抗体をコードする切断型の D N A によってコードされる断片の組換え発現、または抗体アミノ酸鎖のタンパク質分解によって得ることができ、この場合当業者は、どの断片が抗原結合機能または中和活性を維持したかを決定するために、標準的な生物学的アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイを適用する。

【 0 1 0 1 】

本発明の特異的な抗体

本発明は、表 A に概要する通り、E V 1 0 1 8 抗体それ自体および E V 1 0 1 8 抗体の数々の変形 (例えば、変種) を提供するものである。ある実施形態において、重鎖は、野生型重鎖配列に対する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、軽鎖は、野生型 E V 1 0 1 8 軽鎖配列に対する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、重鎖および軽鎖は各々、1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、軽鎖、E V 1 0 1 8 - w t - オリジナル (配列番号 3 4) 、および以下の重鎖変種 : E V 1 0 1 8 (配列番号 1 0) 、 E V 1 0 1 8 - w t - I g G 1 K O (配列番号 1 1) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 A - I g G 1 K O (配列番号 1 2) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 V - I g G 1 K O (配列番号 1 3) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 D - I g G 1 K O (配列番号 1 4) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 E

I g G 1 K O (配列番号 1 5) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 K I g G 1 K O (配列番号 1 6) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 Q I g G 1 K O (配列番号 1 7) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 3 Q - N 9 5 T I g G 1 K O (配列番号 1 8) 、 E V 1 0 1 8 - w t I g G 1 - B I (配列番号 1 9) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 A I g G 1 - B I (配列番号 2 0) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 V I g G 1 - B I (配列番号 2 1) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 D I g G 1 - B I (配列番号 2 2) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 E I g G 1 - B I (配列番号 2 3) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 K I g G 1 - B I (配列番号 2 4) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 Q I g G 1 - B I (配列番号 2 5) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 3 Q - N 9 5 T I g G 1 - B I (配列番号 2 6) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 A I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 2 7) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 V I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 2 8) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 D I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 2 9) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 E I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 3 0) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 K I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 3 1) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 Q I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 3 2) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 3 Q - N 9 5 T I g G 1 - オリジナル - 定常 (配列番号 3 3) 、 E V 1 0 1 8 - w t - I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 3 8) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 A - I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 3 9) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 V - I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 0) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 D - I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 1) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 E I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 2) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 K I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 3) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 Q I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 4) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 3 Q - N 9 5 T I g G 1 - K O - Q V Q L (配列番号 4 5) 、 E V 1 0 1 8 - w t I g G 1 - Q V Q L - B I (配列番号 4 6) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 A I g G 1 - Q V Q L - B I (配列番号 4 7) 、 E V 1 0 1 8 - T 9 7 V I g G 1 - Q V Q L - B I (配列番号 4 8) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 D I g G 1 - Q V Q L - B I (配列番号 4 9) 、 E V 1 0 1 8 - N 9 5 E I g G 1 - Q V Q L - B I (配列番号 5 0)

10

20

30

40

50

)、EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI(配列番号51)、EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI(配列番号52)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-BI(配列番号53)、EV1018-IgG2(配列番号54)、EV1018-wt-IgG2(配列番号55)、EV1018-T97A-IgG2(配列番号56)、EV1018-T97V-IgG2(配列番号57)、EV1018-N95D-IgG2(配列番号58)、EV1018-N95E-IgG2(配列番号59)、EV1018-N95K-IgG2(配列番号60)、EV1018-N95Q-IgG2(配列番号61)、EV1018-N93Q-N95T-IgG2(配列番号62)、EV1018-IgG4(配列番号63)、EV1018-wt-IgG4(配列番号64)、EV1018-T97A-IgG4(配列番号65)、EV1018-T97V-IgG4(配列番号66)、EV1018-N95D-IgG4(配列番号67)、EV1018-N95E-IgG4(配列番号68)、EV1018-N95K-IgG4(配列番号69)、EV1018-N95Q-IgG4(配列番号70)、EV1018-N93Q-N95T-IgG4(配列番号71)、EV1018-IgG4-SP(配列番号72)、EV1018-wt-IgG4-SP(配列番号73)、EV1018-T97A-IgG4-SP(配列番号74)、EV1018-T97V-IgG4-SP(配列番号75)、EV1018-N95D-IgG4-SP(配列番号76)、EV1018-N95E-IgG4-SP(配列番号77)、EV1018-N95K-IgG4-SP(配列番号78)、EV1018-N95Q-IgG4-SP(配列番号79)およびEV1018-N93Q-N95T-IgG4-SP(配列番号80)の1つを含む。
10

【0102】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、軽鎖、EV1018-wt-BI(配列番号35)、および以下の重鎖変種：EV1018(配列番号10)、EV1018-wt-IgG1KO(配列番号11)、EV1018-T97A-IgG1KO(配列番号12)、EV1018-T97V-IgG1KO(配列番号13)、EV1018-N95D-IgG1KO(配列番号14)、EV1018-N95E IgG1KO(配列番号15)、EV1018-N95K IgG1KO(配列番号16)、EV1018-N95Q IgG1KO(配列番号17)、EV1018-N93Q-N95T IgG1KO(配列番号18)、EV1018-wt IgG1-BI(配列番号19)、EV1018-T97A IgG1-BI(配列番号20)、EV1018-T97V IgG1-BI(配列番号21)、EV1018-N95D IgG1-BI(配列番号22)、EV1018-N95E IgG1-BI(配列番号23)、EV1018-N95K IgG1-BI(配列番号24)、EV1018-N95Q IgG1-BI(配列番号25)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-BI(配列番号26)、EV1018-T97A IgG1-オリジナル-定常(配列番号27)、EV1018-T97V IgG1-オリジナル-定常(配列番号28)、EV1018-N95D IgG1-オリジナル-定常(配列番号29)、EV1018-N95E IgG1-オリジナル-定常(配列番号30)、EV1018-N95K IgG1-オリジナル-定常(配列番号31)、EV1018-N95Q IgG1-オリジナル-定常(配列番号32)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常(配列番号33)、EV1018-wt-IgG1-KO-QVQL(配列番号38)、EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL(配列番号39)、EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL(配列番号40)、EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL(配列番号41)、EV1018-N95E IgG1-KO-QVQL(配列番号42)、EV1018-N95K IgG1-KO-QVQL(配列番号43)、EV1018-N95Q IgG1-KO-QVQL(配列番号44)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-KO-QVQL(配列番号45)、EV1018-wt IgG1-QVQL-BI(配列番号46)、EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI(配列番号47)、EV1018-T97V IgG1-QVQL(配列番号48)。
20
30
40
50

L - B I (配列番号48)、EV1018 - N95D IgG1 - QVQL - BI (配列番号49)、EV1018 - N95E IgG1 - QVQL - BI (配列番号50)、EV1018 - N95K IgG1 - QVQL - BI (配列番号51)、EV1018 - N95Q IgG1 - QVQL - BI (配列番号52)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - QVQL - BI (配列番号53)、EV1018 - IgG2 (配列番号54)、EV1018 - wt - IgG2 (配列番号55)、EV1018 - T97A - IgG2 (配列番号56)、EV1018 - T97V - IgG2 (配列番号57)、EV1018 - N95D - IgG2 (配列番号58)、EV1018 - N95E - IgG2 (配列番号59)、EV1018 - N95K - IgG2 (配列番号60)、EV1018 - N95Q - IgG2 (配列番号61)、EV1018 - N93Q - N95T - IgG2 (配列番号62)、EV1018 - IgG4 (配列番号63)、EV1018 - wt - IgG4 (配列番号64)、EV1018 - T97A - IgG4 (配列番号65)、EV1018 - T97V - IgG4 (配列番号66)、EV1018 - N95D - IgG4 (配列番号67)、EV1018 - N95E - IgG4 (配列番号68)、EV1018 - N95K - IgG4 (配列番号69)、EV1018 - N95Q - IgG4 (配列番号70)、EV1018 - N93Q - N95T - IgG4 (配列番号71)、EV1018 - IgG4 - SP (配列番号72)、EV1018 - wt - IgG4 - SP (配列番号73)、EV1018 - T97A - IgG4 - SP (配列番号74)、EV1018 - T97V - IgG4 - SP (配列番号75)、EV1018 - N95D - IgG4 - SP (配列番号76)、EV1018 - N95E - IgG4 - SP (配列番号77)、EV1018 - N95K - IgG4 - SP (配列番号78)、EV1018 - N95Q - IgG4 - SP (配列番号79)およびEV1018 - N93Q - N95T - IgG4 - SP (配列番号80)の1つを含む。
10

【0103】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、軽鎖、EV1018 - wt - B12 (G1) (配列番号36)、および以下の重鎖変種：EV1018 (配列番号10)、EV1018 - wt - IgG1KO (配列番号11)、EV1018 - T97A - IgG1KO (配列番号12)、EV1018 - T97V - IgG1KO (配列番号13)、EV1018 - N95D - IgG1KO (配列番号14)、EV1018 - N95E IgG1KO (配列番号15)、EV1018 - N95K IgG1KO (配列番号16)、EV1018 - N95Q IgG1KO (配列番号17)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1KO (配列番号18)、EV1018 - wt IgG1 - BI (配列番号19)、EV1018 - T97A IgG1 - BI (配列番号20)、EV1018 - T97V IgG1 - BI (配列番号21)、EV1018 - N95D IgG1 - BI (配列番号22)、EV1018 - N95E IgG1 - BI (配列番号23)、EV1018 - N95K IgG1 - BI (配列番号24)、EV1018 - N95Q IgG1 - BI (配列番号25)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - BI (配列番号26)、EV1018 - T97A IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号27)、EV1018 - T97V IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号28)、EV1018 - N95D IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号29)、EV1018 - N95E IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号30)、EV1018 - N95K IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号31)、EV1018 - N95Q IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号32)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - オリジナル - 定常 (配列番号33)、EV1018 - wt - IgG1 - KO - QVQL (配列番号38)、EV1018 - T97A - IgG1 - KO - QVQL (配列番号39)、EV1018 - T97V - IgG1 - KO - QVQL (配列番号40)、EV1018 - N95D IgG1 - KO - QVQL (配列番号41)、EV1018 - N95E IgG1 - KO - QVQL (配列番号42)、EV1018 - N95K IgG1 - KO - QVQL (配列番号43)、EV1018 - N95Q IgG1 - KO - QVQL (配列番号44)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - KO - QVQL (配列番号45)。
20
30
40
50

、EV1018-wt IgG1-QVQL-BI(配列番号46)、EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI(配列番号47)、EV1018-T97V IgG1-QVQL-BI(配列番号48)、EV1018-N95D IgG1-QVQL-BI(配列番号49)、EV1018-N95E IgG1-QVQL-BI(配列番号50)、EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI(配列番号51)、EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI(配列番号52)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-BI(配列番号53)、EV1018-IgG2(配列番号54)、EV1018-wt-IgG2(配列番号55)、EV1018-T97A-IgG2(配列番号56)、EV1018-T97V-IgG2(配列番号57)、EV1018-N95D-IgG2(配列番号58)、EV1018-N95E-IgG2(配列番号59)、EV1018-N95K-IgG2(配列番号60)、EV1018-N95Q-IgG2(配列番号61)、EV1018-N93Q-N95T-IgG2(配列番号62)、EV1018-IgG4(配列番号63)、EV1018-wt-IgG4(配列番号64)、EV1018-T97A-IgG4(配列番号65)、EV1018-T97V-IgG4(配列番号66)、EV1018-N95D-IgG4(配列番号67)、EV1018-N95E-IgG4(配列番号68)、EV1018-N95K-IgG4(配列番号69)、EV1018-N95Q-IgG4(配列番号70)、EV1018-N93Q-N95T-IgG4(配列番号71)、EV1018-IgG4-SP(配列番号72)、EV1018-wt-IgG4-SP(配列番号73)、EV1018-T97A-IgG4-SP(配列番号74)、EV1018-T97V-IgG4-SP(配列番号75)、EV1018-N95D-IgG4-SP(配列番号76)、EV1018-N95E-IgG4-SP(配列番号77)、EV1018-N95K-IgG4-SP(配列番号78)、EV1018-N95Q-IgG4-SP(配列番号79)およびEV1018-N93Q-N95T-IgG4-SP(配列番号80)の1つを含む。
 10

【0104】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、軽鎖、EV1018-wt-オリジナル-定常(配列番号37)、および以下の重鎖変種：EV1018(配列番号10)、EV1018-wt-IgG1KO(配列番号11)、EV1018-T97A-IgG1KO(配列番号12)、EV1018-T97V-IgG1KO(配列番号13)、EV1018-N95D-IgG1KO(配列番号14)、EV1018-N95E-IgG1KO(配列番号15)、EV1018-N95K-IgG1KO(配列番号16)、EV1018-N95Q-IgG1KO(配列番号17)、EV1018-N93Q-N95T-IgG1KO(配列番号18)、EV1018-wt-IgG1-BI(配列番号19)、EV1018-T97A IgG1-BI(配列番号20)、EV1018-T97V IgG1-BI(配列番号21)、EV1018-N95D IgG1-BI(配列番号22)、EV1018-N95E IgG1-BI(配列番号23)、EV1018-N95K IgG1-BI(配列番号24)、EV1018-N95Q IgG1-BI(配列番号25)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-BI(配列番号26)、EV1018-T97A IgG1-オリジナル-定常(配列番号27)、EV1018-T97V IgG1-オリジナル-定常(配列番号28)、EV1018-N95D IgG1-オリジナル-定常(配列番号29)、EV1018-N95E IgG1-オリジナル-定常(配列番号30)、EV1018-N95K IgG1-オリジナル-定常(配列番号31)、EV1018-N95Q IgG1-オリジナル-定常(配列番号32)、EV1018-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常(配列番号33)、EV1018-wt-IgG1-KO-QVQL(配列番号38)、EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL(配列番号39)、EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL(配列番号40)、EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL(配列番号41)、EV1018-N95E IgG1-KO-QVQL(配列番号42)、EV1018-N95K IgG1-KO-QVQL(配列番号43)。
 20

Q L (配列番号 4 3)、EV1018 - N95Q IgG1 - KO - QVQL (配列番号 4 4)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - KO - QVQL (配列番号 4 5)、EV1018 - wt IgG1 - QVQL - BI (配列番号 4 6)、EV1018 - T97A IgG1 - QVQL - BI (配列番号 4 7)、EV1018 - T97V IgG1 - QVQL - BI (配列番号 4 8)、EV1018 - N95D IgG1 - QVQL - BI (配列番号 4 9)、EV1018 - N95E IgG1 - QVQL - BI (配列番号 5 0)、EV1018 - N95K IgG1 - QVQL - BI (配列番号 5 1)、EV1018 - N95Q IgG1 - QVQL - BI (配列番号 5 2)、EV1018 - N93Q - N95T IgG1 - QVQL - BI (配列番号 5 3)、EV1018 - IgG2 (配列番号 5 4)、EV1018 - wt - IgG2 (配列番号 5 5)、EV1018 - T97A - IgG2 (配列番号 5 6)、EV1018 - T97V - IgG2 (配列番号 5 7)、EV1018 - N95D - IgG2 (配列番号 5 8)、EV1018 - N95E - IgG2 (配列番号 5 9)、EV1018 - N95K - IgG2 (配列番号 6 0)、EV1018 - N95Q - IgG2 (配列番号 6 1)、EV1018 - N93Q - N95T - IgG2 (配列番号 6 2)、EV1018 - IgG4 (配列番号 6 3)、EV1018 - wt - IgG4 (配列番号 6 4)、EV1018 - T97A - IgG4 (配列番号 6 5)、EV1018 - T97V - IgG4 (配列番号 6 6)、EV1018 - N95D - IgG4 (配列番号 6 7)、EV1018 - N95E - IgG4 (配列番号 6 8)、EV1018 - N95K - IgG4 (配列番号 6 9)、EV1018 - N95Q - IgG4 (配列番号 7 0)、EV1018 - N93Q - N95T - IgG4 (配列番号 7 1)、EV1018 - IgG4 - SP (配列番号 7 2)、EV1018 - wt - IgG4 - SP (配列番号 7 3)、EV1018 - T97A - IgG4 - SP (配列番号 7 4)、EV1018 - T97V - IgG4 - SP (配列番号 7 5)、EV1018 - N95D - IgG4 - SP (配列番号 7 6)、EV1018 - N95E - IgG4 - SP (配列番号 7 7)、EV1018 - N95K - IgG4 - SP (配列番号 7 8)、EV1018 - N95Q - IgG4 - SP (配列番号 7 9)およびEV1018 - N93Q - N95T - IgG4 - SP (配列番号 8 0)の1つを含む。

【0105】

本発明は、表Bに概要する、抗体EV1019それ自体およびEV1019抗体の変種の多数を提供する。ある実施形態において、重鎖は、野生型重鎖配列に対して1つまたは複数のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、軽鎖は、野生型EV1019軽鎖配列に対して1つまたは複数のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、重鎖および軽鎖は各々、1つまたは複数のアミノ酸置換を含む。

【0106】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 (配列番号 160)、およびEV1019 - wt - オリジナル (配列番号 202)、EV1019 - wt - BI (配列番号 203)、EV1019 - wt - BI2 (配列番号 204)、EV1019 - wt - オリジナル - 定常 (配列番号 205)、EV1019 - N25S (配列番号 206)、EV1019 - N25S - BI2 (配列番号 207)、EV1019 - N25G (配列番号 208)、EV1019 - N25G - BI2 (配列番号 209)、EV1019 - N25T (配列番号 210)、EV1019 - N25T - BI2 (配列番号 211)、EV1019 - N25R (配列番号 212)、EV1019 - N25R - BI2 (配列番号 213)、EV1019 - N25Q (配列番号 214)、EV1019 - N25Q - BI2 (配列番号 215)、EV1019 - S27N (配列番号 216)、EV1019 - S27N - BI2 (配列番号 217)、EV1019 - S27G (配列番号 218)、EV1019 - S27G - BI2 (配列番号 219)、EV1019 - S27A (配列番号 220)およびEV1019 - S27A - BI2 (配列番号 221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0107】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1

10

20

30

40

50

019-wt-IgG1-BI (配列番号161)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。 10

【0108】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-wt-IgG1KO (配列番号162)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。 20

【0109】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105G (配列番号163)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。 30

【0110】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105G-IgG1-BI (配列番号164)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV101 40

9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 209)、EV1019 - N 2 5 T (配列番号 210)、EV1019 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 211)、EV1019 - N 2 5 R (配列番号 212)、EV1019 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 213)、EV1019 - N 2 5 Q (配列番号 214)、EV1019 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 215)、EV1019 - S 2 7 N (配列番号 216)、EV1019 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 217)、EV1019 - S 2 7 G (配列番号 218)、EV1019 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 219)、EV1019 - S 2 7 A (配列番号 220)およびEV1019 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0111】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C 1 0 5 G - I g G 1 K O (配列番号 165)、およびEV1019 - w t - オリジナル (配列番号 202)、EV1019 - w t - B I (配列番号 203)、EV1019 - w t - B I 2 (配列番号 204)、EV1019 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 205)、EV1019 - N 2 5 S (配列番号 206)、EV1019 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 207)、EV1019 - N 2 5 G (配列番号 208)、EV1019 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 209)、EV1019 - N 2 5 T (配列番号 210)、EV1019 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 211)、EV1019 - N 2 5 R (配列番号 212)、EV1019 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 213)、EV1019 - N 2 5 Q (配列番号 214)、EV1019 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 215)、EV1019 - S 2 7 N (配列番号 216)、EV1019 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 217)、EV1019 - S 2 7 G (配列番号 218)、EV1019 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 219)、EV1019 - S 2 7 A (配列番号 220)およびEV1019 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0112】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C 1 0 5 S (配列番号 166)、およびEV1019 - w t - オリジナル (配列番号 202)、EV1019 - w t - B I (配列番号 203)、EV1019 - w t - B I 2 (配列番号 204)、EV1019 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 205)、EV1019 - N 2 5 S (配列番号 206)、EV1019 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 207)、EV1019 - N 2 5 G (配列番号 208)、EV1019 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 209)、EV1019 - N 2 5 T (配列番号 210)、EV1019 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 211)、EV1019 - N 2 5 R (配列番号 212)、EV1019 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 213)、EV1019 - N 2 5 Q (配列番号 214)、EV1019 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 215)、EV1019 - S 2 7 N (配列番号 216)、EV1019 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 217)、EV1019 - S 2 7 G (配列番号 218)、EV1019 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 219)、EV1019 - S 2 7 A (配列番号 220)およびEV1019 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0113】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C 1 0 5 S - I g G 1 - B I (配列番号 167)、およびEV1019 - w t - オリジナル (配列番号 202)、EV1019 - w t - B I (配列番号 203)、EV1019 - w t - B I 2 (配列番号 204)、EV1019 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 205)、EV1019 - N 2 5 S (配列番号 206)、EV1019 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 207)、EV1019 - N 2 5 G (配列番号 208)、EV1019 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 209)、EV1019 - N 2 5 T (配列番号 210)、EV1019 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 211)、EV1019 - N 2 5 R (配列番号 212)、EV1019 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 213)、EV1019 - N 2 5 Q (配列番号 214)、EV1019 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 215)、EV1019 - S 2 7 N (配列番号 216)、EV1019 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 217)、EV1019 - S 2 7 A (配列番号 220)およびEV1019 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

17)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0114】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105S-IgG1KO(配列番号168)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0115】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105A(配列番号169)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0116】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105A-IgG1-BI(配列番号170)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0117】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1

10

20

30

40

50

019-C105A-IgG1KO(配列番号171)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。
10

【0118】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105Q(配列番号172)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。
20

【0119】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105Q-IgG1-BI(配列番号173)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。
30

【0120】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105Q-IgG1KO(配列番号174)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019
40

- N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0121】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 T (配列番号 1 7 5)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0122】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 T - I g G 1 - B I (配列番号 1 7 6)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0123】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 T - I g G 1 K O (配列番号 1 7 7)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

7)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0124】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M(配列番号178)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0125】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M-IgG1-BI(配列番号179)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0126】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M-IgG1KO(配列番号180)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0127】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1

10

20

30

40

50

019-C105L (配列番号181)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
10

【0128】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105L-IgG1-BI (配列番号182)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
20

【0129】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105L-IgG1KO (配列番号183)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
30

【0130】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-IgG2 (配列番号222)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI 50

2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0131】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-wt-IgG4 (配列番号223)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0132】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-wt-IgG4SP (配列番号224)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0133】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105G-IgG2 (配列番号225)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217) 50

、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0134】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105G-IgG4(配列番号226)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0135】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105G-IgG4SP(配列番号227)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0136】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105S-IgG2(配列番号228)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0137】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1

50

019-C105S-IgG4 (配列番号229)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
10

【0138】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105S-IgG4SP (配列番号230)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
20

【0139】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105A-IgG2 (配列番号231)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
30

【0140】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105A-IgG4 (配列番号232)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25Q (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号214)、EV1019-S27N (配列番号215)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号216)、EV1019-S27G (配列番号217)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号218)、EV1019-S27A (配列番号219) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号220) からなる群から選択される軽鎖を含む。
40

25G - BI2 (配列番号209)、EV1019 - N25T (配列番号210)、EV1019 - N25T - BI2 (配列番号211)、EV1019 - N25R (配列番号212)、EV1019 - N25R - BI2 (配列番号213)、EV1019 - N25Q (配列番号214)、EV1019 - N25Q - BI2 (配列番号215)、EV1019 - S27N (配列番号216)、EV1019 - S27N - BI2 (配列番号217)、EV1019 - S27G (配列番号218)、EV1019 - S27G - BI2 (配列番号219)、EV1019 - S27A (配列番号220)およびEV1019 - S27A - BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0141】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C105A - IgG4SP (配列番号233)、およびEV1019 - wt - オリジナル (配列番号202)、EV1019 - wt - BI (配列番号203)、EV1019 - wt - BI2 (配列番号204)、EV1019 - wt - オリジナル - 定常 (配列番号205)、EV1019 - N25S (配列番号206)、EV1019 - N25S - BI2 (配列番号207)、EV1019 - N25G (配列番号208)、EV1019 - N25G - BI2 (配列番号209)、EV1019 - N25T (配列番号210)、EV1019 - N25T - BI2 (配列番号211)、EV1019 - N25R (配列番号212)、EV1019 - N25R - BI2 (配列番号213)、EV1019 - N25Q (配列番号214)、EV1019 - N25Q - BI2 (配列番号215)、EV1019 - S27N (配列番号216)、EV1019 - S27N - BI2 (配列番号217)、EV1019 - S27G (配列番号218)、EV1019 - S27G - BI2 (配列番号219)、EV1019 - S27A (配列番号220)およびEV1019 - S27A - BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0142】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C105Q - IgG2 (配列番号234)、およびEV1019 - wt - オリジナル (配列番号202)、EV1019 - wt - BI (配列番号203)、EV1019 - wt - BI2 (配列番号204)、EV1019 - wt - オリジナル - 定常 (配列番号205)、EV1019 - N25S (配列番号206)、EV1019 - N25S - BI2 (配列番号207)、EV1019 - N25G (配列番号208)、EV1019 - N25G - BI2 (配列番号209)、EV1019 - N25T (配列番号210)、EV1019 - N25T - BI2 (配列番号211)、EV1019 - N25R (配列番号212)、EV1019 - N25R - BI2 (配列番号213)、EV1019 - N25Q (配列番号214)、EV1019 - N25Q - BI2 (配列番号215)、EV1019 - S27N (配列番号216)、EV1019 - S27N - BI2 (配列番号217)、EV1019 - S27G (配列番号218)、EV1019 - S27G - BI2 (配列番号219)、EV1019 - S27A (配列番号220)およびEV1019 - S27A - BI2 (配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0143】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019 - C105Q - IgG4 (配列番号235)、およびEV1019 - wt - オリジナル (配列番号202)、EV1019 - wt - BI (配列番号203)、EV1019 - wt - BI2 (配列番号204)、EV1019 - wt - オリジナル - 定常 (配列番号205)、EV1019 - N25S (配列番号206)、EV1019 - N25S - BI2 (配列番号207)、EV1019 - N25G (配列番号208)、EV1019 - N25G - BI2 (配列番号209)、EV1019 - N25T (配列番号210)、EV1019 - N25T - BI2 (配列番号211)、EV1019 - N25R (配列番号212)、EV1019 - N25R - BI2 (配列番号213)、EV1019 - N25Q (配列番号214)、EV1019 - N25Q - BI2 (配列番号215)、EV1019 - S27N (配列番号216)、EV1019 - S27N - BI2 (配列番号217) 50

、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0144】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105Q-IgG4SP(配列番号236)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0145】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105T-IgG2(配列番号237)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0146】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105T-IgG4(配列番号238)、およびEV1019-wt-オリジナル(配列番号202)、EV1019-wt-BI(配列番号203)、EV1019-wt-BI2(配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常(配列番号205)、EV1019-N25S(配列番号206)、EV1019-N25S-BI2(配列番号207)、EV1019-N25G(配列番号208)、EV1019-N25G-BI2(配列番号209)、EV1019-N25T(配列番号210)、EV1019-N25T-BI2(配列番号211)、EV1019-N25R(配列番号212)、EV1019-N25R-BI2(配列番号213)、EV1019-N25Q(配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2(配列番号215)、EV1019-S27N(配列番号216)、EV1019-S27N-BI2(配列番号217)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0147】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1

10

20

30

40

50

019-C105T-IgG4SP (配列番号239)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
 【0148】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M-IgG2 (配列番号240)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
 【0149】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M-IgG4 (配列番号241)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
 【0150】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、EV1019-C105M-IgG4SP (配列番号242)、およびEV1019-wt-オリジナル (配列番号202)、EV1019-wt-BI (配列番号203)、EV1019-wt-BI2 (配列番号204)、EV1019-wt-オリジナル-定常 (配列番号205)、EV1019-N25S (配列番号206)、EV1019-N25S-BI2 (配列番号207)、EV1019-N25G (配列番号208)、EV1019-N25G-BI2 (配列番号209)、EV1019-N25T (配列番号210)、EV1019-N25T-BI2 (配列番号211)、EV1019-N25R (配列番号212)、EV1019-N25R-BI2 (配列番号213)、EV1019-N25Q (配列番号214)、EV1019-N25Q-BI2 (配列番号215)、EV1019-S27N (配列番号216)、EV1019-S27N-BI2 (配列番号217)、EV1019-S27G (配列番号218)、EV1019-S27G-BI2 (配列番号219)、EV1019-S27A (配列番号220) およびEV1019-S27A-BI2 (配列番号221) からなる群から選択される軽鎖を含む。
 【0150】

- N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0151】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 L - I g G 2 (配列番号 2 4 3)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0152】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 L - I g G 4 (配列番号 2 4 4)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0153】

本発明のいくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、重鎖、E V 1 0 1 9 - C 1 0 5 L - I g G 4 S P (配列番号 2 4 5)、およびE V 1 0 1 9 - w t - オリジナル (配列番号 2 0 2)、E V 1 0 1 9 - w t - B I (配列番号 2 0 3)、E V 1 0 1 9 - w t - B I 2 (配列番号 2 0 4)、E V 1 0 1 9 - w t - オリジナル - 定常 (配列番号 2 0 5)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S (配列番号 2 0 6)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 S - B I 2 (配列番号 2 0 7)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G (配列番号 2 0 8)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 G - B I 2 (配列番号 2 0 9)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T (配列番号 2 1 0)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 T - B I 2 (配列番号 2 1 1)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R (配列番号 2 1 2)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 R - B I 2 (配列番号 2 1 3)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q (配列番号 2 1 4)、E V 1 0 1 9 - N 2 5 Q - B I 2 (配列番号 2 1 5)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N (配列番号 2 1 6)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 N - B I 2 (配列番号 2 1 7)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G (配列番号 2 1 8)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 G - B I 2 (配列番号 2 1 9)、E V 1 0 1 9 - S 2 7 A (配列番号 2 2 0)およびE V 1 0 1 9 - S 2 7 A - B I 2 (配列番号 2 2 1)からなる群から選択される軽鎖を含む。

7)、EV1019-S27G(配列番号218)、EV1019-S27G-BI2(配列番号219)、EV1019-S27A(配列番号220)およびEV1019-S27A-BI2(配列番号221)からなる群から選択される軽鎖を含む。

【0154】

さらに、重鎖の可変領域および軽鎖の可変領域を組み合わせて、抗原に結合するFab断片を產生してもよい。同じまたは同等の抗原結合性親和性を保持するこのような組合せは、単鎖可変断片(scfv)などの抗原結合断片の様々なバージョンを生成するのに有用である。scfvは、短い(通常、セリン、グリシン)リンカーと一緒に連結している免疫グロブリンの重鎖および軽鎖の可変領域の融合であり、当技術分野ではよく知られている。

10

したがって、EV1018重鎖の可変領域を、EV1018軽鎖の可変領域と組み合わせてもよい。いくつかの実施形態において、重鎖および/または軽鎖の可変領域は、鎖の野生型配列に比べて1つまたは複数のアミノ酸の変化を含む変種であってよい。同様に、EV1019重鎖の可変領域をEV1019軽鎖の可変領域と組み合わせてもよい。いくつかの実施形態において、重鎖および/または軽鎖の可変領域は、鎖の野生型配列に比べて1つまたは複数のアミノ酸の変化を含む変種であってよい。

【0155】

いくつかの実施形態において、以下の1018重鎖可変領域(例えば、野生型およびその変種):EV1018-VH(配列番号348)、EV1018-VH-wt(配列番号349)、EV1018-VH-T97A(配列番号350)、EV1018-VH-T97V(配列番号351)、EV1018-VH-N95D(配列番号352)、EV1018-VH-N95E(配列番号353)、EV1018-VH-N95K(配列番号354)、EV1018-VH-N95Q(配列番号355)、EV1018-VH-N93Q-N95T(配列番号356)、EV1018-VH-T97A IgG1-オリジナル-定常(配列番号357)、EV1018-VH-T97V IgG1-オリジナル-定常(配列番号358)、EV1018-VH-N95D IgG1-オリジナル-定常(配列番号359)、EV1018-VH-N95E IgG1-オリジナル-定常(配列番号360)、EV1018-VH-N95K IgG1-オリジナル-定常(配列番号361)、EV1018-VH-N95Q IgG1-オリジナル-定常(配列番号362)、およびEV1018-VH-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常(配列番号363)のいずれか1つを、軽鎖可変領域EV1018-VL-wt-オリジナル(配列番号364)と組み合わせて、hGM-CSFに結合する抗原結合断片を形成してもよい。

20

【0156】

いくつかの実施形態において、以下の1018重鎖可変領域(例えば、野生型およびその変種):EV1018-VH(配列番号348)、EV1018-VH-wt(配列番号349)、EV1018-VH-T97A(配列番号350)、EV1018-VH-T97V(配列番号351)、EV1018-VH-N95D(配列番号352)、EV1018-VH-N95E(配列番号353)、EV1018-VH-N95K(配列番号354)、EV1018-VH-N95Q(配列番号355)、EV1018-VH-N93Q-N95T(配列番号356)、EV1018-VH-T97A IgG1-オリジナル-定常(配列番号357)、EV1018-VH-T97V IgG1-オリジナル-定常(配列番号358)、EV1018-VH-N95D IgG1-オリジナル-定常(配列番号359)、EV1018-VH-N95E IgG1-オリジナル-定常(配列番号360)、EV1018-VH-N95K IgG1-オリジナル-定常(配列番号361)、EV1018-VH-N95Q IgG1-オリジナル-定常(配列番号362)、およびEV1018-VH-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常(配列番号363)のいずれか1つを、軽鎖可変領域、EV1018-VL-wt-BI(配列番号365)と組み合わせて、hGM-CSFに結合する抗原結合断片を形成してもよい。

40

50

【0157】

同様に、いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-wt(配列番号152)、およびEV1019-VL-wt(配列番号184)、EV1019-VL-BI(配列番号185)、EV1019-VL-N25S(配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S(配列番号187)、EV1019-VL-N25G(配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G(配列番号189)、EV1019-VL-N25T(配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T(配列番号191)、EV1019-VL-N25R(配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R(配列番号193)、EV1019-VL-N25Q(配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q(配列番号195)、EV1019-VL-S27N(配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N(配列番号197)、EV1019-VL-S27G(配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G(配列番号199)、EV1019-VL-S27A(配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A(配列番号201)からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。
10

【0158】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105G(配列番号153)、およびEV1019-VL-wt(配列番号184)、EV1019-VL-BI(配列番号185)、EV1019-VL-N25S(配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S(配列番号187)、EV1019-VL-N25G(配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G(配列番号189)、EV1019-VL-N25T(配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T(配列番号191)、EV1019-VL-N25R(配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R(配列番号193)、EV1019-VL-N25Q(配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q(配列番号195)、EV1019-VL-S27N(配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N(配列番号197)、EV1019-VL-S27G(配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G(配列番号199)、EV1019-VL-S27A(配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A(配列番号201)からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。
20

【0159】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105S(配列番号154)、およびEV1019-VL-wt(配列番号184)、EV1019-VL-BI(配列番号185)、EV1019-VL-N25S(配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S(配列番号187)、EV1019-VL-N25G(配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G(配列番号189)、EV1019-VL-N25T(配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T(配列番号191)、EV1019-VL-N25R(配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R(配列番号193)、EV1019-VL-N25Q(配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q(配列番号195)、EV1019-VL-S27N(配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N(配列番号197)、EV1019-VL-S27G(配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G(配列番号199)、EV1019-VL-S27A(配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A(配列番号201)からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。
30

【0160】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105A(配列番号155)、およびEV1019-VL-wt(配列番号184)、EV1019-VL-BI(配列番号185)、EV1019-VL-N25S(配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S(配列番号187)、
40

EV1019-VL-N25G (配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G (配列番号189)、EV1019-VL-N25T (配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T (配列番号191)、EV1019-VL-N25R (配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R (配列番号193)、EV1019-VL-N25Q (配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q (配列番号195)、EV1019-VL-S27N (配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N (配列番号197)、EV1019-VL-S27G (配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G (配列番号199)、EV1019-VL-S27A (配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A (配列番号201) からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。 10

【0161】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105T (配列番号156)、およびEV1019-VL-wt (配列番号184)、EV1019-VL-BI (配列番号185)、EV1019-VL-N25S (配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S (配列番号187)、EV1019-VL-N25G (配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G (配列番号189)、EV1019-VL-N25T (配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T (配列番号191)、EV1019-VL-N25R (配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R (配列番号193)、EV1019-VL-N25Q (配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q (配列番号195)、EV1019-VL-S27N (配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N (配列番号197)、EV1019-VL-S27G (配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G (配列番号199)、EV1019-VL-S27A (配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A (配列番号201) からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。 20

【0162】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105M (配列番号157)、およびEV1019-VL-wt (配列番号184)、EV1019-VL-BI (配列番号185)、EV1019-VL-N25S (配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S (配列番号187)、EV1019-VL-N25G (配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G (配列番号189)、EV1019-VL-N25T (配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T (配列番号191)、EV1019-VL-N25R (配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R (配列番号193)、EV1019-VL-N25Q (配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q (配列番号195)、EV1019-VL-S27N (配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N (配列番号197)、EV1019-VL-S27G (配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G (配列番号199)、EV1019-VL-S27A (配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A (配列番号201) からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。 40

【0163】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105Q (配列番号158)、およびEV1019-VL-wt (配列番号184)、EV1019-VL-BI (配列番号185)、EV1019-VL-N25S (配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S (配列番号187)、EV1019-VL-N25G (配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G (配列番号189)、EV1019-VL-N25T (配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T (配列番号191)、EV1019-VL-N25R (配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R (配列番号193)、EV1019-VL-N25Q (配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q (配列番号195) 50

95)、EV1019-VL-S27N(配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N(配列番号197)、EV1019-VL-S27G(配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G(配列番号199)、EV1019-VL-S27A(配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A(配列番号201)からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。

【0164】

いくつかの実施形態において、EV1019の抗原結合断片は、重鎖可変領域、EV1019-VH-C105L(配列番号159)、およびEV1019-VL-wt(配列番号184)、EV1019-VL-BI(配列番号185)、EV1019-VL-N25S(配列番号186)、EV1019-VL-BI-N25S(配列番号187)、EV1019-VL-N25G(配列番号188)、EV1019-VL-BI-N25G(配列番号189)、EV1019-VL-N25T(配列番号190)、EV1019-VL-BI-N25T(配列番号191)、EV1019-VL-N25R(配列番号192)、EV1019-VL-BI-N25R(配列番号193)、EV1019-VL-N25Q(配列番号194)、EV1019-VL-BI-N25Q(配列番号195)、EV1019-VL-S27N(配列番号196)、EV1019-VL-BI-S27N(配列番号197)、EV1019-VL-S27G(配列番号198)、EV1019-VL-BI-S27G(配列番号199)、EV1019-VL-S27A(配列番号200)、EV1019-VL-BI-S27A(配列番号201)からなる群から選択される軽鎖可変領域を含む。

10

20

【0165】

本発明内の変形

本発明は、全長の抗hGM-CSF抗体もしくはその抗原結合部分、または抗hGM-CSF抗体の部分の、2つ以上の種類を同時に投与する場合、それらを含む。したがって、hGM-CSFを認識する2重特異性抗体および多特異性抗体も本発明に含まれる。

抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分の変形を上記の記載において説明してあるが、記載した特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく当技術分野では置き換えられ、または変換されてよい。

【0166】

すなわち、本発明の範囲に以下の抗体またはその抗原結合部分が含まれる：

30

(I)全長の抗体、およびその抗原結合部分

(II)抗体の部分、ならびに

(III)組換えのヒトモノクローナル抗体、モノクローナル抗体(キメラ抗体およびヒト化抗体を含む)、またはhGM-CSFに特異的に結合することができ、その生理活性を中和することができるその抗原結合部分(組換えのヒトモノクローナル抗体は、可変領域およびCDRを表す、配列番号4~9および330~335、配列番号364および365、ならびに配列番号348~363、配列番号184~201、および配列番号152~159のアミノ酸配列に基づいてあらゆるよく知られている技術によって得られる)。

上記の方法によって生成した特異的な抗体またはその抗原結合部分が、本明細書に記載する配列番号4~9、または330~335からなる各群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列に基づいて適用される場合、抗体またはその抗原結合部分も本発明に組み入れられる。

40

【0167】

抗体の変種のリスト

以下に提供する表は、それぞれEV1018抗体およびEV1019抗体に対する有用な抗体鎖および断片のリストを提供する。

表A:EV1018抗体に対する重鎖および軽鎖の変種および可変領域のリスト

EV1018重鎖変種		EV1018軽鎖変種	
EV1018	配列番号10	EV1018-wt-オリジナル	配列番号34
EV1018-wt-IgG1KO	配列番号11	EV1018-wt-BI	配列番号35
EV1018-T97A-IgG1KO	配列番号12	EV1018-wt-BI2 (G1)	配列番号36
EV1018-T97V-IgG1KO	配列番号13	EV1018-wt-オリジナル-定常	配列番号37
EV1018-N95D-IgG1KO	配列番号14	EV1018-VL-wt-オリジナル	配列番号364
EV1018-N95E IgG1KO	配列番号15	EV1018-VL-wt-BI	配列番号365
EV1018-N95K IgG1KO	配列番号16		
EV1018-N95Q IgG1KO	配列番号17		
EV1018-N93Q-N95T IgG1KO	配列番号18		
EV1018-wt IgG1-BI	配列番号19		
EV1018-T97A IgG1-BI	配列番号20		
EV1018-T97V IgG1-BI	配列番号21		
EV1018-N95D IgG1-BI	配列番号22		
EV1018-N95E IgG1-BI	配列番号23		
EV1018-N95K IgG1-BI	配列番号24		

EV1018-N95Q IgG1-BI	配列番号25		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-BI	配列番号26		
EV1018-T97A IgG1-オリジナル-定常	配列番号27		
EV1018-T97V IgG1-オリジナル-定常	配列番号28		
EV1018-N95D IgG1-オリジナル-定常	配列番号29		
EV1018-N95E IgG1-オリジナル-定常	配列番号30		
EV1018-N95K IgG1-オリジナル-定常	配列番号31		
EV1018-N95Q IgG1-オリジナル-定常	配列番号32		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常	配列番号33		
EV1018-wt-IgG1-KO-QVQL	配列番号38		
EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL	配列番号39		
EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL	配列番号40		
EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL	配列番号41		
EV1018-N95E IgG1-KO-QVQL	配列番号42		
EV1018-N95K IgG1-KO-QVQL	配列番号43		
EV1018-N95Q IgG1-KO-QVQL	配列番号44		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-KO-QVQL	配列番号45		
EV1018-wt IgG1-QVQL-BI	配列番号46		
EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI	配列番号47		
EV1018-T97V IgG1-QVQL-BI	配列番号48		
EV1018-N95D IgG1-QVQL-BI	配列番号49		
EV1018-N95E IgG1-QVQL-BI	配列番号50		
EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI	配列番号51		

10

20

30

40

EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI	配列番号52		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-BI	配列番号53		
EV1018-IgG2	配列番号54		
EV1018-wt-IgG2	配列番号55		
EV1018-T97A-IgG2	配列番号56		
EV1018-T97V-IgG2	配列番号57		
EV1018-N95D-IgG2	配列番号58		
EV1018-N95E-IgG2	配列番号59		
EV1018-N95K-IgG2	配列番号60		
EV1018-N95Q-IgG2	配列番号61		
EV1018-N93Q-N95T-IgG2	配列番号62		
EV1018-IgG4	配列番号63		
EV1018-wt-IgG4	配列番号64		
EV1018-T97A-IgG4	配列番号65		
EV1018-T97V-IgG4	配列番号66		
EV1018-N95D-IgG4	配列番号67		
EV1018-N95E-IgG4	配列番号68		
EV1018-N95K-IgG4	配列番号69		
EV1018-N95Q-IgG4	配列番号70		
EV1018-N93Q-N95T-IgG4	配列番号71		
EV1018-IgG4-SP	配列番号72		
EV1018-wt-IgG4-SP	配列番号73		
EV1018-T97A-IgG4-SP	配列番号74		
EV1018-T97V-IgG4-SP	配列番号75		
EV1018-N95D-IgG4-SP	配列番号76		
EV1018-N95E-IgG4-SP	配列番号77		
EV1018-N95K-IgG4-SP	配列番号78		
EV1018-N95Q-IgG4-SP	配列番号79		
EV1018-N93Q-N95T-IgG4-SP	配列番号80		
EV1018	配列番号81		
EV1018-wt-IgG1KO	配列番号82		
EV1018-T97A-IgG1KO	配列番号83		
EV1018-T97V-IgG1KO	配列番号84		
EV1018-N95D-IgG1KO	配列番号85		
EV1018-N95E IgG1KO	配列番号86		
EV1018-N95K IgG1KO	配列番号87		
EV1018-N95Q IgG1KO	配列番号88		
EV1018-N93Q-N95T IgG1KO	配列番号89		
EV1018-wt IgG1-BI	配列番号90		
EV1018-T97A IgG1-BI	配列番号91		
EV1018-T97V IgG1-BI	配列番号92		

10

20

30

40

EV1018-N95D IgG1-BI	配列番号93		
EV1018-N95E IgG1-BI	配列番号94		
EV1018-N95K IgG1-BI	配列番号95		
EV1018-N95Q IgG1-BI	配列番号96		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-BI	配列番号97		
EV1018-T97A IgG1-オリジナル-定常	配列番号98		
EV1018-T97V IgG1-オリジナル-定常	配列番号99		
EV1018-N95D IgG1-オリジナル-定常	配列番号100		10
EV1018-N95E IgG1-オリジナル-定常	配列番号101		
EV1018-N95K IgG1-オリジナル-定常	配列番号102		
EV1018-N95Q IgG1-オリジナル-定常	配列番号103		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常	配列番号104		
EV1018-wt-IgG1-KO-QVQL	配列番号109		
EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL	配列番号110		
EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL	配列番号111		
EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL	配列番号112		
EV1018-N95E IgG1-KO-QVQL	配列番号113		
EV1018-N95K IgG1-KO-QVQL	配列番号114		
EV1018-N95Q IgG1-KO-QVQL	配列番号115		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-KO-QVQL	配列番号116		
EV1018-wt IgG1-QVQL-BI	配列番号117		
EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI	配列番号118		
EV1018-T97V IgG1-QVQL-BI	配列番号119		
EV1018-N95D IgG1-QVQL-BI	配列番号120		

10

20

30

40

EV1018-N95E IgG1-QVQL-BI	配列番号121		
EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI	配列番号122		
EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI	配列番号123		
EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-B I	配列番号124		
EV1018-IgG2	配列番号125		
EV1018-wt-IgG2	配列番号126		
EV1018-T97A-IgG2	配列番号127		
EV1018-T97V-IgG2	配列番号128		
EV1018-N95D-IgG2	配列番号129		
EV1018-N95E-IgG2	配列番号130		
EV1018-N95K-IgG2	配列番号131		
EV1018-N95Q-IgG2	配列番号132		
EV1018-N93Q-N95T-IgG2	配列番号133		
EV1018-IgG4	配列番号134		
EV1018-wt-IgG4	配列番号135		
EV1018-T97A-IgG4	配列番号136		
EV1018-T97V-IgG4	配列番号137		
EV1018-N95D-IgG4	配列番号138		
EV1018-N95E-IgG4	配列番号139		
EV1018-N95K-IgG4	配列番号140		
EV1018-N95Q-IgG4	配列番号141		
EV1018-N93Q-N95T-IgG4	配列番号142		
EV1018-IgG4-SP	配列番号143		
EV1018-wt-IgG4-SP	配列番号144		
EV1018-T97A-IgG4-SP	配列番号145		
EV1018-T97V-IgG4-SP	配列番号146		
EV1018-N95D-IgG4-SP	配列番号147		
EV1018-N95E-IgG4-SP	配列番号148		
EV1018-N95K-IgG4-SP	配列番号149		
EV1018-N95Q-IgG4-SP	配列番号150		
EV1018-N93Q-N95T-IgG4-S	配列番号151		
EV1018-VH	配列番号348		
EV1018-VH-wt	配列番号349		
EV1018-VH-T97A	配列番号350		
EV1018-VH-T97V	配列番号351		
EV1018-VH-N95D	配列番号352		
EV1018-VH-N95E	配列番号353		
EV1018-VH-N95K	配列番号354		

10

20

30

40

EV1018-VH-N95Q	配列番号355		
EV1018-VH-N93Q-N95T	配列番号356		
EV1018-VH-T97A IgG1-オリジナル-定常	配列番号357		
EV1018-VH-T97V IgG1-オリジナル-定常	配列番号358		
EV1018-VH-N95D IgG1-オリジナル-定常	配列番号359		
EV1018-VH-N95E IgG1-オリジナル-定常	配列番号360		
EV1018-VH-N95K IgG1-オリジナル-定常	配列番号361		
EV1018-VH-N95Q IgG1-オリジナル-定常	配列番号362		
EV1018-VH-N93Q-N95T IgG1-オリジナル-定常	配列番号363		

10

【 0 1 6 8 】

表B:EV1019抗体に対する重鎖および軽鎖の変種および可変領域のリスト

EV1019重鎖変種	EV1019軽鎖変種	
EV1019-VH-wt	配列番号152	EV1019-VL-wt
EV1019-VH-C105G	配列番号153	EV1019-VL-BI
EV1019-VH-C105S	配列番号154	EV1019-VL-N25S
EV1019-VH-C105A	配列番号155	EV1019-VL-BI-N25S
EV1019-VH-C105T	配列番号156	EV1019-VL-N25G
EV1019-VH-C105M	配列番号157	EV1019-VL-BI-N25G
EV1019-VH-C105Q	配列番号158	EV1019-VL-N25T
EV1019-VH-C105L	配列番号159	EV1019-VL-BI-N25T
EV1019	配列番号160	EV1019-VL-N25R
EV1019-wt-IgG1-BI	配列番号161	EV1019-VL-BI-N25R
EV1019-wt-IgG1KO	配列番号162	EV1019-VL-N25Q
EV1019-C105G	配列番号163	EV1019-VL-BI-N25Q
EV1019-C105G-IgG1-BI	配列番号164	EV1019-VL-S27N
EV1019-C105G-IgG1KO	配列番号165	EV1019-VL-BI-S27N
EV1019-C105S	配列番号166	EV1019-VL-S27G
EV1019-C105S-IgG1-BI	配列番号167	EV1019-VL-BI-S27G
EV1019-C105S-IgG1KO	配列番号168	EV1019-VL-S27A
EV1019-C105A	配列番号169	EV1019-VL-BI-S27A
EV1019-C105A-IgG1-BI	配列番号170	EV1019-wt-オリジナル
EV1019-C105A-IgG1KO	配列番号171	EV1019-wt-BI
EV1019-C105Q	配列番号172	EV1019-wt-BI2
EV1019-C105Q-IgG1-BI	配列番号173	EV1019-wt-オリジナル-定常
EV1019-C105Q-IgG1KO	配列番号174	EV1019-N25S

20

30

40

EV1019-C105T	配列番号175	EV1019-N25S-BI2	配列番号207
EV1019-C105T-IgG1-BI	配列番号176	EV1019-N25G	配列番号208
EV1019-C105T-IgG1KO	配列番号177	EV1019-N25G-BI2	配列番号209
EV1019-C105M	配列番号178	EV1019-N25T	配列番号210
EV1019-C105M-IgG1-BI	配列番号179	EV1019-N25T-BI2	配列番号211
EV1019-C105M-IgG1KO	配列番号180	EV1019-N25R	配列番号212
EV1019-C105L	配列番号181	EV1019-N25R-BI2	配列番号213
EV1019-C105L-IgG1-BI	配列番号182	EV1019-N25Q	配列番号214
EV1019-C105L-IgG1KO	配列番号183	EV1019-N25Q-BI2	配列番号215
EV1019-IgG2	配列番号222	EV1019-S27N	配列番号216
EV1019-wt-IgG4	配列番号223	EV1019-S27N-BI2	配列番号217
EV1019-wt-IgG4SP	配列番号224	EV1019-S27G	配列番号218
EV1019-C105G-IgG2	配列番号225	EV1019-S27G-BI2	配列番号219
EV1019-C105G-IgG4	配列番号226	EV1019-S27A	配列番号220
EV1019-C105G-IgG4SP	配列番号227	EV1019-S27A-BI2	配列番号221
EV1019-C105S-IgG2	配列番号228	EV1019-wt-オリジナル	配列番号270
EV1019-C105S-IgG4	配列番号229	EV1019-wt-BI	配列番号271
EV1019-C105S-IgG4SP	配列番号230	EV1019-wt-BI2	配列番号272
EV1019-C105A-IgG2	配列番号231	EV1019-wt-オリジナル-定常	配列番号273
EV1019-C105A-IgG4	配列番号232	EV1019-N25S	配列番号274
EV1019-C105A-IgG4SP	配列番号233	EV1019-N25S-BI2	配列番号275
EV1019-C105Q-IgG2	配列番号234	EV1019-N25G	配列番号276
EV1019-C105Q-IgG4	配列番号235	EV1019-N25G-BI2	配列番号277
EV1019-C105Q-IgG4SP	配列番号236	EV1019-N25T	配列番号278
EV1019-C105T-IgG2	配列番号237	EV1019-N25T-BI2	配列番号279
EV1019-C105T-IgG4	配列番号238	EV1019-N25R	配列番号280
EV1019-C105T-IgG4SP	配列番号239	EV1019-N25R-BI2	配列番号281
EV1019-C105M-IgG2	配列番号240	EV1019-N25Q	配列番号282
EV1019-C105M-IgG4	配列番号241	EV1019-N25Q-BI2	配列番号283
EV1019-C105M-IgG4SP	配列番号242	EV1019-S27N	配列番号284
EV1019-C105L-IgG2	配列番号243	EV1019-S27N-BI2	配列番号285
EV1019-C105L-IgG4	配列番号244	EV1019-S27G	配列番号286
EV1019-C105L-IgG4SP	配列番号245	EV1019-S27G-BI2	配列番号287
EV1019	配列番号246	EV1019-S27A	配列番号288
EV1019-wt-IgG1-BI	配列番号247	EV1019-S27A-BI2	配列番号289
EV1019-wt-IgG1KO	配列番号248		
EV1019-C105G	配列番号249		
EV1019-C105G-IgG1-BI	配列番号250		
EV1019-C105G-IgG1KO	配列番号251		
EV1019-C105S	配列番号252		
EV1019-C105S-IgG1-BI	配列番号253		
EV1019-C105S-IgG1KO	配列番号254		

10

20

30

40

EV1019-C105A	配列番号255		
EV1019-C105A-IgG1-BI	配列番号256		
EV1019-C105A-IgG1KO	配列番号257		
EV1019-C105Q	配列番号258		
EV1019-C105Q-IgG1-BI	配列番号259		
EV1019-C105Q-IgG1KO	配列番号260		
EV1019-C105T	配列番号261		
EV1019-C105T-IgG1-BI	配列番号262		
EV1019-C105T-IgG1KO	配列番号263		
EV1019-C105M	配列番号264		
EV1019-C105M-IgG1-BI	配列番号265		
EV1019-C105M-IgG1KO	配列番号266		
EV1019-C105L	配列番号267		
EV1019-C105L-IgG1-BI	配列番号278		
EV1019-C105L-IgG1KO	配列番号269		
EV1019-IgG2	配列番号290		
EV1019-wt-IgG4	配列番号291		
EV1019-wt-IgG4SP	配列番号292		
EV1019-C105G-IgG2	配列番号293		
EV1019-C105G-IgG4	配列番号294		
EV1019-C105G-IgG4SP	配列番号295		
EV1019-C105S-IgG2	配列番号296		
EV1019-C105S-IgG4	配列番号297		
EV1019-C105S-IgG4SP	配列番号298		
EV1019-C105A-IgG2	配列番号299		
EV1019-C105A-IgG4	配列番号300		
EV1019-C105A-IgG4SP	配列番号301		
EV1019-C105Q-IgG2	配列番号302		
EV1019-C105Q-IgG4	配列番号303		
EV1019-C105Q-IgG4SP	配列番号304		
EV1019-C105T-IgG2	配列番号305		
EV1019-C105T-IgG4	配列番号306		
EV1019-C105T-IgG4SP	配列番号307		
EV1019-C105M-IgG2	配列番号308		
EV1019-C105M-IgG4	配列番号309		
EV1019-C105M-IgG4SP	配列番号310		
EV1019-C105L-IgG2	配列番号311		
EV1019-C105L-IgG4	配列番号312		
EV1019-C105L-IgG4SP	配列番号313		

10

20

30

40

【 0 1 6 9 】

本発明の様々な実施形態

以下の実施形態において、本発明をより詳しく記載する。実施形態の記載は特許請求の範囲作成要項により知られている方法で構成される。なぜなら、本特許出願によって付与される保護範囲が導かれ得る教示を明細書において例示するのに有用であると思われるからである。

項目 1 . 一実施形態は、hGM-CSF(配列番号1)中のELYK(配列番号2)およびTMMASHYKQH(配列番号3)を認識する、単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

50

項目 2 . 別の実施形態は、

(a) コンセンサス V_H - CDR 1 含有配列、コンセンサス V_H - CDR 2 含有配列およびコンセンサス V_H - CDR 3 含有配列を含む重鎖であって、

(i) 前記コンセンサス V_H - CDR 1 含有配列が $F T F S X_1 X_2 M H$ (配列番号 314) であり、式中、 X_1 が Y または H であり、 X_2 が G または A であり、

(i i) 前記コンセンサス V_H - CDR 2 含有配列が $X_3 X_4 X_5 H X_n G X_n X_6 K X_7 Y$ $A D S V X_8 G$ (配列番号 315) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_3 が L または V であり、 X_4 が T または I であり、 X_5 が Y または W であり、 X_6 が R または K であり、 X_7 が F または Y であり、 X_8 が R または K であり、

(i i i) 前記コンセンサス V_H - CDR 3 含有配列が $E X_n X_9 G X_{10} X_n X_n D X_n$ (配列番号 316) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_9 が M または V であり、 X_{10} が A または G である重鎖、および

(b) コンセンサス V_L - CDR 1 含有配列、コンセンサス V_L - CDR 2 含有配列およびコンセンサス V_L - CDR 3 含有配列を含む軽鎖であって、

(i) 前記コンセンサス V_L - CDR 1 含有配列が $X_n G N X_n X_n N I G S X_{11} A V G$ (配列番号 317) であり、式中、各 X_n は独立して任意の天然アミノ酸であり、 X_{11} が H または Y であり、

(i i) 前記コンセンサス V_L - CDR 2 含有配列が $G X_{12} S P X_{13} S G$ (配列番号 318) であり、式中、 X_{12} が R または K であり、 X_{13} が A または P であり、

(i i i) 前記コンセンサス V_L - CDR 3 含有配列が $S T W D S X_{14} L S A V X_{15}$ (配列番号 319) であり、式中、 X_{14} が R または S であり、 X_{15} が V または L である軽鎖

を含むことを特徴とする、単離された抗 hGM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。他の実施形態では、項目 1 または項目 2 の抗体または抗原結合断片は、hGM - CSF に、好ましくは 450 pM 未満の K_D で特異的に結合する。

項目 3 . 別の実施形態は、項目 1 または 2 で挙げた特性に加えて、ヒト GM - CSF に 400 pM 未満の K_D で結合する、項目 1 または 2 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 4 . 別の実施形態は、 K_D が 160 pM 未満である、項目 3 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 5 . 別の実施形態は、hGM - CSF 活性を中和し、したがって、TF - 1 増殖アッセイにおいて ED80 で測定すると、抗体またはその抗原結合断片の IC50 値が 100 pM 未満である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 6 . 別の実施形態は、

IC50 値が 40 pM 未満または 30 pM 未満または 25 pM 未満である、項目 5 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。本発明のさらに好ましい抗体またはその抗原結合断片の IC50 値は、TF - 1 増殖アッセイにおいて ED80 で測定すると、20 pM 未満、25 pM 未満、30 pM 未満または 40 pM 未満である。

項目 7 . 別の実施形態は、IC50 値が 20 pM 未満である、項目 5 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 8 . 別の実施形態は、重鎖が、ガンマ 1 (γ_1)、ガンマ 2 (γ_2)、ガンマ 3 (γ_3) およびガンマ 4 (γ_4) からなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 9 . 別の実施形態は、重鎖が、配列番号 10 ~ 33、38 ~ 80、160 ~ 183、222 ~ 244 および 245 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 1 ~ 8 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 10 . 別の実施形態は、軽鎖がラムダ軽鎖である、項目 1 ~ 9 にいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 11 . 別の実施形態は、ラムダ軽鎖が、以下のアミノ酸置換：R100G または A

10

20

30

40

50

153Gの少なくとも1個または両方を含む、項目10で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目12. 別の実施形態は、軽鎖が、配列番号34～37、202～220および221からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目1～11のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目13. 別の実施形態は、軽鎖がカッパ軽鎖である、項目1～9のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目14. 別の実施形態は、重鎖が、ガンマ1(1)、ガンマ2(2)、ガンマ3(3)およびガンマ4(4)からなる群から選択され、前記軽鎖がラムダ軽鎖である、項目1～13のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。 10

項目15. 別の実施形態は、重鎖が、Q3E、T97A、T97V、N95D、N95E、N95K、N95Q、N93Q/N95T、K144R、L164AおよびL165Aからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目1～13のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目16. 別の実施形態は、V_H-CDR1が、アミノ酸配列SYGMH(配列番号4)またはSHAMH(配列番号333)を含む、項目1～15のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目17. 別の実施形態は、V_H-CDR2が、アミノ酸配列LTYHHGNRKFYADSVRG(配列番号5)またはV_IWHDGSKKYYADSVKG(配列番号334)を含む、項目1～16のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。 20

項目18. 別の実施形態は、V_H-CDR3が、アミノ酸配列ESMGAIENDN(配列番号6)またはEWVGCTCDS(配列番号335)を含む、項目1～17のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目19. 別の実施形態は、V_L-CDR1が、アミノ酸配列IGNNNNIGSHA VG(配列番号7)またはSGNSNSNIGSYAVG(配列番号330)を含む、項目1～18のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目20. 別の実施形態は、V_L-CDR2が、アミノ酸配列GRSPPS(配列番号8)またはGKSPAS(配列番号331)を含む、項目1～19のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目21. 別の実施形態は、V_L-CDR3が、アミノ酸残基STWDSSLSAVV(配列番号9)またはSTWDSSLAVL(配列番号332)を含む、項目1～20のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。 30

項目22. 別の実施形態は、6個の異なるCDRを含み、前記6個のCDRの配列が配列番号4～9である、単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。他の実施形態では、項目22の抗体または抗原結合断片は、hGM-CSFに、好ましくは450pM未満、好ましくは400pMまたは160pMのK_Dで特異的に結合する。

項目22A. 別の実施形態は、項目2～22のいずれかで開示した単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片と組み合わせた、項目1で開示した単離された抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。 40

項目23. 別の実施形態は、(i)ガンマ1(1)、ガンマ2(2)、ガンマ3(3)およびガンマ4(4)からなる群から選択される重鎖またはその断片、ならびに(i)カッパ軽鎖である軽鎖を含む、項目22で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目24. 別の実施形態は、(i)ガンマ1(1)、ガンマ2(2)、ガンマ3(3)およびガンマ4(4)からなる群から選択される重鎖またはその断片、ならびに(i)ラムダ軽鎖である軽鎖を含む、項目22で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目25. 別の実施形態は、6個の異なるCDRを含み、前記6個のCDRの配列が配列番号330～335である、hGM-CSFに特異的に結合する単離された抗hGM- 50

C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 26 . 別の実施形態は、(i) ガンマ 1 (1)、ガンマ 2 (2)、ガンマ 3 (3) およびガンマ 4 (4) からなる群から選択される重鎖またはその断片、ならびに (ii) カッパ軽鎖である軽鎖を含む、項目 25 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 27 . 別の実施形態は、(i) ガンマ 1 (1)、ガンマ 2 (2)、ガンマ 3 (3) およびガンマ 4 (4) からなる群から選択される重鎖、ならびに (iii) ラムダ軽鎖である軽鎖を含む、項目 25 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 28 . 別の実施形態は、シグナル配列をさらに含む、項目 1 ~ 27 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 29 . 別の実施形態は、シグナル配列が、配列番号 324、325 および 326 からなる群から選択される、項目 28 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 30 . 別の実施形態は、重鎖配列を有する重鎖および軽鎖配列を有する軽鎖を含み、前記重鎖配列が配列番号 10 または配列番号 11 ~ 33、38 ~ 79 および 80 からなる群から選択されるその変種であり、前記軽鎖配列が配列番号 34 である、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 31 . 別の実施形態は、重鎖配列を有する重鎖および軽鎖配列を有する軽鎖を含み、前記重鎖配列が配列番号 10 または配列番号 11 ~ 33、38 ~ 79 および 80 からなる群から選択されるその変種であり、前記軽鎖配列が配列番号 35 である、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 32 . 別の実施形態は、重鎖配列を有する重鎖および軽鎖配列を有する軽鎖を含み、前記重鎖配列が配列番号 10 または配列番号 11 ~ 33、38 ~ 79 および 80 からなる群から選択されるその変種であり、前記軽鎖配列が配列番号 36 である、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 33 . 別の実施形態は、重鎖配列を有する重鎖および軽鎖配列を有する軽鎖を含み、前記重鎖配列が配列番号 10 または配列番号 11 ~ 33、38 ~ 79 および 80 からなる群から選択されるその変種であり、前記軽鎖配列が配列番号 37 である、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 34 . 別の実施形態は、重鎖配列を有する重鎖および軽鎖配列を有する軽鎖を含み、前記重鎖配列が配列番号 160 または配列番号 161 ~ 244 および 245 からなる群から選択されるその変種であり、前記軽鎖配列が配列番号 202 または配列番号 203 ~ 220 および 221 からなる群から選択されるその変種である、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 35 . 別の実施形態は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 152 または配列番号 153 ~ 158 および 159 からなる群から選択されるその変種である前記重鎖可変領域、ならびに軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 184 または配列番号 185 ~ 200 および 201 からなる群から選択されるその変種である前記軽鎖可変領域を含む、単離された抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 36 . 別の実施形態は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 152 である、項目 35 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 37 . 別の実施形態は、軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 184 である、項目 35 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 38 . 別の実施形態は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 152 であり、軽鎖可変領域のアミノ酸配列が 184 である、項目 35 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 39 . 別の実施形態は、抗体が Ig G₁ () クラス (サブクラス) に属する、項目 35 ~ 38 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 40 . 別の実施形態は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 348 または配列番号 349 ~ 362 および 363 からなる群から選択されるその変種である前記重鎖可変領域、ならびに軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 364 または配列番号 365 であ

10

20

30

40

50

る前記軽鎖可変領域を含む、単離された抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

項目 4 1 . 別の実施形態は、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 3 4 8 である、項目 4 0 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 4 2 . 別の実施形態は、軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 3 6 4 である、項目 4 0 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 4 3 . 別の実施形態は、軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 3 6 5 である、項目 4 0 で開示した抗体またはその抗原結合断片である。

項目 4 4 . 別の実施形態は、抗体が Ig G₁ () クラス (サブクラス) に属する、項目 4 0 ~ 4 3 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。 10

項目 4 5 . 別の実施形態は、項目 1 ~ 4 4 で開示した抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはその抗原結合断片をコードする単離された核酸である。

項目 4 6 . 別の実施形態は、核酸が DNA である、項目 4 5 で開示した核酸である。

項目 4 7 . 別の実施形態は、項目 4 6 で開示した DNA を含むベクターである。

項目 4 8 . 別の実施形態は、前記ベクターが発現ベクターである、項目 4 7 で開示したベクターを含む宿主細胞である。

項目 4 9 . 別の実施形態は、(a) 項目 1 ~ 4 4 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片、および (b) 抗体またはその抗原結合断片を含有する 1 つまたは複数の容器を含むキットである。

項目 5 0 . 別の実施形態は、医療で使用するための、項目 1 ~ 4 4 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片である。 20

項目 5 1 . 別の実施形態は、項目 1 ~ 4 4 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容される担体を含む組成物である。

項目 5 2 . 別の実施形態は、組成物が、いずれも h GM - C SF に結合する複数の前記抗体、複数の前記抗原結合断片、または少なくとも 1 種の前記抗体および少なくとも 1 種の前記抗原結合断片を含むように、 h GM - C SF に結合する第 2 の単離された抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、項目 5 1 で開示した組成物である。

項目 5 3 . 別の実施形態は、前記抗体またはその抗原結合断片の少なくとも 1 種が、配列番号 1 0 ~ 8 0 、 1 5 2 ~ 2 4 5 、 3 2 0 ~ 3 2 3 、 3 4 8 ~ 3 6 4 および 3 6 5 からなる群から選択される配列を有するポリペプチドである、項目 5 2 の組成物である。 30

項目 5 4 . 別の実施形態は、項目 5 1 ~ 5 3 のいずれかで開示した組成物および前記組成物を含有する 1 つまたは複数の容器を含むキットである。

項目 5 5 . 別の実施形態は、

指示書をさらに含む、項目 4 9 または項目 5 4 で開示したキットである。

項目 5 6 . 別の実施形態は、対象における h GM - C SF の過剰発現に関連した疾患または障害を治療するための医薬品を製造または調製するための、項目 1 ~ 4 4 および 5 1 ~ 5 3 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片または組成物であって、 h GM - C SF に結合し、 h GM - C SF 活性を中和することができる抗体またはその抗原結合断片または組成物である。

項目 5 7 . 別の実施形態は、疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、喘息、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関連する関節疾患、乾癬、骨髓性白血病ならびに多発性硬化症からなる群から選択される、項目 5 6 で開示した使用である。 40

項目 5 8 . 別の実施形態は、抗体または抗原結合断片が 5 0 0 m g を超えない用量で対象に投与される、項目 5 6 または 5 7 で開示した使用である。

項目 5 9 . 別の実施形態は、対象における h GM - C SF の過剰発現に関連した疾患または障害を治療するための、項目 1 ~ 4 4 および 5 1 ~ 5 3 のいずれかで開示した抗体またはその抗原結合断片または組成物の使用であって、前記抗体またはその抗原結合断片が h GM - C SF に結合し、 h GM - C SF 活性を中和することができる使用である。

項目 6 0 . 別の実施形態は、疾患または障害が、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、喘息、囊胞性線維症、間質性肺疾患、鼻炎、関節炎および関連する関節疾患、乾癬、骨髓性白

血病ならびに多発性硬化症からなる群から選択される、項目 5 9 で開示した使用である。項目 6 1 . 別の実施形態は、抗体または抗原結合断片が 5 0 0 m g を超えない用量で対象に投与される、項目 5 9 または 6 0 で開示した使用である。

項目 6 2 . 別の実施形態は、配列番号 2 および 3 で開示したポリペプチドにおける h G M - C S F のエピトープであって、前記エピトープが項目 2 2 または 2 5 で開示した抗体またはその抗原結合断片によって認識され、前記ポリペプチド配列が h G M - C S F (配列番号 1) の不連続部分を表すエピトープである。

項目 6 3 . 別の実施形態は、ヒト G M - C S F の不連続な部分であるエピトープであって、ヒト G M - C S F (配列番号 1) のアミノ酸残基 7 7 ~ 8 0 およびヒト G M - C S F (配列番号 1) のアミノ酸残基 9 5 ~ 1 0 4 を含み、配列番号 4 ~ 9 または配列番号 3 3 0 ~ 3 3 5 で開示した 6 個の異なる C D R を含む抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片によって認識されるエピトープである。 10

項目 6 4 . 別の実施形態は、h G M - C S F に結合する抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片を宿主細胞で產生する方法であって、前記抗体またはその抗原結合断片が少なくともコンセンサス V_H - C D R 1 含有配列、コンセンサス V_H - C D R 2 含有配列、コンセンサス V_H - C D R 3 含有配列、コンセンサス V_L - C D R 1 含有配列、コンセンサス V_L - C D R 2 含有配列およびコンセンサス V_L - C D R 3 含有配列を含み、前記方法が、

(i) 少なくとも前記コンセンサス V_H - C D R 1 含有配列、前記コンセンサス V_H - C D R 2 含有配列、前記コンセンサス V_H - C D R 3 含有配列、前記コンセンサス V_L - C D R 1 含有配列、前記コンセンサス V_L - C D R 2 含有配列および前記コンセンサス V_L - C D R 3 含有配列をコードする少なくとも 1 種の D N A 配列を含む宿主細胞を得ることであって、 20

(a) 前記コンセンサス V_H - C D R 1 含有配列が F T F S X₁ X₂ M H (配列番号 3 1 4) であり、式中、 X₁ が Y または H であり、 X₂ が G または A であり、

(b) 前記コンセンサス V_H - C D R 2 含有配列が X₃ X₄ X₅ H X_n G X_n X₆ K X₇ Y A D S V X₈ G (配列番号 3 1 5) であり、式中、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X₃ が L または V であり、 X₄ が T または I であり、 X₅ が Y または W であり、 X₆ が R または K であり、 X₇ が F または Y であり、 X₈ が R または K であり、 30

(c) 前記コンセンサス V_H - C D R 3 含有配列が E X_n X₉ G X₁₀ X_n D X_n (配列番号 3 1 6) であり、式中、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X₉ が M または V であり、 X₁₀ が A または G であり、

(d) 前記コンセンサス V_L - C D R 1 含有配列が X_n G N X_n X_n N I G S X₁₁ A V G (配列番号 3 1 7) であり、式中、各 X_n が独立して任意の天然アミノ酸であり、 X₁₁ が H または Y であり、

(e) 前記コンセンサス V_L - C D R 2 含有配列が G X₁₂ S P X₁₃ S G (配列番号 3 1 8) であり、式中、 X₁₂ が R または K であり、 X₁₃ が A または P であり、

(f) 前記コンセンサス V_L - C D R 3 含有配列が S T W D S X₁₄ L S A V X₁₅ (配列番号 3 1 9) であり、式中、 X₁₄ が R または S であり、 X₁₅ が V または L であること、および 40

(i i) 宿主細胞を D N A の発現および抗体またはその抗原結合断片の產生に適した条件下で培養することを含む方法である。

項目 6 5 . 別の実施形態は、前記少なくとも 1 種の D N A が重鎖またはその部分および軽鎖またはその部分をコードし、前記重鎖またはその部分が配列番号 1 0 ~ 3 3 、 3 8 ~ 8 0 、 1 5 2 ~ 1 8 3 、 2 2 2 ~ 2 4 5 、 3 4 8 ~ 3 6 2 および 3 6 3 からなる群から選択される配列を有し、前記軽鎖またはその部分が配列番号 3 4 ~ 3 7 、 1 8 4 ~ 2 2 1 、 3 6 4 および 3 6 5 からなる群から選択される配列を有する、項目 6 4 で開示した方法である。

項目 6 6 . 別の実施形態は、抗体またはその抗原結合断片を単離することをさらに含む 50

、項目 6 4 または 6 5 で開示した方法である。

項目 6 7 . 別の実施形態は、抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容される担体を含む組成物を調製することをさらに含む、項目 6 4 ~ 6 6 のいずれかで開示した方法である。

項目 6 8 . 別の実施形態は、 V_H - C D R 1、 V_H - C D R 2 および V_H - C D R 3 をコードする D N A 配列を含むベクターであって、

V_H - C D R 1 が S Y G M H (配列番号 4) または S H A M H (配列番号 3 3 3) であり、

V_H - C D R 2 が L T Y H H G N R K F Y A D S V R G (配列番号 5) または V I W H D G S K K Y Y A D S V K G (配列番号 3 3 4) であり、

10

V_H - C D R 3 が E S M G A I N D N (配列番号 6) または E W V G G T C D S (配列番号 3 3 5) であるベクターである。

項目 6 9 . 別の実施形態は、 V_L - C D R 1、 V_L - C D R 2 および V_L - C D R 3 をコードする D N A 配列を含むベクターであって、

V_L - C D R 1 が、 I G N N N N I G S H A V G (配列番号 7) または S G N S S N I G S Y A V G (配列番号 3 3 0) であり、

V_L - C D R 2 が、 G R S P P S G (配列番号 8) または G K S P A S G (配列番号 3 3 1) であり、

V_L - C D R 3 が、 S T W D S S L S A V V (配列番号 9) または S T W D S R L S A V L (配列番号 3 3 2) であるベクターである。

20

項目 7 0 . 別の実施形態は、

(i) 生物学的試料またはペプチドライブラーーを、エピトープを含むプローブと接触させること、

(i i) 前記プローブに特異的に結合する分子を単離すること、および

(i i i) 前記分子を同定すること

を含む、項目 6 2 または 6 3 で開示したエピトープに結合する分子の同定方法である。

項目 7 1 . 別の実施形態は、

(i v) (i i i) の分子を産生すること

をさらに含む、項目 7 0 で開示した方法である。

項目 7 2 . 別の実施形態は、前記分子が抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、項目 7 0 または 7 1 で開示した方法である。

30

項目 7 3 . 別の実施形態は、プローブが検出可能なマーカーをさらに含む、項目 7 0 ~ 7 2 のいずれかで開示した方法である。

項目 7 4 . 別の実施形態は、プローブが固定化されている、項目 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項で開示した方法である。

項目 7 5 . 別の実施形態は、 h G M - C S F (h G M - C S F) に結合し、 h G M - C S F (h G M - C S F) の生理活性を中和することができる抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、配列番号 4 から 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸配列によって表された相補性決定領域 (C D R) を有することを特徴とする、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

40

項目 7 6 . 別の実施形態は、 h G M - C S F に結合し、 h G M - C S F の生理活性を中和することができる抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、配列番号 3 3 0 から 3 3 5 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸配列によって表された相補性決定領域 (C D R) を有することを特徴とする、抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 7 7 . 別の実施形態は、相補性決定領域 (C D R) 内に 1 つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加されたアミノ酸配列を有することを特徴とする、項目 7 5 または項目 7 6 で開示した抗 h G M - C S F モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 7 8 . 別の実施形態は、 T F - 1 細胞が h G M - C S F の誘導によって増殖する場

50

合、約 1.4 pM の濃度で T F - 1 細胞の増殖を約 50 % 阻害することを特徴とする、項目 75 から項目 77 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 79 . 別の実施形態は、末梢血樹状細胞の増殖を阻害することを特徴とする、項目 78 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 80 . 別の実施形態は、h GM - CSF に 4×10^{-10} M 以下の K_D 値で高い親和性を有することを特徴とする、項目 78 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 81 . 別の実施形態は、IgG₁ () クラス (サブクラス) に属することを特徴とする、項目 75 から項目 80 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。
10

項目 82 . 別の実施形態は、ヒトモノクローナル抗体であることを特徴とする、項目 75 から項目 81 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

項目 83 . 別の実施形態は、項目 75 から項目 82 で開示した抗 h GM - CSF モノクローナル抗体または抗原結合部分および薬学的に許容される担体を含む、h GM - CSF によって引き起こされる疾患のための医薬組成物である。

項目 84 . 別の実施形態は、h GM - CSF の過剰産生によって引き起こされる疾患が
、
20

- (a) 喘息、アトピーおよび花粉症などのアレルギー疾患、
- (b) 移植片拒絶反応、移植片対宿主病 (GVHD) 、および
- (c) 關節リウマチなどの自己免疫疾患

からなる群から選択されるいづれか 1 つであることを特徴とする、項目 83 で開示した医薬組成物である。

項目 85 . 別の実施形態は、h GM - CSF に結合し、h GM - CSF の生理活性を中和することができる抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分をコードする単離されたデオキシリボ核酸 (DNA) であって、配列番号 4 から 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つを含むアミノ酸配列をコードすることを特徴とする、単離された DNA である。

項目 86 . 別の実施形態は、h GM - CSF に結合し、h GM - CSF の生理活性を中和することができる抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分をコードする単離された DNA であって、配列番号 330 から 335 からなる群から選択される少なくとも 1 つを含むアミノ酸配列をコードすることを特徴とする、単離された DNA である。
30

項目 87 . 別の実施形態は、項目 85 または項目 86 で開示した DNA と厳密な条件下でハイブリダイズすることができる単離された DNA である。

項目 88 . 別の実施形態は、項目 85 から項目 87 のいづれかで開示した単離された DNA が組み込まれていることを特徴とするベクターである。

項目 89 . 別の実施形態は、項目 88 で開示した組換え発現ベクターが導入されていることを特徴とする宿主細胞である。
40

項目 90 . 別の実施形態は、活性を増強するための方法であって、同じ特定の抗原に特異的である複数の種類の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を同時に投与することを特徴とする方法である。

項目 91 . 別の実施形態は、前記複数の種類の抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下の (a) および (b) :

(a) 配列番号 4 から 9 、配列番号 330 から 335 、配列番号 336 から 341 または配列番号 342 から 347 のアミノ酸配列によって表される相補性決定領域 (CDR) を有し、h GM - CSF に特異的である抗 h GM - CSF モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、

- (b) 1 つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加されているアミノ酸配

列を有し、hGM-CSFに特異的である(a)の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分

から選択される2種類以上の抗体またはその抗原結合部分を含むことを特徴とする、項目90で開示した活性を増強するための方法である。

項目92. 別の実施形態は、TF-1細胞がhGM-CSFの誘導によって増殖する場合、2種類以上の抗体またはその抗原結合部分がそれぞれ約55pMの濃度でTF-1細胞の増殖を80%以上阻害することを特徴とする、項目91で開示した活性を増強するための方法である。

項目93. 別の実施形態は、同じ特定の抗原に特異的である複数の種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物または動物用医薬組成物である。 10

項目94. 別の実施形態は、複数の種類の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下の(a)および(b)：

(a)配列番号4から9、配列番号330から335、配列番号336から341または配列番号342から347のアミノ酸配列によって表される相補性決定領域(CDR)を有し、hGM-CSFに特異的である抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、

(b)1つまたは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加されているアミノ酸配列を有し、hGM-CSFに特異的である(a)の抗hGM-CSFモノクローナル抗体またはその抗原結合部分 20

から選択される2種類以上の抗体またはその抗原結合部分を含むことを特徴とする、項目93で開示した医薬組成物または動物用医薬組成物である。

項目95. 別の実施形態は、TF-1細胞がhGM-CSFの誘導によって増殖する場合、前記2種類以上の抗体またはその抗原結合部分がそれぞれ約55pMの濃度でTF-1細胞の増殖を80%以上阻害することを特徴とする、項目94で開示した医薬組成物または動物用医薬組成物である。

【0170】

以下に本発明の例をより具体的に記載するが、例は本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例1】 30

【0171】

hGM-CSF(hGM-CSF)に対する完全ヒト抗体を生成する細胞クローニングの単離

図1は、抗体産生細胞クローニングのフローチャートを示す。Bリンパ球を血清の抗GM-CSFモノクローナル抗体力価が高いドナーの血液から単離し、次いで、それにEBVを感染させた。EBVを感染させ増殖させた細胞を、抗体産生細胞用のライプラリーとして用いた。

【0172】

抗体産生細胞ライプラリーの細胞を96ウェルプレート上に分散させ、3週間から4週間培養した。各ウェルの培養物上清を、抗hGM-CSFモノクローナル抗体の存在に対してスクリーニングした。スクリーニングは、組換えhGM-CSF(rhGM-CSF)でコーティングした96ウェルプレートを用いて、ELISAによって行った。抗体産生に対して陽性のウェル中の細胞を新しい96ウェルプレート上に接種し、3から4週間培養し、次いで各ウェルの培養物上清を、抗hGM-CSFモノクローナル抗体の存在に対する第2のスクリーニングにかけた。抗体産生に対して陽性のウェル中の細胞を、96ウェルプレート上の限外希釈培養に3週間から5週間かけた。その後、各ウェルの培養物上清を抗体の存在に対して試験し、抗体産生細胞のクローニングを、1ウェルあたり1細胞でブレーティングしたウェルから最終的に得た。 40

【実施例2】

【0173】 50

抗体のイソ型およびサブクラスの同定

E V 1 0 0 7 、 E V 1 0 1 8 、 および E V 1 0 1 9 の 3 つの抗体産生細胞クローニングによって産生された抗体のイソ型およびサブクラスを同定した(表1)。同定は E L I S A によって行い、 E L I S A は、第1の抗体として培養物上清を、第2の抗体としてイソ型特異的およびサブタイプ特異的な抗体を用いて、培養物上清における抗体産生のスクリーニングに用いたものと本質的に同じであった。

表1は、新しく得られた3つの抗hGM-CSFモノクローナル抗体、および国際公開PCT第WO07/049472号に報告されたモノクローナル抗体J1584C(以後E V 1 0 0 3と呼ぶ)に対する抗体の名称およびこれらのサブクラスを示すものである。

【0174】

10

表1

抗体	サブクラス
EV1007	IgG ₁ λ
EV1018	IgG ₁ λ
EV1019	IgG ₁ λ
EV1003	IgG ₁ λ

【実施例3】

【0175】

20

抗体産生細胞からの抗体遺伝子のクローニング

抗体遺伝子を抗体産生細胞からクローニングした。全RNAを抗体産生細胞から抽出し、そのcDNAを、オリゴdTプライマーおよび逆転写酵素を用いて合成した。

テンプレートとしてcDNAを用いることによって、ヒト抗体をコードする遺伝子をPCRによって増幅した。プライマーを、5'末端が転写開始部位を含み、3'末端が翻訳終結部位を含むように、抗体遺伝子のDNA配列のデータベースに基づいてデザインした。

【実施例4】

【0176】

ヌクレオチド配列に基づいた抗体のアミノ酸配列の決定

30

抗体遺伝子のcDNA[各々重(H)鎖および軽(L)鎖遺伝子からなる、E V 1 0 0 7 、 E V 1 0 1 8 、 および E V 1 0 1 9]をプラスミドベクター中にクローニングし、これらのヌクレオチド配列をシーケンサー(ABI)によって分析した。これらのアミノ酸配列を、得られたヌクレオチド配列に基づいて決定した。抗体(E V 1 0 0 7 、 E V 1 0 1 8 、 E V 1 0 1 9 、 および E V 1 0 0 3)の相補性決定領域(CDR)の分析には、Kabatの方法を用いた。4つの抗体のCDR配列を、配列番号4から9および330から347によって示す。具体的に、E V 1 0 1 8 の L鎖CDR1、L鎖CDR2、L鎖CDR3、H鎖CDR1、H鎖CDR2、およびH鎖CDR3を、配列番号4から9にそれぞれ示す。E V 1 0 1 9 の L鎖CDR1、L鎖CDR2、L鎖CDR3、H鎖CDR1、H鎖CDR2、およびH鎖CDR3を、配列番号330から335にそれぞれ示す。E V 1 0 0 3 の L鎖CDR1、L鎖CDR2、L鎖CDR3、H鎖CDR1、H鎖CDR2、およびH鎖CDR3を、配列番号336から341にそれぞれ示す。E V 1 0 0 7 の L鎖CDR1、L鎖CDR2、L鎖CDR3、H鎖CDR1、H鎖CDR2、およびH鎖CDR3を、配列番号342から347にそれぞれ示す。

40

【実施例5】

【0177】

抗hGM-CSFモノクローナル抗体をコードする得られた抗体遺伝子の確認

3つの抗体(各々HおよびL鎖からなる)をコードする遺伝子を、発現ベクター中に挿入した。各抗体のL鎖およびH鎖の遺伝子をコードするプラスミドを、リポフェクタミンおよびPlus試薬(Invitrogen)を用いて293T細胞中に一過性にトラン

50

スフェクトし、一過性の抗体発現に対して試験した。

トランスフェクト2日後、分泌された抗体を含む細胞培養物上清を回収した。培養物上清中のヒトIgGおよび抗GM-CSFモノクローナル抗体をELISAによって検出して、ヒト抗体および抗GM-CSFモノクローナル抗体の一過性の発現を確認した。

【実施例6】

【0178】

抗hGM-CSFモノクローナル抗体を発現する安定なCHO-トランスフェクタント細胞の樹立

抗GM-CSFモノクローナル抗体をコードする発現ベクターを、上記に記載した通りCHO-K1細胞中にトランスフェクトした。トランスフェクト2日後、細胞を96ウェルプレート中に接種し、好適な選択マーカーを含む選択培地中約2週間培養した。各ウェルの培養物上清をELISAによって、抗hGM-CSFモノクローナル抗体に対してスクリーニングした。抗体発現に対して陽性であるウェル中の細胞1個を、96ウェルプレートのウェル中にブレーティングした。選択培地中に増殖した細胞クローン1個を、抗GM-CSFモノクローナル抗体の発現に対してスクリーニングし、抗GM-CSFモノクローナル抗体を安定に発現する細胞クローンを得た。

【実施例7】

【0179】

抗体の精製

抗GM-CSFモノクローナル抗体を安定に発現するCHO細胞クローンを、無血清培地中で培養した。各発現期間の後、培養物上清を回収し、抗体を、製造元の指示にしたがってHiTrap r Protein A FF プレパックカラム(Amersham)を用いて、アンフィニティクロマトグラフィによって単離した。精製した抗体が、ELISAによってhGM-CSFに対する結合活性を有し、SDS-PAGEによって約50kDaのH鎖および約25kDaのL鎖の抗体からなることを確認した。

【実施例8】

【0180】

抗GM-CSFモノクローナル抗体の親和性分析

組換えhGM-CSFの抗hGM-CSFモノクローナル抗体への結合に対する親和性定数を計算するために、Biacore System(商標)上、表面プラズモン共鳴法(SPR)を行った(図2)。

抗体と抗原の間の相互作用を分析するための方法において、精製した抗体を、センサーチップ表面に固定化したタンパク質Gとの相互作用によってセンサーチップ上に捕獲し、次いで組換え抗原をセンサーチップに注入した。精製抗体を用い、組換えhGM-CSFを抗原として用いた。

抗hGM-CSFモノクローナル抗体に対する酵母由来(Leukine Berlese)および大腸菌由来(Peprotech)の組換えhGM-CSFに対する平衡解離定数(K_D)を、表2に示す。

【0181】

表2

抗体	平衡解離定数(K_D (M))	
	Leukine	Peprotech
EV1007	1.2×10^{-9}	9.3×10^{-10}
EV1018	2.3×10^{-10}	1.5×10^{-10}
EV1019	3.6×10^{-10}	1.5×10^{-10}
EV1003	2.3×10^{-10}	9.5×10^{-11}

【0182】

このアッセイにおいて、酵母GM-CSF(Leukine)に対する K_D 値は、EV

10

20

30

40

50

1007では 1.2×10^{-9} M、EV1018では 2.3×10^{-10} M、EV1019では 3.6×10^{-10} Mであった。予め産生されたモノクローナル抗体EV1003に対する K_D 値は、 2.3×10^{-10} Mであった。

大腸菌(Peprotech)に対する K_D 値は、EV1007では 9.3×10^{-10} M、EV1018では 1.5×10^{-10} M、EV1019では 1.5×10^{-10} M、EV1003では 9.5×10^{-11} Mであった。産生された4つのhGM-CSFモノクローナル抗体全てが、高親和性で組換えhGM-CSFに結合した。

【実施例9】

【0183】

末梢血樹状細胞の増殖に対する抗GM-CSFモノクローナル抗体の阻害効果

10

形質細胞様DCおよび骨髄性DCを含む樹状細胞(DC) 5×10^5 個を、Blood Dendritic Cell Isolation Kit II Human(Miltenyi Biotech)を用いてヒト単核細胞 7×10^7 個から得た。

得たDCを、10%FCS、rhGM-CSF(1ng/mL、Peprotech)、TNF-(10ng/mL)、および抗GM-CSFモノクローナル抗体(1 μ g/mL)を補った RPMI1640培地(Gibco)中に懸濁し、 2×10^4 細胞/ウェルの濃度で96ウェル平底プレートに接種し、10日間インキュベートした。

本発明者らが産生した、抗GM-CSFポリクローナル抗体(抗GM-CSF pAb、R&D)(1 μ g/mL)およびヒト抗ヒトサイトメガロウイルスモノクローナル抗体(hIgG)(1 μ g/mL)を対照として用いた。結果を図3に示す。

20

図3に見られるように、EV1003、EV1018、およびEV1019は、DCのGM-CSF依存性増殖を阻害した。それとは対照的に、EV1007は阻害を示さなかった。一方、抗GM-CSF pAbは、DCのGM-CSF依存性増殖を阻害したが、hIgGは阻害しなかった。

EV1003、EV1018、およびEV1019は、DCのGM-CSF依存性増殖を独立に阻止することができた。

【実施例10】

【0184】

TF-1細胞を用いた抗GM-CSFモノクローナル抗体の中和効力の評価

本発明者らは、図4および図5に示すようにhGM-CSFの存在に依存して増殖するTF-1細胞を用いて予め産生された、精製抗hGM-CSFモノクローナル抗体(EV1007、EV1018、およびEV1019)ならびにEV1003の中和能力を試験した。

30

精製した抗体を組換えhGM-CSFとブレインキュベートし、混合物をTF-1細胞培養物に加えた。培養2日後、TF-1細胞の増殖状態を比色分析によって測定した。GM-CSF中和活性を有する抗体は、加えた組換えGM-CSF活性を阻止することができ、GM-CSF依存性TF-1細胞の成長の阻害をもたらした。

図4および図5は、それぞれ酵母hGM-CSF(Leukine)および大腸菌hGM-CSF(Peprotech)によって刺激したTF-1の増殖に対する抗体の阻害効果(中和活性)を示すものである。

40

【0185】

各抗体を、その阻害効果に対して独立に評価し、抗GM-CSF pAbおよびhIgGを、実施例9に記載するように対照として用いた。

2 μ g/mLから31 μ g/mLまでの濃度範囲の4倍段階希釈した抗体を試験した。最終濃度0.5ng/mLのrhGM-CSFを全試験に用いた。インキュベート40時間後、TF-1細胞の生存率を、Cell Counting Kit (WST-1アッセイ、DOJIN)を用いて、A450/ref. A495の発色強度によって評価した。

図4および図5のy軸において、31 μ g/mLの対照hIgGでのTF-1細胞の生存率を100%に設定し、rhGM-CSFなしのTF-1細胞の生存率を0%に設定し

50

た。試験した抗体を図の底部に示し、これらの濃度を図の右側に示す。

【0186】

濃度 0.5 ng / mL の酵母 r h GM - CSF (Leukine) を用いて TF - 1 細胞の増殖を刺激し、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体の各々の中和能力の結果を図 4 に示す。陰性対照としての h IgG は、2 μg / mL の高濃度で細胞の成長の非特異的阻害を表したが、2 μg / mL 未満の濃度では阻害を示さなかった。抗 h GM - CSF ポリクローナル抗体 (抗 GM - CSF pAb) は、125 ng / mL または 125 ng / mL を超えた抗体濃度に依存した細胞成長阻害を示した。

精製したモノクローナル抗体の中で、EV1003 は、31 ng / mL の濃度で陽性対照の 60 %まで TF - 1 細胞の成長を阻害し、31 ng / mL または 31 ng / mL を超えて濃度依存性の成長阻害が観察された。EV1018 および EV1019 は、それぞれ、0.5 ng / mL または 0.5 ng / mL を超えた濃度で、および 2 ng / mL または 2 ng / mL を超えた濃度で約 50 %の阻害を示した。EV1018 および EV1019 は h GM - CSF に対してとりわけ高い中和活性があったことが確認された。EV1007 は、0.5 μg / mL または 0.5 μg / mL を超えた濃度で明らかな細胞成長阻害を示し、このことはその中和能力が非常に低いことを示す。

【0187】

0.5 ng / mL の濃度の、大腸菌 r h GM - CSF (Peprotech) を用いて TF - 1 細胞の増殖を刺激し、抗 h GM - CSF モノクローナル抗体の各々の中和能力の結果を図 5 に示す。このアッセイにおいて、陰性対照として h IgG は、2 μg / mL の高濃度で細胞成長の非特異的阻害を表したが、濃度 2 μg / mL 未満では阻害を示さなかった。抗 h GM - CSF ポリクローナル抗体 (抗 GM - CSF pAb) は、31 ng / mL または 31 ng / mL を超えて抗体濃度依存性の細胞成長阻害を示した。

精製したモノクローナル抗体の中で、EV1003 は、31 ng / mL または 31 ng / mL を超えて濃度依存性の様式で TF - 1 細胞増殖の明らかな阻害を示した。EV1018 および EV1019 は、それぞれ、0.5 ng / mL または 0.5 ng / mL を超えた濃度で、および 2 ng / mL または 2 ng / mL を超えた濃度で 50 %を超えた阻害を示した。EV1018 および EV1019 の中和活性はとりわけ高いことが確認された。

【0188】

EV1007 は 0.5 μg / mL または 0.5 μg / mL を超えた濃度で明らかに細胞成長阻害を示し、その中和能力は EV1018 および EV1019 に比べて非常に低いことが示された。

2 つの抗体の組合せの中和活性を評価した (図 6 および図 7)。抗体の混合の 5 つの組合せを表 3 に列挙した。

【0189】

表3

Mix-1	EV1003+hIgG
Mix-2	EV1003+EV1007
Mix-3	EV1003+EV1018
Mix-4	EV1003+EV1019
Mix-5	EV1018+EV1019

4 μg / mL から 62 μg / mL までの濃度範囲の 4 倍段階希釈によって各抗体用の試験溶液を調製し、同じ濃度の抗体 2 つを混合した (最終濃度を図 6 および図 7 に示す)。TF - 1 細胞の生存率を、Cell Counting Kit (WST - 1 アッセイ、DOJIN) を用いて、A450 / ref. A495 の発色強度によって評価した。

【0190】

図 6 および図 7 の y 軸において、31 μg / mL の対照 h IgG との TF - 1 細胞の生存率を 100 %に設定し、図 4 および図 5 に示すように r h GM - CSF なしの TF - 1 細

10

20

30

40

50

胞の生存率を0%に設定した。31p g / mLの対照h Ig GとのTF1細胞の生存率の結果を図4および図5に示したが、図6および図7では示していない。混合した抗体の組合せを図の底部に示し、これらの濃度を図の右側に示した。

【0191】

これらの組合せの中で、Mix-2:EV1003+1007、Mix-3:EV1003+1018、およびMix-4:EV1003+1019の阻害効果が、各抗体の単独使用に比べてとりわけ増大した。例えば、図6に見られるように、Mix-4:EV1003+1019はTF1細胞の成長を、8ng / mLの各抗体濃度の陽性対照の10%まで阻害した(約55pM)。

図4に示すように、EV1003単独では8ng / mLの濃度でTF1細胞増殖の阻害を示さず、EV1019単独では8ng / mLの濃度で50%の阻害しか示さなかった。これらの結果は、2つの抗体を組み合わせると、とりわけ高い中和活性を表すことを指摘していた。

単独使用におけるEV1007の阻害効果は非常に低いが、Mix-2:EV1003+1007は、図6および図7に示すように、TF1細胞の成長を各抗体濃度の8ng / mLの陽性対照の10%まで阻害した(約55pM)。

【0192】

図7に示すように、大腸菌rhGM-CSF(Peprotech)を用いてTF-1細胞の増殖を刺激した場合、細胞の成長は、各濃度が31ng / mLまたは31ng / mLを超えるMix-2:EV1003+1007、Mix-3:EV1003+1018、およびMix-4:EV1003+1019によってほぼ完全に阻害された。抗体を組み合わせて添加すると、とりわけ強力な中和活性を表すことが確認された。

一方、Mix-5:EV1018+1019の阻害効果は、図4および図5に示すように単独使用の抗体に比べて濃度依存性の様式で増大したが、効果の増大はMix-2から4の増大よりも低かった。

Mix-5:EV1018+1019では混合の効果が顕著ではなく、単独使用の両方の抗体の用量依存性曲線(中和効果パターン)は同様であった。

図4および図5に示すように、4つの抗体(EV1003、EV1007、EV1018、およびEV1019)の中で、EV1003が2μg / mLの濃度の単独使用において最も強力な阻害を示したが、この高濃度でも約20%の細胞が残存した。これとは対照的に、Mix-2、Mix-3、およびMix-4は、31ng / mLから125ng / mLまでの濃度範囲で細胞の成長をほぼ完全に阻害した。これら3つの組合せ(Mix-2、Mix-3、およびMix-4)がとりわけ高い中和活性を表したことが指摘された。

【0193】

抗GM-CSFモノクローナル抗体(EV1003)および抗CMV抗体(h Ig G)の組合せ使用であるMix-1は、これらの単独の使用に比べて抗体の阻害効果を増強しなかった。

本発明において得られた3つの抗体の中で、2つの抗体(EV1018およびEV1019)は、単独使用および組合せ使用においてとりわけ高い中和活性を示した。表3に列挙した抗体の組合せの中で、ある組合せは両方の抗体の相加作用よりも高い中和活性を表した。

上記の通り産生した抗GM-CSFモノクローナル抗体またはそれらの抗原結合部分は、様々な疾患をもたらすhGM-CSFに特異的に結合することができ、hGM-CSFの生理活性を不活性化(中和)することができる。このように、抗体またはその抗原結合部分は、現在までに作成されている抗hGM-CSFモノクローナル抗体よりも高いhGM-CSFに対する中和活性を有する。抗体またはその抗原結合部分はヒトモノクローナル抗体であるので、免疫原性を示さず、免疫反応を誘発しない。

【0194】

さらに、抗GM-CSFモノクローナル抗体またはそれらの抗原結合部分の同時の組合

10

20

30

40

50

せ使用は、それらの単独使用に比べて、細胞成長に対するとりわけ高い阻害効果（すなわち中和活性）を表す。

これらの性質を考慮すると、本発明に記載する抗 h GM - C SF モノクローナル抗体またはそれらの抗原結合部分は、喘息、COPD、囊胞性線維症、腸性肺疾患 (intestinal lung disease)、鼻炎、アトピー、および花粉症などのアレルギー性疾患、移植片拒絶、移植片対宿主病 (GVHD)、関節炎および関連する関節疾患、乾癬、骨髄性白血病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ならびに関節リウマチを含めた GM - C SF の上昇に伴う疾患に、予防薬として、または治療薬として低用量で有効であるが、効果はこれらの疾患に限定されるものではない。

【実施例 11】

10

【0195】

Biacore h GM - C SF における抗 GM - C SF モノクローナル抗体の親和性測定

マウス抗ヒト Biacore チップ (GE Healthcare) を用いて各々の抗体を固定化し、可溶性の市販の精製 GM - C SF (Biomo1) を結合させた。これらの実験において用いた h GM - C SF は、以下に記載するバイオアッセイにおいて用いたものと同じである。結合親和性を、Biacore ソフトウェアを用いて決定し、結果を表 4 に概要する。

【0196】

20

表4

抗体	k_a	k_d	K_D
EV1003	$1.05 \times 10^6 \pm 0.01$	$2.15 \times 10^{-4} \pm 0.01$	$203 \pm 2 \text{ pM}$
EV1019	$8.13 \times 10^5 \pm 0.19$	$1.21 \times 10^{-4} \pm 0.01$	$152 \pm 1 \text{ pM}$
EV1018	$1.11 \times 10^6 \pm 0.03$	$1.44 \times 10^{-4} \pm 0.37$	$112 \pm 6 \text{ pM}$

EV1018 の結合親和性は EV1019 より高く、EV1003 よりも非常に高い。EV1018 の変種は全て、野生型 EV1018 に等しい結合親和性を有する。

【0197】

30

他の種（アカゲザル、マウス、マーモセット）からの GM - C SF との交差反応性

アカゲザルの GM - C SF 配列は公共のデータベース（例えば、GenBank 受諾番号第 NP_001028121）に存在し、Fc 融合タンパク質として発現クローニングをデザインするのに用いられている。プロテアーゼ切断部位を導入して、タグ付けされていないアカゲザル GM - C SF タンパク質を放出させる。得られたタンパク質は優れた生物学的活性（次のセクションを参照されたい）を有しており、ウエスタンプロットにおいて抗 GM - C SF モノクローナル抗体全て (EV1018、EV1019、EV1003) によって認識される（データは示さず）。Biacore 測定（上記 1.1 において記載したのと同じセットアップを用いて）を行い、結果を表 5 に示す。

【0198】

40

表5. アカゲザルGM-CSFモノクローナル抗GM-CSFモノクローナル抗体結合試験

抗体	k_a	k_d	K_D
EV1003	$5.39 \times 10^5 \pm 0.06$	$3.56 \times 10^{-4} \pm 0.04$	$661 \pm 14 \text{ pM}$
EV1019バッチ1	$2.91 \times 10^5 \pm 0.23$	$2.14 \times 10^{-4} \pm 0.01$	$739 \pm 57 \text{ pM}$
EV1019バッチ2	$3.04 \times 10^5 \pm 0.13$	$1.65 \times 10^{-4} \pm 0.17$	$543 \pm 34 \text{ pM}$
EV1018	$5.56 \times 10^5 \pm 0.52$	$2.11 \times 10^{-4} \pm 0.06$	$381 \pm 16 \text{ pM}$

【0199】

全ての場合において、アカゲザル GM - C SF との交差反応性は優れている（抗 GM -

50

C S F モノクローナル抗体は全て、h G M - C S F よりも大まかに 2 から 3 低いファクターでアカゲザル G M - C S F タンパク質を認識する）。それに加えて、アカゲザルは、前記開示した抗 G M - C S F モノクローナル抗体の開発のための優れた非ヒトの靈長動物モデルを提供する。

【 0 2 0 0 】

マウス G M - C S F (P e p r o T e c h および B i o m o l ; 例えば、 G e n B a n k 受諾番号第 N P _ 0 3 4 0 9 9) と測定を行い、結果を表 6 に概要する。

【 0 2 0 1 】

表6. マウスGM-CSFモノクローナル抗GM-CSFモノクローナル抗体結合試験

抗体	k_a	k_d	K_D
EV1003	n. d.	n. d.	n. d.
EV1019	$1.1 \times 10^5 \pm 0.1$	$6 \times 10^{-3} \pm 2$	$62 \pm 27 \text{ nM}$
EV1018	$1.9 \times 10^5 \pm 0.2$	$3.4 \times 10^{-2} \pm 1.7$	$193 \pm 60 \text{ nM}$

10

全ての場合において、マウス G M - C S F との交差反応性は非常に弱い。このデータは、抗 G M - C S F モノクローナル抗体が結合する h G M - C S F エピトープを同定することを目的とした実験に対する基礎を提供するものであり、マウスとヒトの間の G M - C S F タンパク質のハイブリッドが確立されている。

20

【 0 2 0 2 】

上記に記載したアカゲザル G M - C S F 発現クローニングと同様の、マーモセット G M - C S F 発現クローニング（例えば、ポジション 5 3 にメチオニン、ポジション 1 0 9 にプロリンを有する G e n B a n k 受諾番号第 B 0 K W Q 4 ）を作製する。 B i a c o r e 測定に精製タンパク質を用い、結果を表 7 に概要する。

20

【 0 2 0 3 】

表7. マーモセットGM-CSF抗GM-CSFモノクローナル抗体結合試験

抗体	k_a	k_d	K_D
EV1003	n. d.	n. d.	n. d.
EV1019	$2.1 \times 10^5 \pm 0.1$	$2.14 \times 10^{-4} \pm 0.01$	$1.4 \pm 0.1 \text{ nM}$
EV1018	$3.64 \times 10^5 \pm 0.01$	$7.6 \times 10^{-4} \pm 0.3$	$2.1 \pm 0.1 \text{ nM}$

30

マーモセット G M - C S F との交差反応性は著しい。抗 G M - C S F モノクローナル抗体は全て、h G M - C S F よりも大まかに 1 8 倍から 1 9 倍劣るファクターでマーモセット G M - C S F タンパク質を認識する。アカゲザルの場合におけるように、マーモセットは、前記開示した抗 G M - C S F モノクローナル抗体の開発のための、優れた動物モデルを提供する。

40

【 実施例 1 2 】

【 0 2 0 4 】

生物学的活性： G M - C S F 生理活性の中和

T F - 1 増殖アッセイ（ヒト、アカゲザル、マーモセットの G M - C S F ）

T F - 1 ヒト細胞系の増殖は成長因子依存である。この細胞系は、当技術分野において、成長因子の生物学的効果に対する試験に対する優れた基礎として知られている。

【 0 2 0 5 】

ここでは、(i) 当技術分野においてよく知られている標準の技術を用いることによって大腸菌 (F a . B i o m o l # 2 5 1 4) で発現される h G M - C S F の組換え h G M

50

- C S F (r h G M - C S F) 、あるいは、(i i) アカゲザル G M - C S F (例えは、GenBank 受諾番号第 N P _ 0 0 1 0 2 8 1 2 1 号) の組換えアカゲザル G M - C S F (r r G M - C S F) または (i i) マーモセット G M - C S F (例えは、ポジション 5 3 にメチオニン、ポジション 1 0 9 にプロリンを有する GenBank 受諾番号第 B 0 K W Q 4 号) (兩方とも当技術分野においてよく知られている標準の技術を用いて H E K 2 9 3 において発現される) の組換えマーモセット G M - C S F (r m G M - C S F) などの様々な種に対する組換え G M - C S F (r G M - C S F) を用いる。

【 0 2 0 6 】

T F - 1 細胞を、細胞培養培地 (R P M I 1 6 4 0 (C a t . 3 1 8 7 0 F a . G i b c o) 、 1 × G l u t a m a x 1 0 0 × (C a t . 3 5 0 5 0 - 0 3 8 F a . G i b c o) 、 1 mM ピロバットナトリウム (S o d i u m P y r o v a t) 1 0 0 mM (C a t . 1 1 3 6 0 - 0 3 9 F a . G i b c o)) 、 1 0 mM H e p e s 1 M (C a t . 1 5 6 9 0 - 0 5 6 F a . G i b c o) 、 1 0 % F C S (C a t . 1 0 5 0 0 - 0 6 4 F a . G i b c o) 、 2 n g / m l r G M - C S F (C a t . 2 0 0 - 0 0 5 L F a . R e l i a T e c h G m b H) 中で成長させる。細胞を P B S で 3 回洗浄し、 1 E 5 細胞 / m l の濃度でアッセイ培地 (r G M - C S F のない細胞培養培地) 中 9 6 ウエルプレート (C a t . 1 6 7 0 0 8 F a . N u n c) 中に接種する。抗体溶液および G M - C S F 溶液を希釈培地 (F C S を含まず r G M - C S F を含まない細胞培養培地) 中希釈し、それぞれ 1 0 μ l 体積を加える。細胞を、加湿チャンバー中、 3 7 および 5 % C O 2 で 3 日間インキュベートする。キット (C e l l T i t e r 9 6 A q u e o u s O n e S o l u t i o n C e l l P r o l i f e r a t i o n A s s a y 、 F a . P r o m e g a 、 C a t . N o . G 3 5 8 1) の指示にしたがって、 2 0 μ l M T S を加え、 4 9 2 n m の吸光度を測定することによって細胞の生存率を測定する。陰性対照は、 r G M - C S F を含まない細胞培養培地中で成長させた T F - 1 細胞である。陽性対照は、 E D 8 0 濃度の r G M - C S F を含む細胞培養培地中で成長させた T F - 1 細胞である。

【 0 2 0 7 】

抗体の中和活性を試験する前に、ヒト、アカゲザル、およびマーモセットの G M - C S F での増殖を刺激するための E D 8 0 を決定した (表 8) 。ヒトおよびアカゲザルの G M - C S F は、 T F - 1 増殖を非常に効果的に刺激することができるが (E D ₈₀ [ヒト] : 1 . 5 n g / m l 、 E D ₈₀ [アカゲザル] : 7 n g / m l) が、マーモセットの G M - C S F は、いくぶん効力のない T F - 1 増殖の刺激物質である。したがって、ヒト細胞系 T F - 1 はヒトおよびアカゲザル G M - C S F に対する中和活性を試験するには好適であるが、マーモセット由来の G M - C S F を試験するには好適ではない。

【 0 2 0 8 】

表 8 . T F - 1 増殖アッセイにおけるヒト、アカゲザル、およびマーモセット G M - C S F に対する E D 8 0

種	G M - C S F	E D 8 0
ヒト	r h G M - C S F (大腸菌由来)	1. 5 n g / m l
アカゲザル	r r G M - C S F (H E K 細胞由来)	7 n g / m l
マーモセット	r m G M - C S F (H E K 細胞由来)	1 μ g / m l

抗体の I C 5 0 測定を、 E D 8 0 濃度下で行う。

図 8 A および図 8 B の y 軸において、陽性対照の T F - 1 細胞の生存率を 1 0 0 % に設定し、陰性対照の T F - 1 細胞の生存率を 0 % に設定した。

【 0 2 0 9 】

中和活性が既知の抗体である、市販のラット抗 h G M - C S F I g G 2 a 抗体も用いる (B V D 2 - 2 3 B 6 、 F a . B D P h a r m i n g e n # 5 5 4 5 0 1) (表 9) 。イソ型の対照抗体ラット I g G 2 a (R 3 5 - 9 5 、 F a . B D # 5 5 4 6 8 7) は細胞増殖の阻害を示さなかった (データは示さず) 。

10

20

30

40

50

E V 1 0 1 8 および E V 1 0 1 9 はヒト組換え G M - C S F の優れた中和活性を有していた。 E V 1 0 1 8 は B V D 2 - 2 3 B 6 の中和活性を上回っている。

E V 1 0 1 8 の重鎖はフレームワーク 3 内に N - グリコシル化部位を天然に含む。これは、例えば、残基 9 5 ~ 9 7 に対応する配列番号 1 0 に示される。したがって、 E V 1 0 1 8 重鎖の変種を產生し、その中和活性に対して試験した。表 9 に示すように、結果は、 E V 1 0 1 8 の生理活性が重鎖のフレームワーク 3 における N - 連結したグリコシル化部位の除去後に維持されることを指摘している。表 9 は N - グリコシル化部位を含む W T E V 1 0 1 8 重鎖に比べて、それぞれ N 9 5 K および T 9 7 A と呼ばれる 2 つのグリコシル化部位配列変種 (E V 1 0 1 8 変種 1 および 2) に対する I C 5 0 値を示す。各精製 I g G に対する I C 5 0 値を、本質的に記載するように、 T F - 1 アッセイにおいて測定した。さらなる E V 1 0 1 8 変種での実験は E V 1 0 1 8 の結果に比較可能である同様の結果をもたらした。

【 0 2 1 0 】

表9.TF-1増殖アッセイにおけるIC50の比較

結果をng/mlおよびpMにおいて表す(抗体に対して分子量150kDaを仮定して)

抗体	hGM-CSFに対するIC50	アカゲザルGM-CSFに対するIC50
EV1018 軽鎖配列番号34 重鎖配列番号10	2.3 ng/ml 15 pM	1.7 ng/ml 11 pM
EV1019 軽鎖配列番号202 重鎖配列番号160	5.7 ng/ml 38 pM	2.8 ng/ml 19 pM
EV1003 軽鎖配列番号321 重鎖配列番号320	71.1 ng/ml 474 pM	6.6 ng/ml 44 pM
BVD2-23B6	5.3 ng/ml 35 pM	38 ng/ml 253 pM
EV1018変種1軽鎖 配列番号35 重鎖配列番号11	32 pM	
EV1018変種2 軽鎖配列番号35 重鎖配列番号16	33.3 pM	

【 0 2 1 1 】

組換えアカゲザル G M - C S F モノクローナル抗体を用いた実験において、 E V 1 0 1 8 、 E V 1 0 1 9 、および E V 1 0 0 3 は、ラット由来の B V D 2 - 2 3 B 6 よりもはるかに高い中和活性を有する。しかし、両方のタイプの実験において、 E V 1 0 1 8 は、試験した抗体全てにわたって大幅に優れている。 E V 1 0 1 8 の変種は全て野生型 E V 1 0 1 8 の活性を等しく中和する。

【 0 2 1 2 】

表 9 に示す結果をもたらした実験の設定において、所与の E D 8 0 濃度下、すなわち r G M - C S F 1 . 5 n g / m l の用量の下で信頼できる結果を得ることができないので、市販のラット抗ヒト G M - C S F I g G 2 a B V D 2 - 2 1 C 1 1 (F a . B D 、 # 5 5 4 5 0 3) の使用は不可能である。抗体 2 1 C 1 1 を測定するには、以下の表 1 0 に示すように、より低用量の r G M - C S F が必要とされる。

【 0 2 1 3 】

異なる実験室における抗体の効力の比較は、 I C 5 0 値のみを比較することによっては

10

20

30

40

50

不可能である、というのは、IC50値は例えば用いた刺激の量などのアッセイ条件に強く依存するからである。上記に記載したTF-1アッセイで得られたIC50値などの比を比較することによって、標準の抗体と対象の抗体間の指摘されるような様々なrGM-CSF用量だけではあるかにより信頼できる比較が可能である。例えば、WO2006/122797(56および57頁、表8)は、その最高の抗体が市販の抗体であるラット抗ヒトGM-CSF、クローンBVD2-21C11よりも35倍良好であると開示した。市販の抗ヒトGM-CSFモノクローナル抗体であるクローンBVD2-21C11とEV1018間のIC50の間の比は413である。したがって、市販の標準に対する比較に基づくと、EV1018の中和活性は、表10に示すように約10倍高い。WO2006/122797は当業者に、抗GM-CSFモノクローナル抗体の中和活性はGM-CSFに対する結合親和性と強力に相關することを教示しているので、これは驚くべきことである。(WO2006/122797、50頁の表4に示す結合親和性の改善は52~54頁の表6および表7に示す中和効力の改善に応じて相關する)。

【0214】

MOR04357の結合親和性を(WO2006/122797、50頁、表4: MOR04357-Fabでは結合親和性は7pMである)EV1018の結合親和性と比べて、本発明者らは、EV1018のGM-CSFに対する結合はMOR04357よりも約16倍低いことを理解した。しかし、EV1018の中和活性はMOR04357に比べて10倍高く、中和活性はGM-CSFに対する結合親和性に必ずしも相關しないことが指摘される。

【0215】

表10.EV1018のTF-1アッセイおよび先行技術の抗体における相対的な中和活性

1行目および2行目:WO2006/122797、56頁および57頁、表8からのデータ、3行目および4行目:本発明者らのデータ

	TF-1アッセイ hGM-CSF(大腸菌) [pM]	アッセイ条件 GM-CSF最終濃度	対象の抗体に対する 基準の抗体の比
1	基準の抗体 BVD2-21C11	1668	0.25 ng/ml
2	MOR04357(IgG1)	48	0.25 ng/ml
3	基準の抗体 BVD2-21C11(Fa. BD 、#554503)	8260	1.0 ng/ml
4	EV1018	20	1.0 ng/ml
			413

【0216】

U937細胞におけるIL-8分泌アッセイ(ヒト対アカゲザルのGM-CSF)

IL-8は炎症誘発性サイトカインである。これは好中球の炎症に対する極めて重大な因子であり、殆どの炎症反応に関与している。GM-CSF活性の標的細胞は、骨髄細胞系の細胞である。前単球細胞系U937は骨髄細胞起源であり、GM-CSFでの刺激時に炎症誘発性サイトカインIL-8を分泌する。

【0217】

U937(ATCC: CRL-1593.2)を細胞培養培地(RPMI1640(Cat. 31870Fa. Gibco)、1xGlutamax、100x(Cat. 35050-038Fa. Gibco)、10%FCS(Cat. 10500-064Fa. Gibco)、1%PenStrep)中で増殖させる。1E5細胞/mlの細胞懸濁液100μlを接種し、抗体溶液10μlおよびGM-CSF溶液10μlを加える。細胞を、加湿チャンバー中、37および5%CO₂で24時間インキュベートする。IL-8サイトカインレベルを、OptEIAヒトIL-8 Elisa Set(Fa. BD Bioscience, Cat. No. 555244)を用いて測定する。

10

20

30

40

50

【0218】

陰性対照は、抗体の添加なしおよびGM-CSFの添加なしの細胞培養培地中で増殖させたU937細胞であり、陽性対照は、抗体溶液の添加なしでED80のrGM-CSFを含む細胞培養培地中で増殖させたU937細胞である。ヒトおよびアカゲザルのGM-CSFに対するED80濃度を測定し(表9)、この濃度を用いて、様々な抗GM-CSFモノクローナル抗体に対するIC50を測定する(表11)。

【0219】

表11.U937におけるIL-8分泌におけるED80の測定

GM-CSF	ED80
ヒト(大腸菌由来、Fa. Biomol#2514)	1.2 ng/ml
アカゲザル(HEK細胞由来、社内)	5.0 ng/ml

10

【0220】

表12.U937 IL-8分泌アッセイにおけるIC50の比較。結果をng/mlおよびpMで示す(抗体に対して分子量150kDaを仮定して)。

抗体	hGM-CSFに対するIC50	アカゲザルGM-CSFに対するIC50
EV1018	0.9 ng/ml 6 pM	0.8 ng/ml 5.6 pM
EV1019	4.7 ng/ml 31.3 pM	2.4 ng/ml 16 pM
EV1003	14.6 ng/ml 97.3 pM	1.7 ng/ml 11.5 pM
BVD2-23B6	3.5 ng/ml 23.3 pM	45 ng/ml 300 pM

20

【0221】

この細胞アッセイにおいて、3つの抗体は全てヒトGM-CSFおよびアカゲザルGM-CSFを非常に効率的に中和した。EV1018はEV1019よりも中和活性が高く、EV1003よりもはるかに中和能力が高い。EV1018の変種は全て、野生型EV1018に等しい中和活性を表す。

【実施例13】

【0222】

表面CD11b/Mac1の誘導

顆粒球は骨髄系の細胞の亜集団であり、GM-CSF生理活性の標的細胞である。他のエフェクター機能の他に、GM-CSFは顆粒球の表面上に接着分子CD11b/Mac1を誘導する。骨髄細胞系の細胞の表面上のCD11b/Mac1の誘導は、末梢血から炎症組織中の細胞の遊走の不可欠なステップである。COPDおよび喘息などの慢性炎症性気道疾患を有する患者では、喀痰および気管支肺胞洗浄液中の顆粒球数が上昇する。したがって、抗GM-CSF抗体の有効性を、一次h顆粒球上の接着マーカーCD11b/Mac1のGM-CSF媒介性誘導に対して試験した。

30

40

【0223】

健常ドナーからの凝固阻害した末梢血80μlを、rhGM-CSF(最終濃度30pM)(Fa. Biomol、#2514)と20分間プレインキュベートした抗GM-CSFモノクローナル抗体またはイソ型抗体(ヒトIgG、#I-2511; Fa. Sigma-Aldrich)(陽性対照)と37℃で15分間インキュベートする。陰性対照は、凝固阻害した血液を、PBS、0.1%BSAと20分間プレインキュベートしたイソ型抗体と37℃で15分間のインキュベートしたものである。

【0224】

50

CD11b/Mac1発現を定量するために、フィコエリスリン (Fa : Pharmingen ; Cat : 333142) で標識した抗CD11b抗体を、供給元の指示にしたがって用いる。簡潔に述べると、抗CD11b抗体溶液 20 μl を細胞に加え、暗所中室温で 30 分間インキュベートする。赤血球 (erythrocyte, red blood cell) を、Lysis 溶液 (Fa : BD ; Cat 349202) 2 ml を加えることによって溶解し、暗所中室温でさらなる 10 分間インキュベートする。PBS、0.1% BSA での 2 回の洗浄ステップの後、白血球を Cell fix (Fa : BD ; Cat 340181) 500 μl 中浮遊させる。分析には、LSRII フローサイトメーター、および FACS データ分析用の DIVA 6.1.1 ソフトウェアを用いる (両方とも Fa . BD)。顆粒球の細胞集団を、前方向および横方向の散乱を用いてドットプロット (dot plot) 上にゲーティングし、100% に設定する。rhGM-CSF 30 pM を用いて、顆粒球の表面上の CD11b/Mac1 を刺激する。EV1018 67 pM は、GM-CSF 誘発性 CD11b/Mac1 を完全に阻止するのに十分である。
10

これらのデータが、EV1018 は、COPD および喘息などの顆粒球数の増大を伴う炎症プロセスに対して高度に有意義である状況において、GM-CSF の生理活性を効果的に中和することを指摘している。

【実施例 14】

【0225】

C57BL/6J マウスにおけるタバコ煙曝露後の肺炎症

タバコ煙は COPD を発症する最も重要な因子である。ラットおよびマウスなどの動物種に対して長期間タバコ煙を曝露すると、ヒトの疾患に匹敵する多くの病態生理学的に関連のある解剖学的病変を引き起こす (Fujita および Nakaniishi, 2007 年)。COPD の重要なパラメータの 1 つは、肺中の好中球数およびマクロファージ数の増大を含む慢性気管支炎である。GM-CSF が、煙誘発性の肺中への細胞の流入に決定的な役割を果たすことを証明するために、マウスにおける長期間タバコ煙モデルにおいて抗 GM-CSF モノクローナル抗体を用いた。

マウス (C57BL/6J 系統、18 ~ 23 g) を 4 日間、タバコ煙に曝露した。マウスを 1 日目および 2 日目にタバコ 6 本に、3 日目にタバコ 8 本に、4 日目にタバコ 10 本に曝露した。各々のタバコの曝露は、16 分間続き、その後 8 分間新鮮空気に曝露した。毎秒タバコに曝露し、新鮮空気への曝露を有するさらなるブレーク 24 分を行った。タバコ煙に曝露しないマウスを陰性対照とした。
20

【0226】

ラット抗マウス GM-CSF IgG2a、300 μg (クローン MPI-22E9、Fa . eBiosciences、#16-7331) または好適なイソ型抗体、300 μg (ラット IgG2a、Fa . eBiosciences、#16-4321) またはビヒクル 300 μl (PBS、10 mM NaCl) を、1 日目および 3 日目に煙プロトコールの 2 時間前に腹腔内 (i.p.) 投与した。最後の曝露の 18 時間後、動物を安樂死させ、EDTA を含む Hank's 溶液 2 × 0.8 ml で肺を洗浄した。気管支肺胞洗浄液 (BALF) を、遠心分離によって、細胞ペレットおよび上清に分離した。ペレット中のミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を、骨髄細胞の流入に対するパラメータとして測定した。洗浄液試料 500 μl を、4 度で 10 分間、485 × g で遠心沈殿した。ペレットを、0.5% 袋化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (HTAB) 200 μl 中再懸濁した。懸濁液 50 μl を、96 ウェルマイクロタイヤープレートに移した。基質溶液 (50 mM KH₂PO₄、5 mM Na₂PO₄、0.2 mg/ml o-ジアニシジン二塩酸塩、0.2 μl/ml H₂O₂) 250 μl を各ウェルに加えて酵素反応を開始させた。450 nm の消失を 90 秒間測定した。酵素反応の定常状態の間、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を計算した。活性を 1 分当たりのミリ活性単位 (mAU/分) として表す。
40

【0227】

サイトカイン MCP-1 および MIP-1 を、BALF 上清中、フローサイトメータ

10

20

30

40

50

-(LSRII、Becton Dickinson)上で複数の分析物を検出することによって測定した。アッセイは、Bender MedSystems (Flow Cytomix)からの指示にしたがって行った。簡潔に述べると、BALF上清25μlを1×アッセイバッファー(Basic Kit BMS8440FF)25μl、Bead Mixture(MCP-1とMIP-1aの混合物、Simplex Kits、BMS86005FF、BMS86013FF)25μl、ビオチンコンジュゲート混合物(Simplex Kitsに含まれている)50μlと混合し、500rpmのマイクロプレートシェーカー上室温で2時間インキュベートした。アッセイバッファーで2回洗浄した後、ビーズをアッセイバッファー100μl中に溶解し、ストレプトアビシン-PE-溶液(Basic Kitに含まれている)50μlを加えた。ビーズを、500rpmのマイクロプレートシェーカー上、室温で1時間インキュベートした。ビーズをアッセイバッファーで2回洗浄した。ビーズをアッセイバッファー500μl中に溶解し、Bender MedSystemsによって供給されるFlow Cytomix Pro 2.2ソフトウェアを用いてフローサイトメトリーによって分析した。定量には、標準(Simplex Kitに含まれている)の段階希釈を、供給元(Bender MedSystems)の指示にしたがって調製した。サイトカイン濃度を、標準に基づいて決定した。

マウスを抗GM-CSF抗体で前処理したとき、MPO活性は約25%低減した(図9A)。この結果と一致して、サイトカインMCP-1およびMIP-1aは、それぞれ約18%および23%低減した(図9B)。

図9Aおよび図9Bに示す結果は、GM-CSFはタバコ煙誘発性炎症において中心的役割を果たしており、GM-CSFの中和は細胞の浸潤、およびマウスにおいて長期間のタバコ煙曝露によって誘発される炎症性サイトカインを有意に低減することができることを実証している。

【実施例15】

【0228】

hGM-CSFエピトープマッピング

GM-CSFにおける特定の(1つまたは複数の)直鎖状配列が問題の抗体によって認識されるエピトープとして同定され得るか否かを観察するために、マウス、ヒト、アカゲザル、およびマーモセットのGM-CSFペプチドを含むペプチドアレイを試験した。

以下の抗体を試験した: BIBH1(無関係のヒト化IgG1、FAPを認識する陰性对照の抗体(US20030103968、Use of FAP alpha specific antibody BIBH1 in the treatment of cancer(http://www.asco.org/ASCO/Abstracts++Virtual+Meeting/Abstracts?&view=abstract_detail_view&confID=10&abstractID=1028)を参照されたい)、EV1018、EV1019、およびEV1003。

【0229】

ペプチドアレイからの結果は、陰性対照の抗体ではレベルを超えた特異的な結合は見られなかつたが、固定化したGM-CSFおよびヒトIgG陽性対照は頑強なシグナルをもたらしたことを指摘していた。適切にフォールディングされたGM-CSFは認識されるが、GM-CSF由来のペプチドは認識されないので、試験した抗GM-CSF抗体は非線状の、または立体配座特異的な(1つまたは複数の)エピトープを認識すると、本発明者らは結論付ける。これは、文献(例えば、WO2007/092939)において知られているいくつかの他の抗GM-CSF抗体と対照的である。

【0230】

以下の方法を用いた:カスタムアレイを合成し、JPT(ドイツ、ベルリン)のスライドガラス上にプリントした。アレイを、穏やかに揺すりながら室温で3時間、PBS+1%BSA+0.1%Tween20でプロックした。抗体を、プロービングバッファー(probing buffer)(PBS、5mM MgCl₂、0.5mM DTT、

10

20

30

40

50

0.05% Triton X-100、5%グリセロール、1%BSA)中5 µg/mlに希釈し、アレイ上、1~2時間でインキュベートした。次いで、アレイをプローピングバッファーで3回洗浄し(各洗浄1分間氷上)、次いで4で1時間、Cy5標識したヤギ抗ヒトIgG(0.5 µg/ml)とインキュベートした。これらを上記の通り再び洗浄し、遠心(800×g)によって乾燥し、Cy5フィルターをセットして定常PMTのPerkin-Elmer Proscanマイクロアレイスキャナー中、スキャンした。

【0231】

オルソログ置換によるエピトープマッピングも行った。試験した抗体は、立体配座の、または非連続的なエピトープを認識するので、適切にフォールディングされたGM-CSFの状況における各々のエピトープを決定することだけが可能である。上記に記載したBiacoreの結果に示すように、問題の抗体は、マウスGM-CSFに、たとえ結合したとしても弱くのみ結合する。そこで、本発明者らは、選択された領域のヒトGM-CSFが対応するマウスの配列によって置換されたGM-CSFのキメラバージョンをデザインした。ヒトおよびマウスのGM-CSFは同一性が73%しかないがおそらく類似した3次元構造を有するので、キメラのタンパク質は、タンパク質のフォールディングに影響を及ぼすことがあるアラニンスキャニング方法(ポリアラニンの伸長での置換)とは対照的に、適切なGM-CSFのフォールディングを保持している筈である。エピトープまたはその部分がマウスの配列で置換されているキメラは、問題の抗体とは最早結合しないはずである(または結合の低減を示すはずである)。既知のヒトGM-CSF 3次元構造上に配列のマッピングを戻すことにより、エピトープを含むアミノ酸の空間的位置の再構成が可能になる。ヒトとマウス間のGM-CSFに保存されているアミノ酸は、この方法では分析することができない。

【0232】

7つの線状ペプチド配列が個々に、および組み合わせて置き換えられている11個の異なるキメラをデザインした。各キメラに対して、マウスGM-CSFアミノ酸を太字体で示す。キメラ間で異なる、予想されるN連結したグリコシル化部位は下線付である。各キメラが、ウサギFc部分による精製および定量を可能にするウサギFc融合タンパク質として、HEK293細胞において発現された。ウサギFcに対する抗体を用いた融合タンパク質との対照のウエスタンプロットにより、同一量の様々なGM-CSFキメラ融合タンパク質がゲル上にローディングされたことが示されている。様々なキメラ間の移動性のシフトは、ヒトとマウスのGM-CSF間のグリコシル化におけるものである。

【0233】

GM-CSFキメラのEV1003とのウエスタンプロットは、キメラ3、6、9、および10は結合を殆どまたは全く示さないことを示している。キメラ9はキメラ3と6の組合せであり、キメラ10はキメラ2と6の組合せである。したがって、キメラ3および6によって表されるポジションにマウスのアミノ酸を含むキメラ全て、またはこれらの領域の1つもしくは両方を含む組合せは、EV1003によって最早認識されない。したがって、これらはEV1003エピトープを表す。キメラ3および6の、GM-CSFの3次元結晶構造上への空間的マッピングにより、これらのキメラはGM-CSF分子の一面上に互いに隣接して存在することが示され、これらの発見とよく一致している。この表面は、EV1003によって認識される不連続なエピトープを表す。

【0234】

GM-CSFキメラのEV1019とのウエスタンプロットは、キメラ4、5、および11は弱い結合を示し、キメラ8は殆ど結合を示さないことを示している。キメラ11はキメラ1と5の組合せであり、キメラ8はキメラ4と5の組合せである。したがって、キメラ4または5によって表されるポジションにマウスのアミノ酸を含むキメラは全て、EV1019に対する弱い結合を示す。キメラ4および5によって表される位置にマウスのアミノ酸の組合せを含むキメラ8は、EV1019によって最早認識されない。したがって、キメラ4と5の組合せはEV1019エピトープを表す。キメラ4および5の、GM

10

20

30

40

50

- C S F の 3 次元結晶構造上への空間的マッピングにより、これらのキメラは G M - C S F 分子の一面上に互いに隣接して存在することが示され、これらの発見とよく一致している。この表面は、E V 1 0 1 9 によって認識される不連続なエピトープを表す。両方の領域とも、E V 1 0 1 9 の高親和性結合に必要であるので、不連続のエピトープは、互いに近接して存在し、G M - C S F の表面上または表面近くに存在する（したがって、表面に曝されているアミノ酸残基に影響を及ぼす）変種 4 および 5 からのアミノ酸から構成されなければならない。これらは、それぞれ、アミノ酸 6 0 ~ 6 3 (E L Y K) および 7 8 ~ 8 7 (T M M A S H Y K Q H) (配列番号 3) である。アミノ酸 7 6 (P) からの寄与が可能であり得る。関与するキメラ 4 と 5 の間のインターフェースからの距離が大きいため、キメラ 4 におけるアミノ酸 6 8 ~ 6 9 (S L) が、結合性エピトープにおいて重要な役割を果たしている可能性はないが、これは完全に排除することができない。 10

G M - C S F キメラの E V 1 0 1 8 とのウエスタンプロットは、キメラ 4 、 5 、および 11 は弱い結合を示し、キメラ 8 は殆ど結合を示さないことを示している。キメラ 11 はキメラ 1 と 5 の組合せであり、キメラ 8 はキメラ 4 と 5 の組合せである。したがって、キメラ 4 または 5 によって表されるポジションにマウスのアミノ酸を含むキメラは全て、E V 1 0 1 8 に対する弱い結合を示す。キメラ 4 および 5 によって表されるポジションにマウスのアミノ酸の組合せを含むキメラ 8 は、E V 1 0 1 8 によって最早認識されない。したがって、キメラ 4 と 5 の組合せは E V 1 0 1 8 エピトープを表す。キメラ 4 および 5 の、G M - C S F の 3 次元結晶構造上への空間的マッピングにより、これらのキメラは G M - C S F 分子の一面上に互いに隣接して存在することが示され、これらの発見とよく一致している。この表面は、E V 1 0 1 8 によって認識される不連続なエピトープを表す。両方の領域とも、E V 1 0 1 8 の高親和性結合に必要であるので、不連続のエピトープは、互いに近接して存在し、G M - C S F の表面上または表面近くに存在する（したがって、表面に曝されているアミノ酸残基に影響を及ぼす）変種 4 および 5 からのアミノ酸から構成されなければならない。これらは、それぞれ、アミノ酸「 E L Y K 」および「 T M M A S H Y K Q H 」である。 20

【 0 2 3 5 】

これらの結果は、E V 1 0 1 8 および E V 1 0 1 9 は、G M - C S F 分子の同じ不連続のエピトープを認識し、E V 1 0 0 3 は、E V 1 0 1 8 および E V 1 0 1 9 によって認識されるエピトープとは別である G M - C S F 分子のエピトープを認識することを指摘している。 30

【 0 2 3 6 】

配列のリスト

完全長 hGM-CSF

MWLQSLLLLGTVACSISAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYK
QGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE

(配列番号: 1)

【 0 2 3 7 】

EV1018 & EV1019に関する不連続エピトープ

>残基 77-80

ELYK

(配列番号: 2)

残基 95-104

TMMASHYKQH

(配列番号: 3)

【 0 2 3 8 】

EV1018 CDRs

>EV1018 HC CDR1

SYGMH

40

50

(配列番号: 4)

>EV1018 HC CDR2
LTYHHGNRKFYADSVRG
(配列番号: 5)

>EV1018 HC CDR3
ESMGAINDN
(配列番号: 6)

>EV1018 LC CDR1
IGNNNNIGSHAVG
(配列番号: 7)

>EV1018 LC CDR2
GRSPPS
(配列番号: 8)

>EV1018 LC CDR3
STWDSSLSAVV
(配列番号: 9)
【0 2 3 9】
EV1018シグナル配列のない重鎖

>EV1018
QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 10)

>EV1018-wt IgG1KO
QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPs
VFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 11)

>EV1018-T97A IgG1KO
QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPs
VFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 12)

10

20

30

40

50

>EV1018-T97V IgG1KO

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 13)

>EV1018-N95D IgG1KO

10

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 14)

>EV1018-N95E IgG1KO

20

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 15)

>EV1018-N95K IgG1KO

30

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSKNLTY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 16)

>EV1018-N95Q IgG1KO

40

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 17)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1KO

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDQSNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY

50

KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 18)

>EV1018-wt IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNN
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 19)

10

>EV1018-T97A IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNN
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 20)

20

>EV1018-T97V IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNN
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 21)

30

>EV1018-N95D IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNN
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 22)

40

>EV1018-N95E IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNN
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 23)

>EV1018-N95K IgG1-B1

50

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSKNLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 24)

>EV1018-N95Q IgG1-B1

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 25)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-B1_QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHH
GNRKFYADSVRGRFT I SRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
PSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 26)

>EV1018-T97A IgG1-オリジナル-定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 27)

>EV1018-T97V IgG1-オリジナル-定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 28)

>EV1018-N95D IgG1-オリジナル-定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

(配列番号: 29)

>EV1018-N95E IgG1- オリジナル- 定常_QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT|SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELT
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

(配列番号: 30)

10

>EV1018-N95K IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT|SRDN
SKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

(配列番号: 31)

20

>EV1018-N95Q IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT|SRDN
SQNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

(配列番号: 32)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1- オリジナル- 定常

30

QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT|SRD
QSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

(配列番号: 33)

【 0 2 4 0 】

EV1018シグナル配列無しの軽鎖

>EV1018-wt - オリジナル

40

QSALTQETSGTVGQKVTLSCIGNNNN|GSHAVGWYQQ|SRGAPKMVLFGRSPSGVPDRFSGSKSGTTASL|ISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNKYAASSYSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 34)

>EV1018-wt - B1

QSALTQETSGTVGQKVTLSCIGNNNN|GSHAVGWYQQ|SRGAPKMVLFGRSPSGVPDRFSGSKSGTTASL|ISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKGDSSPVKA
GVETTPSKQSNKYAASSYSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 35)

50

>EV1018-wt-B1-G1

QSALTQETSGTVGQKVTLSCIGNNNNIGSHAVGWWYQQISRGAPKMLFGRSPPSGVPDRFSGSKSGTTASLIISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLQPKAAPSFTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 36)

>EV1018-wt-オリジナル-定常

QSALTQETSGTVGQKVTLSCIGNNNNIGSHAVGWWYQQISRGAPKMLFGRSPPSGVPDRFSGSKSGTTASLIISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLQPKAAPSFTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

10

(配列番号: 37)

【0 2 4 1】

EV1018シグナル配列無しの重鎖

>EV1018-wt-IgG1-KO-QVQL

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

(配列番号: 38)

>EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

(配列番号: 39)

>EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

(配列番号: 40)

>EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

50

(配列番号: 41)

>EV1018-N95E IgG1-KO-QVQL

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 42)

>EV1018-N95K IgG1-KO-QVQL

10

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 43)

>EV1018-N95Q IgG1-KO-QVQL

20

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 44)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-KO-QVQL

30

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDQSTNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 45)

>EV1018-wt IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 46)

>EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLV IVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY

40

50

KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 47)

>EV1018-T97V IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 48)

10

>EV1018-N95D IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 49)

20

>EV1018-N95E IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 50)

30

>EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 51)

40

>EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHPKSNKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 52)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-BI

50

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDQSTNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKVERPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPI EKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 53)

>EV1018-1gG2

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPI EKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 54)

10

>EV1018-wt-1gG2

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPI EKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 55)

20

>EV1018-T97A-1gG2

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPI EKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 56)

30

>EV1018-T97V-1gG2

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPI EKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 57)

40

>EV1018-N95D-1gG2

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPI EKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPMLSDGS

50

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 58)

>EV1018-N95E-1gG2

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDITL I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

(配列番号: 59)

>EV1018-N95K-1gG2

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDITL I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

(配列番号: 60)

>EV1018-N95Q-1gG2

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDITL I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 61)

30

>EV1018-N93Q-N95T-1gG2

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDQSTNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDITL I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPMLSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 62)

>EV1018-1gG4

40

QVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYTCNDHKPSNTKDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPPKDITL I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPMLSDGS
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 63)

>EV1018-wt-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNNTLY

50

LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 64)

>EV1018-T97A-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 65)

10

>EV1018-T97V-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 66)

20

>EV1018-N95D-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 67)

30

>EV1018-N95E-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 68)

40

>EV1018-N95K-1gG4

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVGRFT ISRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS IEKT ISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

50

(配列番号: 69)

>EV1018-N95Q- IgG4

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSQNTLY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 70)

10

>EV1018-N93Q-N95T- IgG4

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDQSTNTLY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 71)

20

>EV1018- IgG4- SP

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNNNTLY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 72)

>EV1018-wt - IgG4- SP

30

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNNNTLY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 73)

>EV1018-T97A- IgG4- SP

40

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNNNALY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 74)

>EV1018-T97V- IgG4- SP

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNNNVLY
 LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

50

SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 75)

>EV1018-N95D-1gG4-SP

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMDA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 76)

>EV1018-N95E-1gG4-SP

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMDA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 77)

>EV1018-N95K-1gG4-SP

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMDA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 78)

>EV1018-N95Q-1gG4-SP

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDNQSNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMDA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 79)

>EV1018-N93Q-N95T-1gG4-SP

QVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT I SRDQSTNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMDA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 80)

10

20

30

40

50

【 0 2 4 2 】

EV1018シグナル配列付きの重鎖

>EV1018

MEFGL I WVFLVTLLRGVQCQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 81)

10

>EV1018-wt - IgG1KO

MGWSC I I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 82)

20

>EV1018-T97A- IgG1KO

MGWSC I I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNALYLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 83)

20

>EV1018-T97V- IgG1KO

30

MGWSC I I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 84)

>EV1018-N95D- IgG1KO

40

MGWSC I I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 85)

>EV1018-N95E IgG1KO

MGWSC I I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

50

ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 86)

>EV1018-N95K IgG1KO

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT|SRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 87)

>EV1018-N95Q IgG1KO

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT|SRDQSNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 88)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1KO

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT|SRDQSNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 89)

>EV1018-wt IgG1-BI

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT|SRDNSNNALYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 90)

>EV1018-T97A IgG1-BI

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT|SRDNSNNALYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 91)

10

20

30

40

50

>EV1018-T97V IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 92)

10

>EV1018-N95D IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 93)

20

>EV1018-N95E IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 94)

20

>EV1018-N95K IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 95)

30

>EV1018-N95Q IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 96)

40

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT | SRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY | CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

50

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 97)

>EV1018-T97A IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSNNALYQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWQGQTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10
(配列番号: 98)

>EV1018-T97V IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSNNVLYQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWQGQTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20
(配列番号: 99)

>EV1018-N95D IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSDNTLYQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWQGQTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30
(配列番号: 100)

>EV1018-N95E IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSENTLYQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWQGQTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40
(配列番号: 101)

>EV1018-N95K IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSKNTLYQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWQGQTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 102)

>EV1018-N95Q IgG1- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT || SRDNSQNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA || NDNWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 103)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1- オリジナル- 定常

10

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT || SRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA || NDNWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 104)

【 0 2 4 3 】

EV1018シグナル配列付きの軽鎖

>EV1018-wt- オリジナル

20

MAWTPLLLQLLTLCSGSWAQ || QSLTQETSGTVGQKVTLSC || GNNNN || GSHAVGWYQQ || SRGAPKMVLGRSPSGVPDR
FSGSKSGTTASL || ISGLQPEDEADYYCSTWDSSL || SAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPS || VTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW || KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 105)

>EV1018-wt-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ || SALTQETSGTVGQKVTLSC || GNNNN || GSHAVGWYQQ || SRGAPKMVLGRSPSGVPDR
FSGSKSGTTASL || ISGLQPEDEADYYCSTWDSSL || SAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPS || VTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW || KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 106)

30

>EV1018-wt-B12 (G1) MGWSCI || LFLVATATGVHSQ || SALTQETSGTVGQKVTLSC || GNNNN || GSHAVGWYQQ || SRGAPKMVLGRSPSGVPDR
FSGSKSGTTASL || ISGLQPEDEADYYCSTWDSSL || SAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPS || VTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW || KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 107)

>EV1018-wt- オリジナル- 定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ || SALTQETSGTVGQKVTLSC || GNNNN || GSHAVGWYQQ || SRGAPKMVLGRSPSGVPDR
FSGSKSGTTASL || ISGLQPEDEADYYCSTWDSSL || SAVVFGGGTKLTVLRQPKAAPS || VTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW || KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 108)

【 0 2 4 4 】

EV1018シグナル配列付きの重鎖

>EV1018-wt- IgG1-KO-QVQL

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT || SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA || NDNWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE

50

WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 109)

>EV1018-T97A-IgG1-KO-QVQL

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSNNALYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNHYVVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

(配列番号: 110)

>EV1018-T97V-IgG1-KO-QVQL

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNHYVVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

(配列番号: 111)

>EV1018-N95D-IgG1-KO-QVQL

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNHYVVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

(配列番号: 112)

>EV1018-N95E-IgG1-KO-QVQL

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNHYVVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

(配列番号: 113)

>EV1018-N95K-IgG1-KO-QVQL

40

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT|SRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA|NDNWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNHYVVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

(配列番号: 114)

>EV1018-N95Q-IgG1-KO-QVQL

50

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA

DSVRGRFT I SRDNSQNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 115)

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-KO-QVQL
MGWSCI I LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA 10
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 116)

>EV1018-wt IgG1-QVQL-BI
MGWSCI I LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC 20
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 117)

>EV1018-T97A IgG1-QVQL-BI
MGWSCI I LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNNNALYLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY 30
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 118)

>EV1018-T97V IgG1-QVQL-BI
MGWSCI I LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE 40
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 119)

>EV1018-N95D IgG1-QVQL-BI
MGWSCI I LFLVATATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWQGQTLV I VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVE
 WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 50

(配列番号: 120)

>EV1018-N95E IgG1-QVQL-BI

MGWSCI || LFLVATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAINDNWQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
DKTHTCPPCPAELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPREEQYNST
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
WESNGQPENYKTTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSPG

(配列番号: 121)

10

>EV1018-N95K IgG1-QVQL-BI

MGWSCI || LFLVATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAINDNWQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
DKTHTCPPCPAELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPREEQYNST
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
WESNGQPENYKTTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSPG

(配列番号: 122)

20

>EV1018-N95Q IgG1-QVQL-BI

MGWSCI || LFLVATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAINDNWQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
DKTHTCPPCPAELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPREEQYNST
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
WESNGQPENYKTTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSPG

(配列番号: 123)

30

>EV1018-N93Q-N95T IgG1-QVQL-BI

MGWSCI || LFLVATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAINDNWQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
DKTHTCPPCPAELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPREEQYNST
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
WESNGQPENYKTTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSPG

(配列番号: 124)

40

>EV1018-IgG2

MEFGL || WVFLVTLRGVQCQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAINDNWQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPFPKPKDTLM || SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPREEQFNSTFRVV
VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI || EKTISKTGQPREPQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 125)

>EV1018-wt - IgG2

MGWSCI || LFLVATGVHSQVQLVESGGMVQPGMPLRLCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHGNRKFY
DSVRGRFT || SRDNSTNNTLLQMTSLRAEDTAVYFCAREMGAIND</

ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 126)

>EV1018-T97A-1gG2

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFTISRDNSNNALYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWQGQTLIVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 127)

>EV1018-T97V-1gG2

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFTISRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWQGQTLIVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 128)

>EV1018-N95D-1gG2

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFTISRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWQGQTLIVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 129)

>EV1018-N95E-1gG2

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFTISRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWQGQTLIVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 130)

>EV1018-N95K-1gG2

MGWSCI || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWQGQTLIVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 131)

10

20

30

40

50

>EV1018-N95Q- IgG2

MGWSC || ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSQNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSCHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVHLDWLNKEYKCKVSNKGLPAP | EKT | SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 132)

10

>EV1018-N93Q-N95T- IgG2

MGWSC || ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSCHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVHLDWLNKEYKCKVSNKGLPAP | EKT | SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 133)

20

>EV1018- IgG4

MEFGL || WVFLVTLLRGVQCQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWES
NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 134)

20

>EV1018-wt - IgG4

MGWSC || ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWES
NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 135)

30

>EV1018-T97A- IgG4

MGWSC || ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSNNALYLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWES
NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 136)

40

>EV1018-T97V- IgG4

MGWSC || ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLM | SRTPEVTCVV | DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV

50

PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
 (配列番号: 137)

>EV1018-N95D-1gG4

MGWSC || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGQTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV 10
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 138)

>EV1018-N95E-1gG4

MGWSC || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGQTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV 20
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 139)

>EV1018-N95K-1gG4

MGWSC || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGQTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 30

(配列番号: 140)

>EV1018-N95Q-1gG4

MGWSC || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDQSNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGQTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 40

(配列番号: 141)

>EV1018-N93Q-N95T-1gG4

MGWSC || LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFT | SRDQSNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA | NDNWQGQTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 142)

>EV1018 - IgG4 - SP

MEFGL I WVFLVTLLRGVQCQVQLVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWES
 NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 143)

>EV1018-wt - IgG4 - SP

10

MGWSCI I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWES
 NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 144)

>EV1018-T97A - IgG4 - SP

20

MGWSCI I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNALYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWES
 NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 145)

>EV1018-T97V - IgG4 - SP

30

MGWSCI I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSNNVLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWES
 NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 146)

>EV1018-N95D - IgG4 - SP

40

MGWSCI I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSDNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWES
 NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 147)

>EV1018-N95E - IgG4 - SP

50

MGWSCI I LFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
 DSVRGRFT I SRDNSENTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA I NDNWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(配列番号: 148)

>EV1018-N95K-1gG4-SP

MGWSCI ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAIDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 10
(配列番号: 149)

>EV1018-N95Q-1gG4-SP

MGWSCI ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFTISRDNSQNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAIDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 20
(配列番号: 150)

>EV1018-N93Q-N95T-1gG4-SP

MGWSCI ILFLVATATGVHSQVELVESGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYA
DSVRGRFTISRDQSTNTLYLQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAIDNWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 30
(配列番号: 151)

【0 2 4 5】

EV1019シグナル配列無しの重鎖可変領域

>EV1019-VH-wt

QAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTCDSWGQGTLVIVSS
(配列番号: 152)

>EV1019-VH-C105G

QAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTCDSWGQGTLVIVSS 40
(配列番号: 153)

>EV1019-VH-C105S

QAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTCDSWGQGTLVIVSS
(配列番号: 154)

>EV1019-VH-C105A

QAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSWGQGTLVIVSS 50

(配列番号: 155)

>EV1019-VH-C105T

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLIVSS

(配列番号: 156)

>EV1019-VH-C105M

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTMDSWGQGTLIVSS

10

(配列番号: 157)

>EV1019-VH-C105Q

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTQDSWGQGTLIVSS

(配列番号: 158)

>EV1019-VH-C105L

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTLDSWGQGTLIVSS

20

(配列番号: 159)

EV1019シグナル配列無しの重鎖

>EV1019

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

(配列番号: 160)

>EV1019-wt - IgG1 - B1

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

(配列番号: 161)

>EV1019-wt - IgG1K0

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 162)

50

>EV1019-C105G

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 163)

>EV1019-C105G- IgG1-BI

10

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 164)

>EV1019-C105G- IgG1KO

20

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 165)

>EV1019-C105S

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 166)

>EV1019-C105S- IgG1-BI

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 167)

>EV1019-C105S- IgG1KO

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY

40

50

KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 168)

>EV1019-C105A

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 169)

10

>EV1019-C105A-1gG1-B1

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 170)

20

>EV1019-C105A-1gG1K0

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 171)

30

>EV1019-C105Q

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 172)

40

>EV1019-C105Q-1gG1-B1

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 173)

>EV1019-C105Q-1gG1K0

50

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTQDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 174)

>EV1019-C105T

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 175)

10

>EV1019-C105T- IgG1-BI

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 176)

20

>EV1019-C105T- IgG1K0

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 177)

30

>EV1019-C105M

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 178)

40

>EV1019-C105M- IgG1-BI

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAVIWHDSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD

50

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 179)

>EV1019-C105M- IgG1KO

QAQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

(配列番号: 180)

>EV1019-C105L

QAQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTLDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

(配列番号: 181)

>EV1019-C105L- IgG1-B1

QAQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTLDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 182)

30

>EV1019-C105L- IgG1KO

QAQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTLDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 183)

【 0 2 4 6 】

EV1019シグナル配列無しの軽鎖可変領域

40

>EV1019-VL-wt

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSNIGSYAVGWYQQISRGAPKIVVFGKSPASGIPDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRSLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 184)

>EV1019-VL-B1

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSNIGSYAVGWYQQISRGAPKIVVFGKSPASGIPDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRSLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 185)

50

>EV1019-VL-N25S

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 186)

>EV1019-VL-B1-N25S

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 187)

10

>EV1019-VL-N25G

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 188)

>EV1019-VL-B1-N25G

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 189)

20

>EV1019-VL-N25T

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 190)

>EV1019-VL-B1-N25T

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 191)

30

>EV1019-VL-N25R

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 192)

>EV1019-VL-B1-N25R

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 193)

40

>EV1019-VL-N25Q

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGQSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 194)

>EV1019-VL-B1-N25Q

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGQSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 195)

50

>EV1019-VL-S27N

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 196)

>EV1019-VL-B1-S27N

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 197)

10

>EV1019-VL-S27G

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 198)

>EV1019-VL-B1-S27G

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 199)

20

>EV1019-VL-S27A

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLR

(配列番号: 200)

>EV1019-VL-B1-S27A

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLG

(配列番号: 201)

【 0 2 4 7 】

30

EV1019シグナル配列無しの軽鎖

>EV1019-wt-オリジナル

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 202)

>EV1019-wt-B1

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKGDSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 203)

40

>EV1019-wt-B12

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFHKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 204)

>EV1019-wt-オリジナル-定常

50

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 205)

>EV1019-N25S

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 206)

10

>EV1019-N25S-B12

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 207)

>EV1019-N25G

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 208)

20

>EV1019-N25G-B12

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 209)

>EV1019-N25T

30

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 210)

>EV1019-N25T-B12

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 211)

40

>EV1019-N25R

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 212)

>EV1019-N25R-B12

QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA

50

GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 213)

>EV1019-N25Q
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGQSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 214)

>EV1019-N25Q-B12 10
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGQSSN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 215)

>EV1019-S27N
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSNN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 216) 20

>EV1019-S27N-B12
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSNN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 217)

>EV1019-S27G
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSGN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS 30
(配列番号: 218)

>EV1019-S27G-B12
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSGN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 219)

>EV1019-S27A 40
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSAN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 220)

>EV1019-S27A-B12
QPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSAN|GSYAVGWYQQ|SRGAPK|VVFGKSPASG|PDRFSGSKSGTTASLLVSGLQP
EDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL|SDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(配列番号: 221) 50

【 0 2 4 8 】

EV1019シグナル配列無しの重鎖

>EV1019- IgG2

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKVERTKCCVECPCPAPPVAGPSVFL
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPAPIEKTISKTKQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGS
 FFYLSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 222)

10

>EV1019-wt - IgG4

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTvhQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG
 SFFYLSRLLTVVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 223)

20

>EV1019-wt - IgG4SP

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTvhQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG
 SFFYLSRLLTVVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 224)

30

>EV1019-C105G- IgG2

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKVERTKCCVECPCPAPPVAGPSVFL
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTvhQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPAPIEKTISKTKQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGS
 FFYLSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 225)

40

>EV1019-C105G- IgG4

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
 FPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTvhQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG
 SFFYLSRLLTVVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 226)

>EV1019-C105G- IgG4SP

QAQLVESGGVVKGPGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
 LQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

50

SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 227)

>EV1019-C105S- IgG2

QAQLVESGGVVKPGGLRLSC I SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAV I WHDGSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFQGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 228)

>EV1019-C105S- IgG4

QAQLVESGGVVKPGGLRLSC I SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAV I WHDGSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 229)

>EV1019-C105S- IgG4SP

QAQLVESGGVVKPGGLRLSC I SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAV I WHDGSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTSDSWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFQGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 230)

>EV1019-C105A- IgG2

QAQLVESGGVVKPGGLRLSC I SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAV I WHDGSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTADSWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFQGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPAP I EKT I SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 231)

>EV1019-C105A- IgG4

QAQLVESGGVVKPGGLRLSC I SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKLEWAV I WHDGSKKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTADSWGQGTLV I VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNFQGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPAEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS I EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 232)

10

20

30

40

50

>EV1019-C105A- IgG4SP

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 233)

10

>EV1019-C105Q- IgG2

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTQDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
SNKGLPAPIEKTISKTGQPREPQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 234)

20

>EV1019-C105Q- IgG4

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTQDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 235)

20

>EV1019-C105Q- IgG4SP

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTQDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 236)

30

>EV1019-C105T- IgG2

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
SNKGLPAPIEKTISKTGQPREPQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 237)

40

>EV1019-C105T- IgG4

QAQLVESGGVVKGSSLRLSCISSKFTSSHAMHWVRQAPGKLEWVAIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTDSWGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL

50

FPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 238)

>EV1019-C105T- IgG4SP

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV|WHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 239)

10

>EV1019-C105M- IgG2

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV|WHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
PPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK
SNKGLPAP|EKT|SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 240)

20

>EV1019-C105M- IgG4

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV|WHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

30

(配列番号: 241)

>EV1019-C105M- IgG4SP

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV|WHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 242)

40

>EV1019-C105L- IgG2

QAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV|WHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTMDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN
SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSNLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
PPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK
SNKGLPAP|EKT|SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 243)

50

>EV1019-C105L-1g4

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTLDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAQGQREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 244)

>EV1019-C105L-1g4SP

10

QAQLVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYADSVKGRFSVRDNSKNTLF
LQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTLDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAQGQREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 245)

【0249】

EV1019シグナル配列付きの重鎖

>EV1019

20

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQALVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTCDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAQGQREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 246)

>EV1019-wt-1gG1-B1

MGWSCIILFLVATATGVHSQALVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTCDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAQGQREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 247)

>EV1019-wt-1gG1KO

MGWSCIILFLVATATGVHSQALVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTCDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAQGQREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 248)

>EV1019-C105G

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQALVESGGVVKPGGLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVIWHDGSKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEVGGTCDQGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSC

50

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 249)

>EV1019-C105G- IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGSSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10
(配列番号: 250)

>EV1019-C105G- IgG1K0

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGSSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20
(配列番号: 251)

>EV1019-C105S

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKGSSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30
(配列番号: 252)

>EV1019-C105S- IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGSSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40
(配列番号: 253)

>EV1019-C105S- IgG1K0

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGSSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY|CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 254)

>EV1019-C105A

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 255)

>EV1019-C105A-1gG1-BI

MGWSCIIFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 256)

10

>EV1019-C105A-1gG1K0

MGWSCIIFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 257)

20

>EV1019-C105Q

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 258)

30

>EV1019-C105Q-1gG1-BI

MGWSCIIFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 259)

40

>EV1019-C105Q-1gG1K0

MGWSCIIFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWRQAPGKGLEWAVIWHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTADSGQGTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

50

RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 260)

>EV1019-C105T

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVI WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 261)

10

>EV1019-C105T-1gG1-BI

MGWSCIILFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVI WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 262)

20

>EV1019-C105T-1gG1K0

MGWSCIILFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVI WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 263)

30

>EV1019-C105M

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVI WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 264)

40

>EV1019-C105M-1gG1-BI

MGWSCIILFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWAVI WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 265)

>EV1019-C105M-1gG1K0

50

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ AQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGTLDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 266)

>EV1019-C105L

MEFGLSWVFLAALLRGVQC AQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA 10
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGTLDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 267)

>EV1019-C105L- IgG1-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ AQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGTLDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT 20
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 268)

>EV1019-C105L- IgG1K0

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ AQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGTLDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY || CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC 30
DKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD || AVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 269)

【 0 2 5 0 】

EV1019シグナル配列付きの軽鎖

>EV1019-wt- オリジナル

MAWTPLLLQLLTCGSW AQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN || GSYAVGWYQQ || SRGAPK || VVFGKSPASG || PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYFGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS 40

(配列番号: 270)

>EV1019-wt-B1

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ PALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN || GSYAVGWYQQ || SRGAPK || VVFGKSPASG || PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL || SD
FYFGAVTVAWKGDSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 271)

>EV1019-wt-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQ PALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN || GSYAVGWYQQ || SRGAPK || VVFGKSPASG || PDR 50

FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 272)

>EV1019-wt-オリジナル-定常

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 273)

10

>EV1019-N25S

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 274)

10

>EV1019-N25S-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 275)

20

>EV1019-N25G

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 276)

20

>EV1019-N25G-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGGSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 277)

30

>EV1019-N25T

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 278)

40

>EV1019-N25T-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGTSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (配列番号: 279)

40

>EV1019-N25R

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

50

(配列番号: 280)

>EV1019-N25R-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGRSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 281)

>EV1019-N25Q

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGQSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 282)

10

>EV1019-N25Q-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 283)

20

>EV1019-S27N

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 284)

>EV1019-S27N-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSSN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 285)

30

>EV1019-S27G

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSGN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 286)

>EV1019-S27G-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSGN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 287)

40

>EV1019-S27A

MGWSCI || LFLVATATGVHSQPALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNAN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 288)

50

>EV1019-S27A-B12

MGWSCI || LFLVATATGVHSQALTQEASVSGTVGQTVTLLCSGNSAN | GSYAVGWYQQ | SRGAPK | VVFGKSPASG | PDR
 FSGSKSGTTASLLVSGLQPEDEADYYCSTWDSRLSAVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL | SD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

(配列番号: 289)

【0 2 5 1】

EV1019シグナル配列付きの重鎖

>EV1019- IgG2

MEFGLSWVFLALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSC | SSKFTFSSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV | WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP | EKT | SKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 290)

10

>EV1019-wt - IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQACLVESGGVVKGGSRLSC | SSKFTFSSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV | WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 PPCPSCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
 NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 291)

20

>EV1019-wt - IgG4SP

MGWSCI || LFLVATATGVHSQACLVESGGVVKGGSRLSC | SSKFTFSSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV | WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 PPCPSCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
 NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 292)

30

>EV1019-C105G- IgG2

MEFGLSWVFLALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSC | SSKFTFSSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV | WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
 VLTvhQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP | EKT | SKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
 GQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 293)

40

>EV1019-C105G- IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQACLVESGGVVKGGSRLSC | SSKFTFSSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV | WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTCDSWGQGTLV | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 PPCPSCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM | SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS | EKT | SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD | AVEWESN
 NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

50

(配列番号: 294)

>EV1019-C105G- IgG4SP

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTDSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPPTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPUSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKKDTL || SRTPEVCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAGQPREPQYTLPPSQEEMTKQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTTPPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 295)

10

>EV1019-C105S- IgG2

MEFGLSWVFLALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTDSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPPTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPUSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKG
VECPCPAPVAGPSVFLFPPPKKDTL || SRTPEVCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
VLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKTKQPREPQYTLPPSQEEMTKQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
GQPENNYKTTPPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 296)

20

>EV1019-C105S- IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTDSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPPTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPUSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKKDTL || SRTPEVCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAGQPREPQYTLPPSQEEMTKQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTTPPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 297)

20

>EV1019-C105S- IgG4SP

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPPTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPUSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKKDTL || SRTPEVCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAGQPREPQYTLPPSQEEMTKQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTTPPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK

(配列番号: 298)

30

>EV1019-C105A- IgG2

MEFGLSWVFLALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPPTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPUSSLGTKTYTCNDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPCPAPVAGPSVFLFPPPKKDTL || SRTPEVCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
VLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKTKQPREPQYTLPPSQEEMTKQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
GQPENNYKTTPPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 299)

40

>EV1019-C105A- IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVSRDNSKNTFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSWQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA

50

ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTVKDKRVEVKY
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 300)

>EV1019-C105A- IgG4SP

MGWSC ||| LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTADSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTVKDKRVEVKY
 PPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 301)

10

>EV1019-C105Q- IgG2

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTQDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTVKDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSHEDEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV
 VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP|EKT|SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESN
 GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 302)

20

>EV1019-C105Q- IgG4

MGWSC ||| LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTQDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTVKDKRVEVKY
 PPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 303)

30

>EV1019-C105Q- IgG4SP

MGWSC ||| LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTQDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTVKDKRVEVKY
 PPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS|EKT|SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 304)

40

>EV1019-C105T- IgG2

MEFGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKPGGSLRLSC|SSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAV|WHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWVGGTDSWGQGTLV|VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTVKDKTVERKCC
 VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM|SRTPEVTCVV/DVSHEDEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV
 VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP|EKT|SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD|AVEWESN
 GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 305)

50

>EV1019-C105T- IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 306)

10

>EV1019-C105T- IgG4SP

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 307)

20

>EV1019-C105M- IgG2

MEGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVV/DVSHEDEPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP || EKT || SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
GQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 308)

20

>EV1019-C105M- IgG4

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 309)

30

>EV1019-C105M- IgG4SP

MGWSCI || LFLVATATGVHSQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM || SRTPEVTCVV/DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS || EKT || SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD || AVEWES
NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(配列番号: 310)

40

>EV1019-C105L- IgG2

MEGLSWVFLAALLRGVQCQAQLVESGGVVKGGSRLSC || SSKFTSSHAMHWVRQAPGKGLEWAV || WHDGSKKYYA
DSVKGRFSVRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTDSWGQGTLV || VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC

50

VECPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 311)

>EV1019-C105L-IgG4
MGWSCI ILFLVATATGVHSQQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTLDQGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSQLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
 (配列番号: 312)

>EV1019-C105L-IgG4SP
MGWSCI ILFLVATATGVHSQQLVESGGVVVKPGGSLRLSCISSKFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGSKKYYA
 DSVKGRFSVSRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYFCGKEWGGTLDQGQGTLVIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSQLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKG
 PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYKTPPMULDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
 (配列番号: 313)

【0252】
 EV1018およびEV1019の保存配列
 >V_H-CDR1
 FTFSX₁X₂MH
 X₁ is Y or H, and X₂ is G or A
 (配列番号: 314)

>V_H-CDR2 30
 X₃X₄X₅HGX_nX₆KX₇YADSVX₈G
 各X_nは独立に任意の天然に存在するアミノ酸, X₃はLまたはV, X₄はTまたはI, X₅はYまたはW, X₆はRまたはK, X₇はFまたはY, およびX₈はRまたはK
 (配列番号: 315)

>V_H-CDR3
 EX_nX₉GX₁₀X_nDX_n
 各X_nは独立に任意の天然に存在するアミノ酸, X₉はMまたはV, およびX₁₀はAまたはG
 (配列番号: 316)

>V_L-CDR1 40
 X_nGNX_nX_nNIGSX₁₁AVG
 各X_nは独立に任意の天然に存在するアミノ酸, およびX₁₁はHまたはY
 (配列番号: 317)

>V_L-CDR2
 GX₁₂SPX₁₃SG
 X₁₂はRまたはK, およびX₁₃はAまたはP
 (配列番号: 318)

>V_L-CDR3

STWDSX₁₄LSAVX₁₅

X₁₄ は R または S, および X₁₅ は V または L

(配列番号: 319)

【 0 2 5 3 】

EV1003 および EV1007 配列

>EV1003重鎖 (IgG1)

MDWTWRILFLVAAATGARSLVQLVQSEAEVKPGASVRISCRTSGYIFPTFALHWVRQAPGQSLEWGSINTASGKTKFSTKFQDRLTLSSNTSATTVYMDLSGLTLDDTALYYCARDRFQNMATILDVWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号: 320)

10

>EV1003軽鎖 ()

METPAQLLFLLWLPGTTGDIVLTQSPGTLSSLSPGERVTVSCRASHRVSSNYLAWYQQRPGQSPRLLIFGASN RATGVP
DRFSGSGSGTDFALTISRLEPDDFAVYYCQQYASSPVTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

(配列番号: 321)

20

>EV1007重鎖 (IgG1)

MDWTWRILFLVAAATGAPSQVHLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSFSRYGIKWVRQAPGQGLEWMWINTRSGVPAYA
QGFTGRFVFSLDTSDTAFLIESSLKTEDTGYYCATRPPRFYDKTEYWEDGFDVGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
DKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
FYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号: 322)

30

>EV1007軽鎖 ()

MAGFPLLLTLLTHCAGSWAQSVLTQPPSASGTPGQSVNISCSGSSNIGNSYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNRRPSGVPD
RFSGSKSDTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGRGLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS
DFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEMTVAPTECS

(配列番号: 323)

【 0 2 5 4 】

シグナル配列 および 更なる配列

>EV1018

MEFGLIWVFLVTLLRGVQC

(配列番号: 324)

40

>EV1018-wt IgG1KO

MGWSCIILFLVATATGVHS

(配列番号: 325)

>EV1018 wt- オリジナル

MAWTPLLLQLLTLCSGSWA

(配列番号: 326)

TGTSSDVENYNLVS

50

(配列番号: 327)

EGSKRPS

(配列番号: 328)

CSYAGSSVVV

(配列番号: 329)

SGNSSN1GSYAVG

(配列番号: 330)

10

GKSPAS

(配列番号: 331)

STWDSRLSAVL

(配列番号: 332)

SHAMH

(配列番号: 333)

20

VIWHDGSKYYADSVKG

(配列番号: 334)

EWVGGTCDS

(配列番号: 335)

SGSSSN1GNSYVY

(配列番号: 336)

RNNRRPS

(配列番号: 337)

30

ATWDDSLSGRL

(配列番号: 338)

RYGIK

(配列番号: 339)

WINTRSGVPAYAQGFTG

(配列番号: 340)

40

RPPRFYDKTEYWEDGFDV

(配列番号: 341)

RASHRVSSNYLA

(配列番号: 342)

GASNRAT

(配列番号: 343)

50

QQYASSPV

(配列番号: 344)

TFALH

(配列番号: 345)

SINTASGKTFSTKFQD

(配列番号: 346)

DRFQNIMATILDV

10

(配列番号: 347)

【0 2 5 5】

EV1018重鎖可変領域

>EV1018-VH

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 348)

>EV1018-VH-wt

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 349)

20

>EV1018-VH-T97A

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNALY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 350)

>EV1018-VH-T97V

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 351)

30

>EV1018-VH-N95D

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSDNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 352)

>EV1018-VH-N95E

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 353)

40

>EV1018-VH-N95K

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSKNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGAINDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 354)

>EV1018-VH-N95Q

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFTISRDNSQNTLY
50

LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 355)

>EV1018-VH-N93Q-N95T

QVELVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDQSTNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 356)

>EV1018-VH-T97A IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNALY 10
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 357)

>EV1018-VH-T97V IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSNNVLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 358)

>EV1018-VH-N95D IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSDNTLY 20
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 359)

>EV1018-VH-N95E IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSENTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 360)

>EV1018-VH-N95K IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSKNLY 30
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 361)

>EV1018-VH-N95Q IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDNSQNTLY
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 362)

>EV1018-VH-N93Q-N95T IgG1- オリジナル- 定常

QVQLVESGGGMVQPGMPLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALTYHHGNRKFYADSVRGRFT ISRDQSTNTLY 40
LQMTSLRAEDTAVYFCARESMGA INDNWGQGTLVIVSS

(配列番号: 363)

【 0 2 5 6 】

EV1018軽鎖可変領域

>EV1018-VL-wt- オリジナル

QSALTQETSVSGTVGQKVTLSCIGNNNNIGSHAVGWYQQ ISRGAPKMVLFGRSPPSGVPDFSGSKSGTTASLI ISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLR

(配列番号: 364)

>EV1018-VL-wt-BI

QSALTQETSVSGTVGQKVTLSCIGNNNNIGSHAVGWYQQISRGA
PKMVLFGRSPPSGVPDRFSGSKSGTTASLISGLQP
EDEADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLG
(配列番号: 365)

【図1】

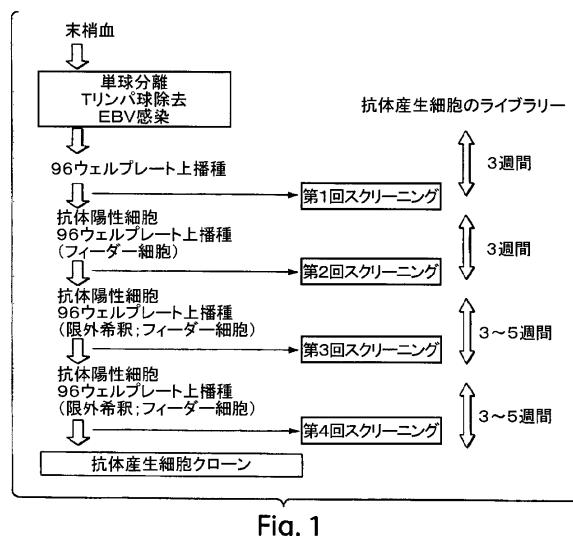


Fig. 1

【図2】

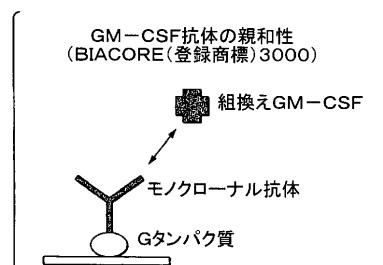


Fig. 2

【図3】

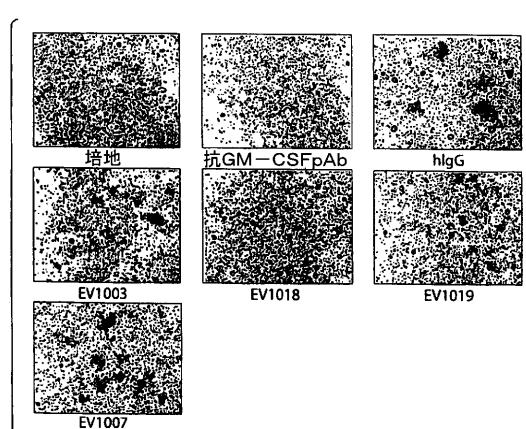


Fig. 3

【図4】

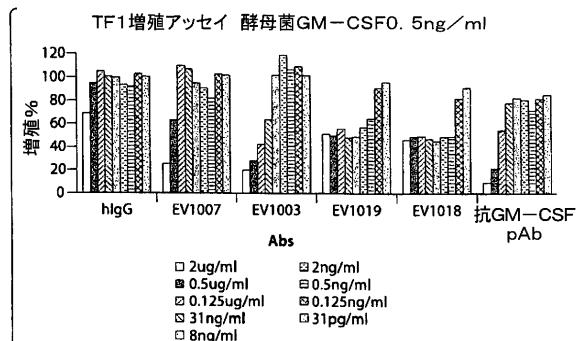


Fig. 4

【図6】

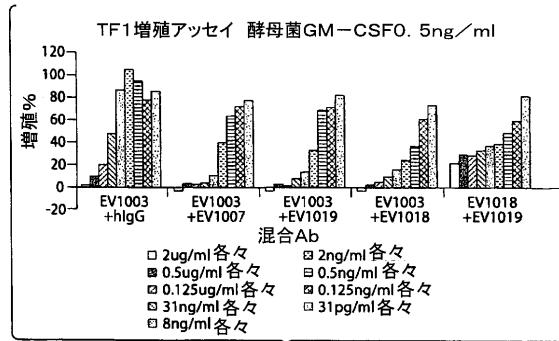


Fig. 6

【図5】

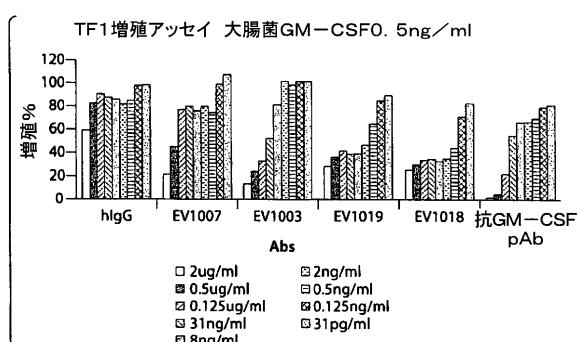


Fig. 5

【図7】

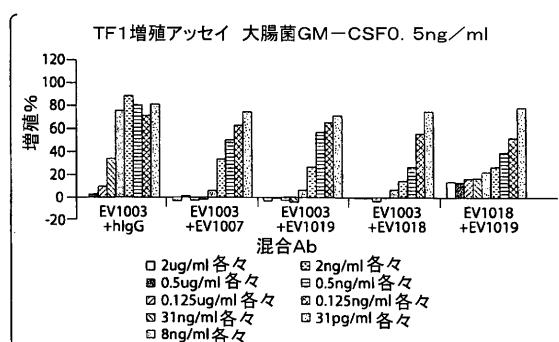


Fig. 7

【図8A】

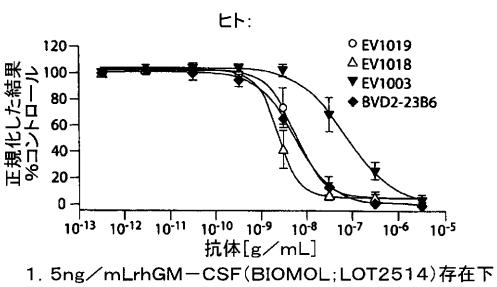


Fig. 8A

【図8B】

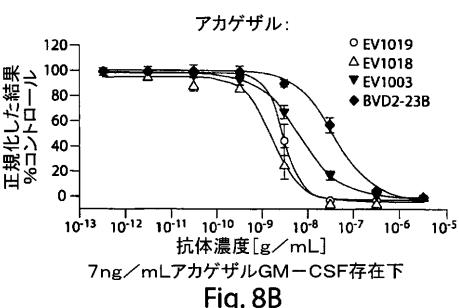


Fig. 8B

【図9A】

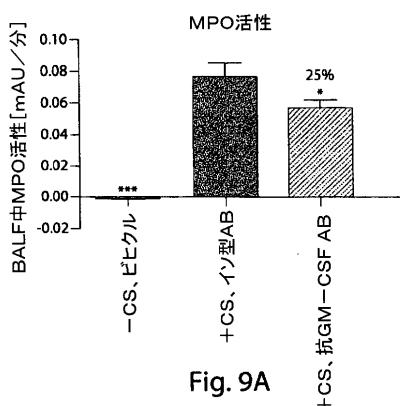


Fig. 9A

【図 9 B】

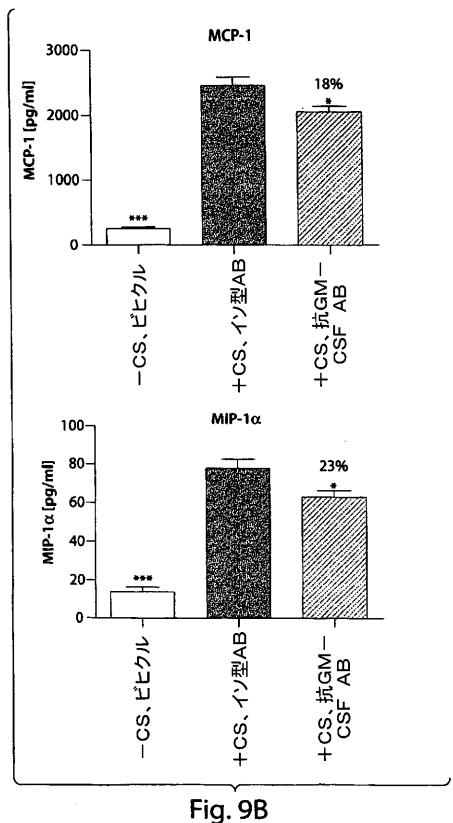


Fig. 9B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/00	1 0 1	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08		
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395		N
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1	

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 高田 賢蔵

北海道札幌市中央区大通西5 昭和ビル 株式会社イーベック内

(72)発明者 中島 款冬

北海道札幌市中央区大通西5 昭和ビル 株式会社イーベック内

(72)発明者 バーバラ キストラー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング内

(72)発明者 パーク ジョン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング内

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献 国際公開第2007/092939 (WO, A1)

国際公開第2007/049472 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

UniProt/GenSeq

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)
Caplus / BIOSIS (STN)
Thomson Innovation