(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-528132
(P2017-528132A)
(43)公表日　平成29年9月28日(2017.9.28)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B064
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4B065
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10		4C085
C12P 21/08	(2006.01)	C12P	21/08		4H045
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 102 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-512334 (P2017-512334)
(86)(22)出願日　平成27年9月3日(2015.9.3)
(85)翻訳文提出日　平成29年4月3日(2017.4.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/048260
(87)国際公開番号　WO2016/036918
(87)国際公開日　平成28年3月10日(2016.3.10)
(31)優先権主張番号　62/045,498
(32)優先日　平成26年9月3日(2014.9.3)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　507229331
ベーリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー
ドイツ国５５２１６　インゲルハイム・アム・ライン，ビンガー・シュトラーセ　１７３
(71)出願人　504438727
マクロジェニクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　２０８５０　メリーランド州、ロックヴィル、メディカル　センター　ドライブ　９７０４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－２３Ａ及びＴＮＦ－アルファを標的とする化合物ならびにその使用

(57)【要約】
本開示は、ＩＬ２３Ａ及びＴＮＦ－アルファに対して特異的な化合物、本化合物を含む組成物、ならびにそれらの使用方法に関する。本化合物及び組成物に関連する核酸、細胞、ならびに製造方法もまた開示される。
【選択図】図１Ａ

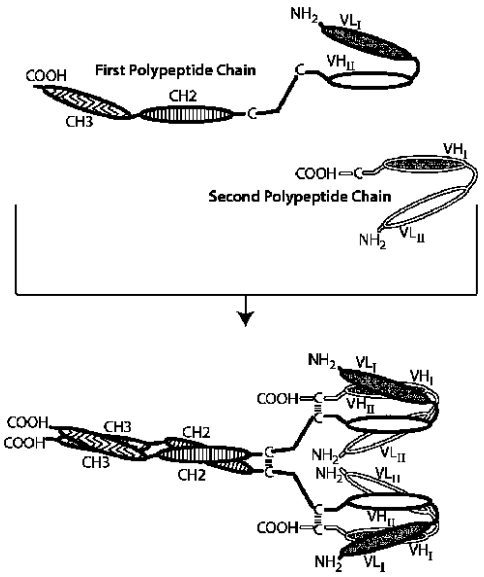


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含む化合物であって：
（Ａ）該第一ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）第一標的タンパク質に特異的な第一免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ１）；
（ｉｉ）第二標的タンパク質に特異的な第二免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ２）；ならびに
（ｉｉｉ）ヒンジ領域、重鎖定常領域２（ＣＨ２）、及び重鎖定常領域３（ＣＨ３）；かつ
（Ｂ）該第二ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）該第二標的タンパク質に特異的な該第二免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ２）；
（ｉｉ）該第一標的タンパク質に特異的な該第一免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ１）；
前記化合物において：
（ｉ）該ＶＬ１及びＶＨ１は、会合して、該第一標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；
（ｉｉ）該ＶＬ２及びＶＨ２は、会合して、該第二標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；
（ｉｉｉ）該重鎖定常領域２（ＣＨ２）は、Ｋａｂａｔにあるとおりの ＥＵインデックスに従い番号付けして、２５２位にチロシン、２５４位にトレオニン、及び２５６位にグルタミン酸を含み；かつ
（ｉｖ）該第一標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、かつ該第二標的タンパク質はＩＬ－２３Ａである、または該第一標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであり、かつ該第二標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、
前記化合物において：
（ｉ）該ＶＬ１は配列番号２を含み、該ＶＨ１は配列番号１を含み、該ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ該ＶＨ２は配列番号７を含む；または
（ｉｉ）該ＶＬ１は配列番号４もしくは６を含み、該ＶＨ１は配列番号３もしくは５を含み、該ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ該ＶＨ２は配列番号７を含む；または
（ｉｉｉ）該ＶＬ１は配列番号８を含み、該ＶＨ１は配列番号７を含み、該ＶＬ２は配列番号２を含み、かつ該ＶＨ２は配列番号１を含む；または
（ｉｖ）該ＶＬ１は配列番号８を含み、該ＶＨ１は配列番号７を含み、該ＶＬ２は配列番号４もしくは６を含み、かつ該ＶＨ２は配列番号３もしくは５を含む、
前記化合物。
【請求項２】
（ｉｉ）において、前記ＶＬ１は配列番号４を含み、前記ＶＨ１は配列番号３を含み、前記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ前記ＶＨ２は配列番号７を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
（ｉｉ）において、前記ＶＬ１は配列番号６を含み、前記ＶＨ１は配列番号５を含み、前記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ前記ＶＨ２は配列番号７を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
（ｉｖ）において、前記ＶＬ２は配列番号４を含み、前記ＶＨ２は配列番号３を含み、前記ＶＬ１は配列番号８を含み、かつ前記ＶＨ１は配列番号７を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
（ｉｖ）において、前記ＶＬ２は配列番号６を含み、前記ＶＨ２は配列番号５を含み、

前記ＶＬ１は配列番号８を含み、かつ前記ＶＨ１は配列番号７を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
前記第一ポリペプチドはさらに、前記ＶＬ１と前記ＶＨ２の間に第一リンカーを含み、かつ前記第二ポリペプチドはさらに、前記ＶＬ２と前記ＶＨ１の間に第二リンカーを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
前記第一リンカーまたは前記第二リンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）を含む、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
前記第一リンカー及び前記第二リンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）を含む、請求項６に記載の化合物。
【請求項９】
前記第一ポリペプチドはさらに、重鎖定常領域１ドメイン（ＣＨ１）を含み、かつ前記第二ポリペプチドはさらに、軽鎖定常領域ドメイン（ＣＬ）を含み、該ＣＬ及び該ＣＨ１は、ジスルフィド結合を介して会合して一緒になって、Ｃ１ドメインを形成する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
前記第一ポリペプチドはさらに、前記ＶＨ２と前記ＣＨ１の間に第三リンカーを含み、かつ前記第二ポリペプチドはさらに、前記ＶＨ１と前記ＣＬの間に第四リンカーを含む、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
前記第三リンカーは、アミノ酸配列ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）を含む、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
前記第四リンカーは、アミノ酸配列ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）を含む、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１３】
前記第三リンカーは、アミノ酸配列ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）を含み、かつ前記第四リンカーは、アミノ酸配列ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）を含む、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１４】
前記第三リンカーまたは前記第四リンカーは、アミノ酸配列ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）を含む、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１５】
前記第三リンカー及び前記第四リンカーは、アミノ酸配列ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）を含む、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１６】
前記重鎖定常領域２（ＣＨ２）は、Ｋａｂａｔにあるとおりの ＥＵインデックスに従い番号付けして、２３４位にアラニン及び２３５位にアラニンを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
前記ヒンジ領域、前記重鎖定常領域２（ＣＨ２）、または前記重鎖定常領域３（ＣＨ３）の前記アミノ酸配列は、ＩｇＧ１に由来するか、またはＩｇＧ４に由来する、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
前記ヒンジ領域は、アミノ酸配列ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰ（配列番号４０）を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
前記化合物は、２つの前記第一ポリペプチド及び２つの前記第二ポリペプチドを含み、

前記２つの第一ポリペプチドは少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
請求項１に記載の化合物であって、前記化合物中：
（ｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｖ）前記第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；
（ｖ）前記第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｘ）前記第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
（ｘ）前記第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉｉ）前記第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ前記第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む、
前記化合物。
【請求項２１】
前記化合物は、２つの前記第一ポリペプチド及び２つの前記第二ポリペプチドを含み、該２つの第一ポリペプチドは、少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になり、かつ該第一ポリペプチドはそれぞれ、１つの該第二ポリペプチドと少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
前記化合物は、２つの前記第一ポリペプチド及び２つの前記第二ポリペプチドを含み、前記第一ポリペプチドのそれぞれは、ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３を含み、かつ前記第二ポリペプチドのそれぞれは、ＣＬを含み、かつ前記第一ポリペプチドのうち一方の該ＣＨ２及び該ＣＨ３は、前記第一ポリペプチドの他方の該ＣＨ２及び該ＣＨ３と会合し、かつ前記第一ポリペプチドのそれぞれの該ＣＨ１は、１つの前記第二ポリペプチドの該ＣＬと会合して、四価分子を形成する、請求項２０または２１に記載の化合物。
【請求項２３】
ＩＬ－２３Ａとの結合及びＴＮＦ－アルファとの結合について、第二化合物と競合する第一化合物であって、前記第一化合物は、第三ポリペプチド及び第四ポリペプチドを含み、前記第一化合物中：
（Ａ）該第三ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ１）；
（ｉｉ）第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ２）；ならびに

（ｉｉｉ）ヒンジ領域、重鎖定常領域２（ＣＨ２）、及び重鎖定常領域３（ＣＨ３）；かつ
（Ｂ）該第四ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）該第二標的タンパク質に対して特異的な該第二免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ２）；
（ｉｉ）該第一標的タンパク質に対して特異的な該第一免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ１）；
かつ、前記第一化合物において：
（ｉ）該ＶＬ１及びＶＨ１は、会合して、該第一標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；
（ｉｉ）該ＶＬ２及びＶＨ２は、会合して、該第二標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；かつ
（ｉｉｉ）該第一標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、かつ該第二標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであるか、または該第一標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであり、かつ該第二標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、
かつ、該第二化合物は、第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含み、該第二化合物において
（ｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｖ）該第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；
（ｖ）該第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｘ）該第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
（ｘ）該第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉｉ）該第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ該第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む、
前記第一化合物。
【請求項２４】
請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物を含む、医薬組成物。
【請求項２５】
自己免疫疾患または炎症性疾患の治療方法であって、請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物または該化合物を含む医薬組成物を、対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２６】
医療用途の、請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２７】
前記用途は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
医療用途の、請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物を含む医薬組成物。
【請求項２９】
前記用途は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
請求項１から２２のいずれか１項に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。
【請求項３１】
請求項３０に記載の核酸を含む、ベクター。
【請求項３２】
前記核酸と作動可能に連結したプロモーターをさらに含む、請求項３１に記載のベクター。
【請求項３３】
請求項３０に記載の核酸あるいは請求項３１または請求項３２に記載のベクターを含む、細胞。
【請求項３４】
請求項１から２０のいずれか１項に記載のポリペプチドを製造する方法であって、請求項３３に記載の細胞を得ること、及び該細胞で該核酸を発現させることを含む、前記方法。
【請求項３５】
さらに、前記ポリペプチドを単離すること及び精製することを含む、請求項３４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、米国特許法第１１９条の下で、２０１４年９月３日出願の米国仮出願番号第６２／０４５，４９８号、タイトル「Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＩＬ－２３ Ａ ａｎｄ ＴＮＦ－ＡＬＰＨＡ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ」の出願日の利益を主張し、その全内容は、本明細書中参照として援用される。
【背景技術】
【０００２】
炎症は、感染と戦うために必要な自然免疫応答及び適応免疫応答に関与している。しかしながら、炎症が野放しの自己免疫疾患または自己炎症性疾患になると、神経変性疾患、さらには癌さえも発症する可能性がある。炎症性サイトカイン、例えばＩＬ１、ＴＮＦ－アルファ、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１７、ＩＬ１８、またはＩＬ２３などの活性を阻害すると、炎症が低減すること、及び免疫細胞を活性化する特定経路が抑制されることは、十分に確立されている。
【０００３】
インターロイキン２３（ＩＬ２３）は、２つのサブユニット、ｐ４０及びｐ１９からなる、ヘテロ二量体サイトカインである。ｐ１９サブユニットは、ＩＬ－２３Ａとも称される。ｐ１９サブユニットは、ＩＬ２３に特有のものであるが、ｐ４０サブユニットは、サイトカインＩＬ１２と共通のものである。ＩＬ２３は、ＩＬ１７、ＩＬ２２、ならびに局所組織炎症及び損傷をもたらす他のサイトカインの産生を駆動する、病原性Ｔｈ１７、γδＴ、及び自然リンパ球（ＩＬＣ）の重要なレギュレーターとして出現する。ＩＬ２３は、マトリクスメタロプロテアーゼＭＭＰ９の上方制御を促進し、血管新生を増大させ、ＣＤ８＋Ｔ細胞浸潤を減少させるので、癌性腫瘍の発生と関連づけられてきた。また、ＩＬ

２３は、ＩＬ６及びＴＧＦ－ベータ１と共同して、ナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞を刺激して、Ｔｈ１７細胞へと分化させる。そうすると、Ｔｈ１７細胞は、ＩＬ１７を産生するが、ＩＬ１７は、Ｔ細胞プライミングを増強し、ＩＬ１、ＩＬ６、ＴＮＦ－アルファ、ＮＯＳ－２などの炎症性サイトカインの産生を刺激するとともに、炎症及び病因をもたらすケモカインの発現を誘導する炎症性サイトカインである。ＩＬ２３は、その効果を、特有のＩＬ２３Ｒサブユニットとパートナーを組んだＩＬ１２受容体のＩＬ１２β１サブユニットで構成される細胞表面受容体を介して発揮する。ＩＬ２３Ｒの発現は、特定の免疫細胞集団に限定されており、主に、Ｔ細胞サブセット（αβ及びγδＴＣＲ＋）及びＮＫ細胞で見出される。

【０００４】

マウスでは、ＩＬ２３ｐ１９遺伝子を遺伝子破壊すると、抗原特異的免疫グロブリンの産生低下及び遅延型過敏性反応不全をはじめとする、Ｔ依存性免疫応答の著しい低下を伴うＩＬ２３機能の選択的喪失をもたらす（Ｇｈｉｌａｒｄｉ Ｎ, ｅｔ ａｌ.（２００４） Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. １７２（５）：２８２７－３３）。ＩＬ２３ｐ４０またはＩＬ２３ｐ１９どちらか、あるいはＩＬ２３受容体のどちらかのサブユニット（ＩＬ２３Ｒ及びＩＬ１２－ベータ１）が欠損したノックアウトマウスは、多発性硬化症、関節炎、及び炎症性腸疾患の動物モデルで、重篤度の低下した症候を発症した。同様な結果は、ＥＡＥのＩＬ２３ｐ１９に特異的な抗体を使用することでも得られており、Ｔ細胞介在性大腸炎モデルは、これらの疾患状況でのＩＬ２３の役割を、さらに実証する（Ｃｈｅｎ Ｙ. ｅｔ ａｌ.（２００６） Ｊ. Ｃｌｉｎ. Ｉｎｖｅｔ. １１６（５）：１３１７－２６；Ｅｌｓｏｎ ＣＯ. ｅｔ ａｌ.（２００７） Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １３２（７）：２３５９－７０）。このことは、慢性炎におけるＩＬ２３の重要性を強調する（Ｌａｎｇｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ.（２００６） Ｎａｔｕｒｅ ４４２（７１０１）：４６１－５；Ｋｉｋｌｙ Ｋ, ｅｔ ａｌ.（２００６） Ｃｕｒｒ. Ｏｐｉｎ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. １８（６）：６７０－５）。また、ＩＬ２３産生の増加は、炎症性関節炎及び炎症性自己免疫疾患における主要因子と意味づけられてきた（Ａｄａｍｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ.（２０１１） Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. １８７：５９３－５９４；及びＬａｎｇｒｉｓ ｅｔ ａｌ.（２００５） Ｊ. Ｅｘｐ. Ｍｅｄ. ２０１：２３３－２４０）。ＩＬ２３、その下流にあるサイトカインＩＬ２２、及び骨形成の間の関係は、ＩＬ２３を過剰発現するマウスモデル系で報告されている（Ｓｈｅｒｌｏｃｋ ｅｔ ａｌ.（２０１２） Ｎａｔ. Ｍｅｄ. １８：１０６９－７６）。

【０００５】

ホモ三量体ＴＮＦ－αサイトカインは、主にマクロファージ、リンパ球、内皮細胞、及び線維芽細胞で発現し、２つの異なる受容体と結合する：ほぼ全ての細胞型で発現するＴＮＦＲＩ、及びそれより限定的に免疫細胞（ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＮＫ細胞）で発現するＴＮＦＲＩＩである。ＴＮＦスーパーファミリーの多くのメンバーと同様に、ＴＮＦ－αは、膜型及び溶解型の両方で存在し、溶解型は、ＡＤＡＭ１２メタロプロテアーゼ（ＴＡＣＥ、ＴＮＦα変換酵素）による膜型の切断から生じる。サイトカインは、膜結合型及び溶解型の両方とも生物学的に活性である。

【０００６】

腫瘍壊死因子（ＴＮＦ－アルファ／ＴＮＦ－α）は、炎症の急性期を刺激する炎症性サイトカインである。腫瘍壊死因子は、ＩＬ８の誘導を通じて血管透過性を上昇させ、それにより、マクロファージ及び好中球を感染部位へと動員する。そこに存在するようになると、活性化マクロファージは、ＴＮＦ－アルファを産生し続け、それにより、炎症反応を維持及び増幅させる。ＴＮＦ－アルファの一番の役割は、免疫細胞の制御である；しかしながら、ＴＮＦ－アルファは、細胞増殖、分化、アポトーシス、脂質代謝、及び凝固をはじめとする幅広い範囲の生物学的過程の制御にも関与している。ＴＮＦ－アルファは、炎症を誘導することができ、アポトーシス細胞死を誘導することができ、腫瘍形成を阻害することができ、ウイルス複製を阻害することができる。

【０００７】
ＴＮＦ－アルファ産生の調節不全は、様々なヒト疾患に関連づけられてきており、そのような疾患として、自己免疫疾患（例えば、リウマチ様関節炎（ＲＡ）、クローン病、多発性硬化症）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、乾癬、毒素ショック、移植片対宿主病、インシュリン抵抗性、アルツハイマー病、癌、及び大うつ病が挙げられる（Ｓｗａｒｄｆａｇｅｒ Ｗ, ｅｔ ａｌ.（２０１０）Ｂｉｏｌ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ６８（１０）：９３０－９４１；（Ｌｏｃｋｓｌｅｙ ＲＭ, ｅｔ ａｌ.（２００１）Ｃｅｌｌ １０４（４）：４８７－５０１；Ｄｏｗｌａｔｉ ｅｔ ａｌ.,（２０１０）Ｂｉｏｌ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ６７（５）：４４６－４５７；Ｂｒｙｎｓｋｏｖ Ｊ. ｅｔ ａｌ.（２００２）Ｇｕｔ ５１（１）：３７－４３）。
【０００８】
様々な炎症性疾患を治療する目的で、抗体が、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３を阻害するための生物療法として使用されてきている。米国特許第６，２７７，９６９号、同第６，２８４，４７１号、及び同第６，７９０，４４４号に記載されるインフリキシマブ（Ｃｅｎｔｏｃｏｒ、Ｍａｌｖｅｒｎ、Ｐａ.）は、ヒトＩｇＧ４定常領域及びマウス可変領域を有するキメラ抗ＴＮＦ－アルファモノクローナルＩｇＧ抗体であり、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び尋常性乾癬を治療するのに臨床使用されている。米国特許第６，０９０，３８２号に記載されるモノクローナル抗体アダリムマブ（クローンＤ２Ｅ７；Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ａｂｂｏｔｔ Ｐａｒｋ、Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）は、リウマチ様関節炎、クローン病、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、及び若年性特発性関節炎を治療するのに臨床使用される抗ＴＮＦ－アルファ治療薬である。ゴリムマブは、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、及び潰瘍性大腸炎を治療するのに使用されるＴＮＦ－アルファ遮断薬である。また、米国特許第６，９０２，７３４号及び同第７，１６６，２８５号に記載されるヒトモノクローナル抗体ウステキヌマブ（Ｃｅｎｔｏｃｏｒ，Ｉｎｃ、Ｍａｌｖｅｒｎ、Ｐａ.）は、インターロイキン１２及びインターロイキン２３（具体的にはｐ４０サブユニット）を標的とするものであり、重篤な尋常性乾癬を治療するのに臨床で使用されており、さらに乾癬性関節炎、多発性硬化症、及び類肉腫症の治療のために研究されているところである。しかしながら、抗ＴＮＦ－α治療薬は、副作用が報告されている［例えば：Ｋｅａｎｅ Ｊ ｅｔ ａｌ.（２００１）を参照］。結核には、腫瘍壊死因子α中和剤であるインフリキシマブが関係する。Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３４５（１５）：１０９８－１１０４；Ｓｃｈｅｉｎｆｅｌｄ Ｎ.（２００５）Ａｄａｌｉｍｕｍａｂ：ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｓｉｄｅ ｅｆｆｅｃｔｓ. Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｓａｆ. ４（４）：６３７－４１；Ｃｈｏｖｅｌ－Ｓｅｌｌａ Ａ ｅｔ ａｌ.（２０１２）Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｅｆｆｉｃａｃｙ ａｎｄ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｇｏｌｉｍｕｍａｂ ｉｎ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ. Ｉｓｒ Ｍｅｄ Ａｓｓｏｃ Ｊ. １４（６）：３９０－４］。より効果的な治療が同定されれば、投薬量を減少させて投与すること、ならびに治療に関わる費用の低減が可能になるはずである。
【０００９】
自己免疫疾患または炎症性疾患を治療及び予防するための、より高い有効性の組成物が依然として必要とされている。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本明細書中提供されるのは、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａに対して特異的な化合物、そのような化合物を含む組成物、ならびにそれらの使用方法及び製造方法である。
【００１１】
本開示の態様は、第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含む化合物に関連し、本化

合物において：
（Ａ）上記第一ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ１）；
（ｉｉ）第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ２）；ならびに
（ｉｉｉ）ヒンジ領域、重鎖定常領域２（ＣＨ２）、及び重鎖定常領域３（ＣＨ３）；かつ
（Ｂ）上記第二ポリペプチドは、以下を含み：
（ｉ）上記第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ２）；
（ｉｉ）上記第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ１）；
本化合物において：
（ｉ）上記ＶＬ１及びＶＨ１は、会合して、上記第一標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；
（ｉｉ）上記ＶＬ２及びＶＨ２は、会合して、上記第二標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；
（ｉｉｉ）上記重鎖定常領域２（ＣＨ２）は、通常の抗体に関するＫａｂａｔにあるとおりのＥＵインデックスに従い番号付けして、２５２位にチロシン、２５４位にトレオニン、及び２５６位にグルタミン酸を含み；かつ
（ｉｖ）上記第一標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、かつ上記第二標的タンパク質はＩＬ－２３Ａである、または上記第一標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであり、かつ上記第二標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、
本化合物において：
（ｉ）上記ＶＬ１は配列番号２を含み、上記ＶＨ１は配列番号１を含み、上記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号７を含む；または
（ｉｉ）上記ＶＬ１は配列番号４もしくは６を含み、上記ＶＨ１は配列番号３もしくは５を含み、上記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号７を含む；または
（ｉｉｉ）上記ＶＬ１は配列番号８を含み、上記ＶＨ１は配列番号７を含み、上記ＶＬ２は配列番号２を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号１を含む；または
（ｉｖ）上記ＶＬ１は配列番号８を含み、上記ＶＨ１は配列番号７を含み、上記ＶＬ２は配列番号４もしくは６を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号３もしくは５を含む。

【００１２】

実施形態によっては、（ｉｉ）において、上記ＶＬ１は配列番号４を含み、上記ＶＨ１は配列番号３を含み、上記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号７を含む。実施形態によっては、（ｉｉ）において、上記ＶＬ１は配列番号６を含み、上記ＶＨ１は配列番号５を含み、上記ＶＬ２は配列番号８を含み、かつ上記ＶＨ２は配列番号７を含む。実施形態によっては、（ｉｖ）において、上記ＶＬ２は配列番号４を含み、上記ＶＨ２は配列番号３を含み、上記ＶＬ１は配列番号８を含み、かつ上記ＶＨ１は配列番号７を含む。実施形態によっては、（ｉｖ）において、上記ＶＬ２は配列番号６を含み、上記ＶＨ２は配列番号５を含み、上記ＶＬ１は配列番号８を含み、かつＶＨ１は配列番号７を含む。

【００１３】

実施形態によっては、上記第一ポリペプチドはさらに、上記ＶＬ１と上記ＶＨ２の間に第一リンカーを含み、かつ上記第二ポリペプチドはさらに、上記ＶＬ２と上記ＶＨ１の間に第二リンカーを含む。実施形態によっては、上記第一リンカーまたは上記第二リンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）を含む。実施形態によっては、上記第一リンカー及び上記第二リンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）を含む。

【００１４】

実施形態によっては、上記第一ポリペプチドはさらに、重鎖定常領域１ドメイン（ＣＨ１）を含み、かつ上記第二ポリペプチドはさらに、軽鎖定常領域ドメイン（ＣＬ）を含み、上記ＣＬと上記ＣＨ１は、ジスルフィド結合を介して会合して一緒になることで、Ｃ１ドメインを形成する。

【００１５】

実施形態によっては、上記第一ポリペプチドはさらに、上記ＶＨ２と上記ＣＨ１の間に第三リンカーを含み、かつ上記第二ポリペプチドはさらに、上記ＶＨ１と上記ＣＬの間に第四リンカーを含む。実施形態によっては、上記第三リンカーは、アミノ酸配列ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）を含む。実施形態によっては、上記第四リンカーは、アミノ酸配列ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）を含む。実施形態によっては、上記第三リンカーは、アミノ酸配列ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）を含み、かつ上記第四リンカーは、アミノ酸配列ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）を含む。実施形態によっては、第三リンカーまたは上記第四リンカーは、アミノ酸配列ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）を含む。実施形態によっては、上記第三リンカー及び上記第四リンカーは、アミノ酸配列ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）を含む。

【００１６】

実施形態によっては、上記重鎖定常領域２（ＣＨ２）は、通常の抗体に関するＫａｂａｔにあるとおりのＥＵインデックスに従い番号付けして、２３４位にアラニン及び２３５位にアラニンを含む。

【００１７】

実施形態によっては、上記ヒンジ領域、上記重鎖定常領域２（ＣＨ２）、または上記重鎖定常領域３（ＣＨ３）のアミノ酸配列は、ＩｇＧ１に由来するか、またはＩｇＧ４に由来する。実施形態によっては、上記ヒンジ領域は、アミノ酸配列ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰ（配列番号４０）を含む。

【００１８】

実施形態によっては、上記化合物は、上記第一ポリペプチドを２つ及び上記第二ポリペプチドを２つ含み、上記２つの第一ポリペプチドは少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる。実施形態によっては、上記化合物は、上記第一ポリペプチドを２つ及び上記第二ポリペプチドを２つ含み、上記２つの第一ポリペプチドは、少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になり、かつ上記第一ポリペプチドはそれぞれ、１つの上記第二ポリペプチドと少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる。

【００１９】

実施形態によっては、

（ｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｖ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；

（ｖ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｘ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
（ｘ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む。

【００２０】

実施形態によっては、上記化合物は２つの上記第一ポリペプチド及び２つの上記第二ポリペプチドを含み、上記２つの第一ポリペプチドは少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる。

【００２１】

実施形態によっては、上記化合物は、２つの上記第一ポリペプチド及び２つの上記第二ポリペプチドを含み、かつ第一ポリペプチドのうち一方のＣＨ２及びＣＨ３、ならびに存在する場合にはＣＨ１は、第一ポリペプチドの他方のＣＨ２及びＣＨ３、ならびに存在する場合にはＣＨ１と会合して、四価分子を形成する。実施形態によっては、上記化合物は、２つの上記第一ポリペプチド及び２つの上記第二ポリペプチドを含み、上記第一ポリペプチドのそれぞれは、ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３を含み、かつ上記第二ポリペプチドのそれぞれは、ＣＬを含み、かつ第一ポリペプチドのうち一方のＣＨ２及びＣＨ３は、第一ポリペプチドの他方のＣＨ２及びＣＨ３と会合し、かつ上記第一ポリペプチドのそれぞれのＣＨ１は、１つの上記第二ポリペプチドのＣＬと会合して、四価分子を形成する。

【００２２】

本開示の他の態様は、ＩＬ－２３Ａとの結合及びＴＮＦ－アルファとの結合について、第二化合物と競合する第一化合物に関し、上記第一化合物は、第三ポリペプチド及び第四ポリペプチドを含み、本化合物において：

（Ａ）上記第三ポリペプチドは、以下を含み：

（ｉ）第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ１）；

（ｉｉ）第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ２）；ならびに

（ｉｉｉ）ヒンジ領域、重鎖定常領域２（ＣＨ２）、及び重鎖定常領域３（ＣＨ３）；かつ

（Ｂ）上記第四ポリペプチドは、以下を含み：

（ｉ）上記第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ２）；

（ｉｉ）上記第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ１）；

かつ、本化合物において：

（ｉ）上記ＶＬ１及びＶＨ１は、会合して、上記第一標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；

（ｉｉ）上記ＶＬ２及びＶＨ２は、会合して、上記第二標的タンパク質と結合する結合部位を形成し；かつ

（ｉｉｉ）上記第一標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、かつ上記第二標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであるか、または上記第一標的タンパク質はＩＬ－２３Ａであり、かつ上記第二標的タンパク質はＴＮＦ－アルファであり、

かつ、本化合物において、上記第二化合物は、第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含み、本化合物において：

（ｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｖ）上記第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；
（ｖ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｘ）上記第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
（ｘ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉｉ）上記第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ上記第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む。

【００２３】

本開示のさらに他の態様は、本明細書中に記載される化合物、例えば上記の化合物などを含む医薬組成物に関する。

【００２４】

本開示の他の態様は、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療する方法に関し、本方法は、本明細書中に記載される化合物、例えば上記の化合物など、またはこの化合物を含む医薬組成物を、対象に投与することを含む。

【００２５】

本開示のさらに他の態様は、医療用途の、本明細書中に記載される化合物、例えば上記の化合物などに関する。実施形態によっては、この用途は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である。

【００２６】

本開示の他の態様は、医療用途の、本明細書中に記載される化合物、例えば上記の化合物などを含む医薬組成物に関する。実施形態によっては、この使用は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である。

【００２７】

本開示のさらに他の態様は、医療用途の医薬の製造における、本明細書中に記載される化合物、例えば上記の化合物などの使用に関する。実施形態によっては、この用途は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である。

【００２８】

本開示の他の態様は、医療用途の医薬の製造における、本明細書中に記載される医薬組成物、例えば上記の医薬組成物の使用に関する。実施形態によっては、この用途は、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療である。

【００２９】

本開示のさらに他の態様は、本明細書中に記載されるポリペプチド、例えば上記のポリペプチドなどをコードするヌクレオチド配列を含む核酸に関する。本開示の他の態様は、この核酸を含むベクターに関する。実施形態によっては、ベクターは、この核酸と作動可能に連結したプロモーターを含む。本開示の他の態様は、この核酸またはこのベクターを

含む細胞に関する。

【００３０】

本開示の他の態様は、本明細書中に記載されるとおりの化合物またはポリペプチド、例えば上記のポリペプチドなどを製造する方法に関し、本方法は、本明細書中に記載される細胞、例えば上記の細胞などを得ること、及びこの細胞で本明細書中に記載されるとおりの核酸を発現させることを含む。実施形態によっては、本方法はさらに、このポリペプチドまたは化合物を単離及び精製することを含む。

【００３１】

本開示の１つまたは複数の実施形態の詳細を、以下の説明で記載する。本開示の他の特長または利点は、以下の図面及び複数の実施形態の詳細な説明から、及び添付の請求項からも明らかとなるだろう。

【００３２】

以下の図面は、本明細書の一部分を構成し、本開示のある特定の態様をさらに説明するために含まれている。本開示のある特定の態様は、本明細書中で提示される具体的な実施形態の詳細な説明と合わせて、これらの図面の１つまたは複数を参照することにより、より深く理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１Ａ】ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａに対して特異的な例示化合物の模式図である。第一ポリペプチド鎖は、ＣＨ３ドメイン、ＣＨ２ドメイン、VH_2（VH_{II}）ドメイン、及びVL_1（VL_I）ドメインを含有する。第二ポリペプチド鎖は、VH_1（VH_I）ドメイン及びVL_2（VL_{II}）ドメインを含有する。VL_1及びVH_1は、第一標的タンパク質（ＴＮＦ－アルファまたはＩＬ２３Ａどちらか）に対して特異的であり、VL_2及びVH_2は、第二標的タンパク質（ＩＬ２３ＡまたはＴＮＦ－アルファどちらか）に対して特異的である。上段のパネルは、各ポリペプチド鎖を別々に示す。下段のパネルは、１つの第一ポリペプチドのＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインと、別の第一ポリペプチドのＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインとの会合を通じて形成された四価化合物を示す。第一標的タンパク質及び第二標的タンパク質に対する結合ドメインは、それぞれ、VH_1とVL_1の会合を通じて、及びVH_2とVL_2との会合を通じて、形成される。

【図１Ｂ】ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａに対して特異的な別の例示化合物の模式図である。第一ポリペプチド鎖は、ＣＨ３ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ１ドメイン、VH_2（VH_{II}）ドメイン、及びVL_1（VL_I）ドメインを含有する。第二ポリペプチド鎖は、ＣＬ、VH_1（VH_I）ドメイン、及びVL_2（VL_{II}）ドメインを含有する。VL_1及びVH_1は、第一標的タンパク質（ＴＮＦ－アルファまたはＩＬ２３Ａどちらか）に対して特異的であり、VL_2及びVH_2は、第二標的タンパク質（ＩＬ２３ＡまたはＴＮＦ－アルファどちらか）に対して特異的である。上段のパネルは、各ポリペプチド鎖を別々に示す。下段のパネルは、１つの第一ポリペプチドのＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインと、別の第一ポリペプチドのＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインとの会合を通じて形成された四価化合物を示す。第一標的タンパク質及び第二標的タンパク質に対する結合ドメインは、それぞれ、VH_1とVL_1の会合を通じて、及びVH_2とVL_2との会合を通じて、形成される。この化合物は、ＣＬドメインとＣＨ１ドメインの間の相互作用を通じてさらに会合する。

【図２】オスカニクイザルにおける１ｍｇ／ｋｇで１０分間ＩＶ輸液後の化合物Ｍ及びそのＹＴＥ変異化合物Ａの血漿中濃度（平均±ＳＤ；Ｎ＝３）を示すグラフである。

【図３】オスカニクイザルにおける１ｍｇ／ｋｇで１０分間ＩＶ輸液後の化合物Ｏ及びその対応するＹＴＥ変異化合物Ｅの血漿中濃度（平均±ＳＤ；Ｎ＝３）を示すグラフである。

【図４】化合物Ｅがｉｎ　ｖｉｖｏでのＩＬ２３に対して機能的効力を維持したことを示す一連のグラフ及び表である。マウスに、対照抗体３（ＩＬ２３Ａモノクローナル抗体）または化合物Ｅどちらかを等モル濃度で投与し、ヒトＩＬ２３で負荷を２回与えて、耳の

炎症を誘導した。最後の注射から２４時間後、耳を収集し、ＩＬ２３の機能遮断の尺度としてマウスＩＬ１７Ａ及びマウスＩＬ２２について分析した。末端曝露及び有効性のレベルに基づき、化合物Ｅは、対照抗体３（ＩＬ２３Ａモノクローナル抗体）に対してｉｎ ｖｉｖｏで機能的効力を維持した。対照抗体３：白抜きの四角、三角、及びひし形。化合物Ｅ：塗りつぶした四角、三角、及びひし形。ＭＷ：分子量。

【図５】化合物Ｅがｉｎ ｖｉｖｏでＴＮＦに対して機能的効力を維持したことを示す一連のグラフ及び表である。マウスに、対照抗体２（ＴＮＦａモノクローナル抗体）または化合物Ｅどちらかを等モル濃度で投与し、ヒトＴＮＦで負荷を与えた。負荷を与えてから２時間後、全血を収集し、ＴＮＦの機能遮断の尺度としてマウスＫＣ及びマウスＩＬ－６について血漿を分析した。末端曝露及び有効性のレベルに基づき、化合物Ｅは、ｉｎ ｖｉｖｏで抗ＴＮＦ抗体に対して機能的効力を維持した。対照抗体３：白抜きの四角、三角、及びひし形。化合物Ｅ：塗りつぶした四角、三角、及びひし形。ＭＷ：分子量。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

本明細書中で記載されるのは、ＴＮＦ－アルファ（本明細書中ＴＮＦ－αまたはＴＮＦａとも称する）及びＩＬ２３Ａ（ＩＬ２３ｐ１９またはＩＬ－２３Ａとも称する）の両方と結合する化合物である。これまで、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方を標的とする承認化合物は存在しなかった。バイオ医薬品アプローチを用いた２種以上の重要な炎症メディエーターの同時中和については、研究がわずかしかない。それらの研究は、リウマチ様関節炎（ＲＡ）について測定された臨床成績において改善を示すことができなかったものの、同じ組み合わせを標的とする二機能治療薬は、これまで報告されてこなかった。また、そのような組み合わせは、副作用、例えば感染の危険性などを増大させる可能性がある（例えば、Ｇｅｎｏｖｅｓｅ，Ｍ．Ｃ．，Ｃｏｈｅｎ，Ｓ．，Ｍｏｒｅｌａｎｄ，Ｌ．，Ｌｉｕｍ，Ｄ．，Ｒｏｂｂｉｎｓ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．（２００４）．Ａｒｔｈ．Ｒｈｅｕｍ．５０，１４１２－９；Ｇｅｎｏｖｅｓｅ，Ｍ．Ｃ．，Ｃｏｈｅｎ，Ｓ．，Ｍｏｒｅｌａｎｄ，Ｌ．，Ｌｉｕｍ，Ｄ．，Ｒｏｂｂｉｎｓ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．（２００４）．Ａｒｔｈ．Ｒｈｅｕｍ．５０，１４１２－９；及びＷｅｉｎｂｌａｔｔ，Ｍ．，Ｓｃｈｉｆｆ，Ｍ．，Ｇｏｌｄｍａｎ，Ａ．Ｋｒｅｍｅｒ，Ｊ．，Ｌｕｇｇｅｎ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．（２００７）．Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．６６，２２８－３４を参照）。さらに、そのような二重特異性化合物は、溶解性（例えば、凝集）及び安定性（例えば、薬物動態の不良）に関する問題のせいで、設計が困難であった。

【００３５】

驚いたことに、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方と結合する本明細書中に開示される化合物は、ＩＬ２３ＡまたはＴＮＦ－アルファいずれかを標的とする個々の抗体と比較して、同様なまたは改善された性質を有することが見出された。これらの化合物はまた、適切な薬物動態を有することがわかり、投与目的に適切な範囲で可溶性であった。さらに、実施形態によっては、個々の治療の副作用という観点から個々の用量での複数投与に勝る単回投与及び投薬量の低下という利点が存在する。また、実施形態によっては、化合物のＣＭＣ性質は、化合物が集合性を低下させたことを示した。１つの態様において、例示化合物は、特に低い凝集性を示した。リンカーを最適化することで、安定性が改善され、開裂が予防されること、及びＹＴＥ変異がＦｃＲｎ親和性を改善することも示された。本明細書中で記載される化合物は、１つまたは複数の有利な性質、例えば、標準の抗体分子、例えば、ＩｇＧ分子または抗原結合断片（Ｆａｂ）と比較して、低下した副作用、向上した投与のしやすさ及び安全性、延長された半減期、上昇した結合親和性、または上昇した阻害活性などを有すると思われる。

【００３６】

したがって、本開示の態様は、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方に対して特異的な化合物、ならびにそのような化合物の使用方法及び製造方法に関する。

【００３７】

化合物

本開示の態様は、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方に対して特異的な化合物に関する。ＴＮＦ－アルファの模範的タンパク質配列及びＩＬ２３Ａの模範的タンパク質配列を以下に示す。

>NP_000585.2－ＴＮＦ－アルファ［ホモ・サピエンス（Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ）］
MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFGVIGPQREEFPRDLSLI
SPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLF
KGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSA
EINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL （配列番号１４４）

>NP_057668.1 －ＩＬ２３Ａ［ホモ・サピエンス（Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ）］
MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVPH
IQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLGLSQLLQPEGH
HWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP （１－１９番のアミノ酸は、予測シグナル配列である）（配列番号１４５）

【００３８】

実施形態によっては、化合物は、第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含む。実施形態によっては、第一ポリペプチドは、（ｉ）第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ１）；（ｉｉ）第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ２）；ならびに（ｉｉｉ）ヒンジ領域、重鎖定常領域２（ＣＨ２）、及び重鎖定常領域３（ＣＨ３）を含む。実施形態によっては、第一ポリペプチドはさらに、重鎖定常領域１（ＣＨ１）を含む。実施形態によっては、第二ポリペプチドは、（ｉ）第二標的タンパク質に対して特異的な第二免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン（ＶＬ２）；（ｉｉ）第一標的タンパク質に対して特異的な第一免疫グロブリンの重鎖可変ドメイン（ＶＨ１）を含む。実施形態によっては、第一ポリペプチドはさらに、軽鎖定常領域（ＣＬ）を含む。

【００３９】

当然ながら、第一ポリペプチドの可変ドメイン及び定常ドメイン／領域は、どのような順序にあることも可能であり、第二ポリペプチドの可変ドメイン及び定常ドメイン／領域（もしあれば）は、どのような順序にあることも可能である。第一及び第二ポリペプチドのドメイン／領域についてのＮ末端からＣ末端に向かっての配置例を、複数、以下に示す。

第一ポリペプチド配置１：Ｎ－ＶＬ１－ＶＨ２－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｃ
第一ポリペプチド配置２：Ｎ－ＶＨ２－ＶＬ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｃ
第一ポリペプチド配置３：Ｎ－ＶＬ１－ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｃ
第一ポリペプチド配置４：Ｎ－ＶＨ２－ＶＬ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｃ
第二ポリペプチド配置１：Ｎ－ＶＬ２－ＶＨ１－Ｃ
第二ポリペプチド配置２：Ｎ－ＶＨ１－ＶＬ２－Ｃ
第二ポリペプチド配置３：Ｎ－ＶＬ２－ＶＨ１－ＣＬ－Ｃ
第二ポリペプチド配置４：Ｎ－ＶＨ１－ＶＬ２－ＣＬ－Ｃ

【００４０】

化合物の配置例を図１Ａ及び図１Ｂに示す。実施形態によっては、化合物は、配置１の第一ポリペプチド及び配置１の第二ポリペプチドを含む。実施形態によっては、化合物は、配置３の第一ポリペプチド及び配置３の第二ポリペプチドを含む。

【００４１】

実施形態によっては、第一ポリペプチドの可変領域と第二ポリペプチドの可変領域が互いに会合して、第一標的タンパク質のための結合部位及び第二標的タンパク質のための結合部位を形成する。実施形態によっては、第一ポリペプチドのＶＬ１と第二ポリペプチドのＶＨ１が会合して、第一標的タンパク質と結合する結合部位を形成し、第二ポリペプチドのＶＬ２と第一ポリペプチドのＶＨ２が会合して、第二標的タンパク質と結合する結合部位を形成する。実施形態によっては、第一標的タンパク質は、ＴＮＦ－アルファであり

、第二標的タンパク質はＩＬ２３Ａである。他の実施形態において、第一標的タンパク質はＩＬ２３Ａであり、第二標的タンパク質はＴＮＦ－アルファである。当然のことながら、「第一」及び「第二」という用語は、どちらの標的タンパク質が重要かの階級を与えることを意味しない。

【００４２】

ＶＬ１、ＶＨ１、ＶＬ２、及びＶＨ２のそれぞれについて配列の組み合わせ例を、以下の表１に、ならびに実施例１の表２Ａに提示する。

【表１】

表1．ＶＬ１、ＶＨ１、ＶＬ２、及びＶＨ２のそれぞれについて配列の組み合わせ例。

組み合わせ番号	ＶＬ１配列	ＶＨ１配列	ＶＬ２配列	ＶＨ２配列
1	配列番号２	配列番号１	配列番号８	配列番号７
2	配列番号８	配列番号７	配列番号２	配列番号１
3	配列番号８	配列番号７	配列番号４	配列番号３
4	配列番号８	配列番号７	配列番号６	配列番号５
5	配列番号８	配列番号７	配列番号４	配列番号５
6	配列番号８	配列番号７	配列番号６	配列番号３
7	配列番号４	配列番号３	配列番号８	配列番号７
8	配列番号４	配列番号５	配列番号８	配列番号７
9	配列番号６	配列番号３	配列番号８	配列番号７
１０	配列番号６	配列番号５	配列番号８	配列番号７

【００４３】

実施形態によっては、化合物は、第一軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含むＶＬ１配列ならびに第一重鎖ＣＤＲｌ、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含むＶＨ１配列と、第二軽鎖ＣＤＲｌ、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含むＶＬ２配列ならびに第二重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含むＶＨ２配列とを含む。実施形態によっては、ＣＤＲは、表１または表２Ａに提示される１種または複数のＶＬ１、ＶＨ１、ＶＬ２、及びＶＨ２配列のＣＤＲである。表１に提示されるＶＬ１、ＶＨ１、ＶＬ２、及びＶＨ２配列の軽鎖及び重鎖ＣＤＲ配列の例を、以下に示す：

配列番号１のＣＤＲ：ＤＹＡＭＨ（配列番号１４６）（ＣＤＲ１）、ＡＩＴＷＮＳＧＨＩＤＹＡＤＳＶＥＧ（配列番号１４７）（ＣＤＲ２）、ＶＳＹＬＳＴＡＳＳＬＤＹ（配列番号１４８）（ＣＤＲ３）

配列番号２のＣＤＲ：ＲＡＳＱＧＩＲＮＹＬＡ（配列番号１４９）（ＣＤＲ１）、ＡＡＳＴＬＱＳ（配列番号１５０）（ＣＤＲ２）、ＱＲＹＮＲＡＰＹＴ（配列番号１５１）（ＣＤＲ３）

配列番号３及び配列番号５のＣＤＲ：ＳＹＡＭＨ（配列番号１５２）（ＣＤＲ１）、ＦＭＳＹＤＧＳＮＫＫＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１５３）（ＣＤＲ２）、ＮＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号１５４）（ＣＤＲ３）

配列番号４及び配列番号６のＣＤＲ：ＲＡＳＱＳＶＹＳＹＬＡ（配列番号１５５）（ＣＤＲ１）、ＤＡＳＮＲＡＴ（配列番号１５６）（ＣＤＲ２）、ＱＱＲＳＮＷＰＰＦＴ（配列番号１５７）（ＣＤＲ３）

配列番号７のＣＤＲ：ＤＱＴＩＨ（配列番号１５８）（ＣＤＲ１）、ＹＩＹＰＲＤＤＳＰＫＹＮＥＮＦＫＧ（配列番号１５９）（ＣＤＲ２）、ＰＤＲＳＧＹＡＷＦＩＹ（配列番号１６０）（ＣＤＲ３）

配列番号８のＣＤＲ：ＫＡＳＲＤＶＡＩＡＶＡ（配列番号１６１）（ＣＤＲ１）、ＷＡＳＴＲＨＴ（配列番号１６２）（ＣＤＲ２）、ＨＱＹＳＳＹＰＦＴ（配列番号１６３）（Ｃ

ＤＲ３）
【００４４】
実施形態によっては、化合物は、表１に記載の配列と少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）同一である配列を含むＶＨ１、ＶＬ１、ＶＨ２、及び／またはＶＬ２を含む。２つのアミノ酸配列の「同一性パーセント」は、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－６８，１９９０のアルゴリズムを，Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－７７，１９９３のとおりに修飾して使用して、決定する。そのようなアルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０，１９９０のＮＢＬＡＳＴプログラム及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。ＸＢＬＡＳＴプログラムで、スコア＝５０、ワード長＝３としてＢＬＡＳＴタンパク質サーチを行うことにより、注目対象のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。２つの配列間にギャップが存在する場合、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２，１９９７に記載されるとおりにＧａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴを利用することができる。ＢＬＡＳＴプログラム及びＧａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）の初期設定パラメーターを使用することができる。
【００４５】
実施形態によっては、化合物は、表１に記載の配列中に１つまたは複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上）の変異を有する配列を含むＶＨ１、ＶＬ１、ＶＨ２、及び／またはＶＬ２を含む。そのような変異は、保存的アミノ酸置換が可能である。本明細書中で使用される場合、「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸置換が行われるタンパク質の相対電荷または大きさの特性を変更しないアミノ酸置換を示す。アミノ酸の保存的置換として、例えば、以下のグループ内のアミノ酸間で行われる置換が挙げられる：（ａ）Ｍ、Ｉ、Ｌ、Ｖ；（ｂ）Ｆ、Ｙ、Ｗ；（ｃ）Ｋ、Ｒ、Ｈ；（ｄ）Ａ、Ｇ；（ｅ）Ｓ、Ｔ；（ｆ）Ｑ、Ｎ；及び（ｇ）Ｅ、Ｄ。
【００４６】
化合物のヒンジ領域、ＣＨ２、及びＣＨ３（及び、化合物がＣＨ１及びＣＬを含有する場合には、任意選択でそれらの領域）のアミノ酸配列は、適切であればどのような起源に由来してもよく、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４などの抗体の定常領域に由来してもよい。抗体の重鎖及び軽鎖定常領域のアミノ酸配列は、当該分野で周知であり、例えば、ＩＭＧＴデータベース（ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ）またはｗｗｗ．ｖｂａｓｅ２．ｏｒｇ／ｖｂｓｔａｔ．ｐｈｐ．に提供されるものなどがある。これらのサイトは両方とも、本明細書中に参照として援用される。実施形態によっては、ＣＨ２及びＣＨ３のアミノ酸配列は、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４に由来する（例えば、配列番号３９または３７）。実施形態によっては、ＣＬは、カッパＣＬまたはラムダＣＬのアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、ヒンジ領域は、アミノ酸配列ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰ（配列番号４０）を含む。
【００４７】
実施形態によっては、化合物のＣＨ２及び／またはＣＨ３（及び、化合物がＣＨ１及びＣＬを含有する場合には、任意選択でそれらの領域）は、野生型ＣＨ２またはＣＨ３とは異なる１つまたは複数のアミノ酸置換、例えば、野生型ＩｇＧ１のＣＨ２またはＣＨ３での１つまたは複数のアミノ酸置換あるいは野生型ＩｇＧ４のＣＨ２またはＣＨ３での１つまたは複数のアミノ酸置換を含む場合がある（配列番号３９は、模範的な野生型ＩｇＧ１を提供する）。そのような置換は当該分野で既知である（例えば、ＵＳ７７０４４９７、ＵＳ７０８３７８４、ＵＳ６８２１５０５、ＵＳ８３２３９６２、ＵＳ６７３７０５６、及びＵＳ７４１６７２７を参照）。
【００４８】

実施形態によっては、ＣＨ２は、通常の抗体に関するＫａｂａｔにあるとおりのＥＵインデックスに従い番号付けして、２３４、２３５、２５２、２５４、及び／または２５６位にアミノ酸置換を有する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９９１，これはそのまま全体が本明細書中に参照として援用される）。当然のことながら、本明細書中に記載されるすべてのアミノ酸位置は、通常の抗体に関するＫａｂａｔにあるとおりのＥＵインデックスの番号付けを示す。実施形態によっては、ＣＨ２は、２５２、２５４、及び／または２５６位にアミノ酸置換を有する。実施形態によっては、２５２位のアミノ酸は、チロシン、フェニルアラニン、セリン、トリプトファン、またはトレオニンである。実施形態によっては、２５４位のアミノ酸は、トレオニンである。実施形態によっては、２５４位のアミノ酸は、セリン、アルギニン、グルタミン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸である。実施形態によっては、ＣＨ２は、２５２位にチロシン、２５４位にトレオニン、及び２５６位にグルタミン酸を含む（本明細書中、ＹＴＥ変異体と称する）。実施形態によっては、ＣＨ２は、２３４及び／または２３５位にアミノ酸置換を有する。実施形態によっては、ＣＨ２は、２３４位にアラニン及び２３５位にアラニンを含み、本明細書中、ＫＯ変異体とも称する。実施形態によっては、ＣＨ２は、２５２位にチロシン、２５４位にトレオニン、２５６位にグルタミン酸、２３４位にアラニン、及び２３５位にアラニンを含み、本明細書中、ＫＯ－ＹＴＥ変異体とも称する。

【００４９】

実施形態によっては、１つまたは複数のリンカーを使用して、第一及び／または第二ポリペプチド上のドメイン／領域を１つに連結してもよい。例えば、第一ポリペプチドは、ＶＬ１とＶＨ２の間にリンカーを含んでいてもよい。第一ポリペプチドがＣＨ１を含む場合、第一ポリペプチドは、ＶＬ１またはＶＨ２（上記に記載した配置に応じて）とＣＨ１の間にリンカーを含んでいてもよい（例えば、ＶＬ１－リンカー－ＣＨ１またはＶＨ２－リンカー－ＣＨ１）。別の例では、第二ポリペプチドは、ＶＬ２とＶＨ１の間にリンカーを含んでいてもよい。第二ポリペプチドがさらにＣＬを含む場合、第二ポリペプチドは、ＶＬ２またはＶＨ１（上記に記載した配置に応じて）とＣＬの間にリンカーを含んでいてもよい（例えば、ＶＬ２－リンカー－ＣＬまたはＶＨ１－リンカー－ＣＬ）。当然のことながら、任意の個数のリンカーを使用して、第一ポリペプチド上で、任意のドメインまたは領域と任意の他のドメインまたは領域を連結してもよいし、及び／または任意の個数のリンカーを使用して、第二ポリペプチド上で、任意のドメインまたは領域と任意の他のドメインまたは領域を連結してもよい。

【００５０】

当該分野で既知の適切なリンカーはどれでも本明細書中の使用が企図される。実施形態によっては、リンカーは、ペプチドリンカーである。実施形態によっては、ペプチドリンカーは、少なくとも２つのアミノ酸、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のアミノ酸を含む。実施形態によっては、ペプチドリンカーは、長さが５０、４０、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、または２アミノ酸以下である。実施形態によっては、ペプチドリンカーは、長さが、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２～９、２～８、２～７、または２～６アミノ酸である。実施形態によっては、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）、ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）、ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）、ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）、またはそれらの組み合わせを含む。実施形態によっては、ペプチドリンカーは、リンカー配列を複数コピー含んでもよく、例えば、配列ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号９）、ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）、ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）、ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）、またはそれらの組み合わせを複数コピー含んでもよい。

【００５１】

実施形態によっては、化合物は、２つの第一ポリペプチド及び２つの第二ポリペプチド

を含む。実施形態によっては、第一ポリペプチドのうち一方のＣＨ２及びＣＨ３が、第一ポリペプチドのうち他方のＣＨ２及びＣＨ３と会合して、四価分子を形成する（例えば、２つの第一ポリペプチドは、各自のＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインそれぞれの間の会合を通じた二量体化により、第一標的タンパク質に対して特異的な２つの結合部位及び第二標的タンパク質に対して特異的な２つの結合部位を含む四価分子を形成する）。第一ポリペプチドがさらにＣＨ１ドメインを含む場合、ＣＨ１ドメインもまた、四価分子の形成に関与する場合がある（例えば、２つの第一ポリペプチドは、各自のＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、及びＣＨ３ドメインそれぞれの間の会合を通じた二量体化により、第一標的タンパク質に対して特異的な２つの結合部位及び第二標的タンパク質に対して特異的な２つの結合部位を含む四価分子を形成する）。実施形態によっては、２つの第一ポリペプチドは、少なくとも１つのジスルフィド結合を介して会合して一緒になる。

【００５２】

同じく本明細書中企図されるのは、本明細書中に記載されるとおりの化合物と、結合について競合する他の化合物、例えば、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａとの結合について、本明細書中に記載されるとおりの化合物と競合する試験化合物である。実施形態によっては、試験化合物は、本明細書中に記載されるとおりの化合物と、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％配列同一性を有する場合がある。競合的結合は、当該分野で既知の任意のアッセイ、例えば、平衡結合法、ＥＬＩＳＡ、表面プラズモン共鳴法、または分光分析法を用いて求めることができる。

【００５３】

実施形態によっては、本明細書中に記載される化合物は、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方と特異的に結合する。抗原またはエピトープと「特異的に結合する」化合物というのは、当該分野で十分に理解された用語であり、そのような特異的結合を決定する方法もまた、当該分野で周知である。ある分子が、特定の標的抗原に対して、代替抗原に対するよりも頻繁に、より迅速に、より長い期間、及び／またはより高い親和性で反応または会合する場合、その分子は「特異的結合」を示すと言われる。ある化合物が、標的抗原またはエピトープに対して、他の物質と結合するよりも高い親和性で、より高い結合力で、より迅速に、及び／またはより長い期間結合する場合、その化合物は標的抗原またはエピトープと「特異的に結合する」。例えば、ある抗原（例えば、ＴＮＦ－アルファまたはＩＬ２３Ａ）またはその抗原の抗原エピトープと特異的に（または優先的に）結合する化合物とは、この標的抗原に対して、他の抗原または標的抗原の他のエピトープと結合するよりも高い親和性で、より高い結合力で、より迅速に、及び／またはより長い期間結合する化合物である。この定義を読んで同じく当然のことながら、例えば、第一の標的抗原と特異的に結合する化合物は、第二の標的抗原と特異的にまたは優先的に結合してもよいし、しなくてもよい。そうであるので、「特異的に結合する」または「優先的に結合する」は、必ずしも排他的な結合を必要としない（そのような結合を含むことは可能ではあるが）。一般に、結合についての記述は、優先的な結合を意味するが、必ずしもそうではない。場合によっては、標的抗原またはそのエピトープと「特異的に結合する」化合物は、他の抗原またはこの標的抗原の他のエピトープと結合しない場合がある。

【００５４】

実施形態によっては、本明細書中に記載されるとおりの化合物は、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３またはそれらの抗原エピトープに対して適切な結合親和性を有する。本明細書中に使用される場合、「結合親和性」は、見かけ上の会合定数すなわちK_Aを示す。K_Aは、解離定数（K_D）の逆数である。本明細書中に記載される化合物は、標的抗原の一方または両方あるいはそれらの抗原エピトープの一方または両方に対して、少なくとも10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}Ｍまたはそれ以下の結合親和性（K_D）を有する場合がある。結合親和性の上昇は、K_Dの低下に相当する。実施形態によっては、本明細書中に記載される化合物は、標的抗原の一方または両方あるいはそれらの抗原エピトープの一方または両方に対して、少なくとも10^{-11}Ｍまたはそれ以下の結合親和性（K_D）を有する。化合物の親和性結合が、第

三抗原よりも、第一抗原及び第二抗原に対してより高いことは、第三抗原との結合のK_A（またはK_Dの数値）よりも第一抗原及び第二抗原との結合のK_Aの方が高い（またはK_Dの数値がより小さい）ことにより示すことができる。そのような場合、化合物は、第一抗原及び第二抗原（例えば、第一立体配座の第一タンパク質またはその模倣物及び第一立体配座の第二タンパク質またはその模倣物）に対して、第三抗原（例えば、同じ第一または第二タンパク質またはその模倣物だが第二立体配座にあるもの；あるいは第三タンパク質）に対するよりも特異性を有する。結合親和性（例えば、特異性または他の比較について）の差は、少なくとも１．５、２、３、４、５、１０、１５、２０、３７．５、５０、７０、８０、９１、１００、５００、１０００、１０，０００、または10^5倍が可能である。

【００５５】

結合親和性（または結合特異性）は、様々な方法で求めることができ、そのような方法として、平衡結合法、ＥＬＩＳＡ、表面プラズモン共鳴法、または分光分析法（例えば、蛍光アッセイを使用する）が挙げられる。結合親和性を評価するための条件の例として、ＨＢＳ－Ｐ緩衝液（１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．００５％（ｖ／ｖ）の界面活性剤Ｐ２０）中がある。こうした技法を用いて、標的タンパク質濃度の関数として、結合した結合タンパク質濃度を測定することができる。結合した結合タンパク質濃度（［Ｂｏｕｎｄ］）は、以下の式のとおり、遊離標的タンパク質濃度（［Ｆｒｅｅ］）、及び標的上の結合タンパク質用の結合部位の濃度と関連し、式中（Ｎ）は、標的分子あたりの結合部位の個数である：

［Ｂｏｕｎｄ］＝［Ｎ］［Ｆｒｅｅ］／（Ｋｄ＋［Ｆｒｅｅ］）

【００５６】

もっとも、K_Aを正確に求めることは必ずしも常に必要とはされない。なぜなら、親和性の定量的測定値を得る、例えば、ＥＬＩＳＡまたはＦＡＣＳ分析などの方法を用いて求められた値を得ることでも十分な場合があるからである。親和性の定量的測定値は、K_Aに比例し、したがって、親和性がより高いかどうか、例えば、２倍高くなっているかどうかを判定するなどの比較に用いることができ、例えば、機能アッセイでの活性、例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏもしくはｉｎ ｖｉｖｏアッセイでの活性により、親和性の定量的測定値を得ること、または親和性の推定値を得ることでも十分な場合がある。

【００５７】

実施形態によっては、化合物は、表２Ａに定義されるとおりに第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドを含む。実施形態によっては、化合物は、以下を含む：

（ｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；

（ｖ）第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

（ｘ）第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号４４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号４５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号４６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号４７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｖ）第一ポリペプチドは、配列番号４８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号４９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号５０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号５１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号５２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号５３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号５４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号５５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号５６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号５７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘ）第一ポリペプチドは、配列番号５８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号５９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号６０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号６１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号６２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号６３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号６４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号６５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号６６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号６７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｖ）第一ポリペプチドは、配列番号６８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号６９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号７０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号７１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号７２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号７３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号７４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号７５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号７６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号７７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘ）第一ポリペプチドは、配列番号７８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号７９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号８０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号８１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号８２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号８３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号８４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号８５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号８６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号８７のアミノ酸配列を含む；

（ｘｘｘｖ）第一ポリペプチドは、配列番号８８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号８９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号９０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号９１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号９２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号９３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号９４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号９５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｘｘｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号９６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号９７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌ）第一ポリペプチドは、配列番号９８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号９９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１００のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１０１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１０２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１０３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１０４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１０５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１０６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１０７のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１０８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１０９のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１１０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１１１のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１１２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１１３のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１１４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１１５のアミノ酸配列を含む；
（ｘｌｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号１１６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１１７のアミノ酸配列を含む；
（ｌ）第一ポリペプチドは、配列番号１１８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１１９のアミノ酸配列を含む；
（ｌｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１２０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１２１のアミノ酸配列を含む；
（ｌｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１２３のアミノ酸配列を含む；
（ｌｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１２４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１２５のアミノ酸配列を含む；
（ｌｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１２６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１２７のアミノ酸配列を含む；
（ｌｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１２８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１２９のアミノ酸配列を含む；
（ｌｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１３１のアミノ酸配列を含む；
（ｌｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１３３のアミノ酸配列を含む；
（ｌｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３４のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１３５のアミノ酸配列を含む；
（ｌｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号１３６のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１３７のアミノ酸配列を含む；

（ｌｘ）第一ポリペプチドは、配列番号１３８のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１３９のアミノ酸配列を含む；
（ｌｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１４０のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４１のアミノ酸配列を含む；または
（ｌｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１４２のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４３のアミノ酸配列を含む。

【００５８】

実施形態によっては、化合物は、以下を含む：
（ｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；
（ｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；
（ｖ）第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；
（ｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；
（ｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
（ｘ）第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；
（ｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む。

【００５９】

化合物、核酸、ベクター、及び細胞の製造方法

本開示の態様は、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチド（例えば、本明細書中に記載される第一または第二のポリペプチド）をコードする核酸も含み、化合物またはポリペプチドは一緒にコードされていても別々にコードされていてもよい。本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、当該分野で既知のどのような方法で得られてもよいし、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列も当該分野で既知のどのような方法で決定されてもよい。

【００６０】

実施形態によっては、核酸は、発現ベクターなどのベクター内に含まれている。実施形態によっては、ベクターは、核酸と作動可能に連結したプロモーターを含む。

【００６１】

様々なプロモーターを、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドの発現のために使用することができ、そのようなプロモーターとして、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）中間初期プロモーター、ウイルスＬＴＲ、例えば、ラウス肉腫ウイルスＬＴＲ、ＨＩＶ－ＬＴＲ、ＨＴＬＶ－１　ＬＴＲなど、サルウイルス４０（ＳＶ４０）初期プロモーター、大腸菌ｌａｃＵＶ５プロモーター、及び単純ヘルペスｔｋウ

イルスプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６２】

制御型プロモーター（ｒｅｇｕｌａｔａｂｌｅ　ｐｒｏｍｏｔｅｒ）もまた使用できる。そのような制御型プロモーターとして、ｌａｃオペレーター担持哺乳類細胞プロモーターからの転写を調節するための転写モジュレーターとして大腸菌由来のｌａｃリプレッサーを使用するもの［Ｂｒｏｗｎ，　Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｅｌｌ，　４９：６０３－６１２（１９８７）］、テトラサイクリンリプレッサー（ｔｅｔＲ）を使用するもの［Ｇｏｓｓｅｎ，　Ｍ．，　ａｎｄ　Ｂｕｊａｒｄ，　Ｈ．，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　８９：５５４７－５５５１　（１９９２）；　Ｙａｏ，　Ｆ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ，　９：１９３９－１９５０　（１９９８）；Ｓｈｏｃｋｅｌｔ，　Ｐ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ，　９２：６５２２－６５２６　（１９９５）］が挙げられる。他の系として、ＦＫ５０６二量体、アストラジオール（ａｓｔｒａｄｉｏｌ）を用いるＶＰ１６またはｐ６５、ＲＵ４８６、ジフェノールムリスレロン（ｍｕｒｉｓｌｅｒｏｎｅ）、またはラパマイシンが挙げられる。誘導系は、Ｉｎ　ｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ、及びＡｒｉａｄから入手可能である。

【００６３】

オペロンを持つリプレッサーを含む制御型プロモーターが使用可能である。１つの実施形態において、エシェリヒア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）由来のｌａｃリプレッサーは、転写モジュレーターとして機能して、ｌａｃオペレーター担持哺乳類細胞プロモーターからの転写を調節することができ［Ｍ．　Ｂｒｏｗｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｅｌｌ，　４９：６０３－６１２　（１９８７）］；　Ｇｏｓｓｅｎ　ａｎｄ　Ｂｕｊａｒｄ　（１９９２）；　［Ｍ．　Ｇｏｓｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ，　８９：５５４７－５５５１　（１９９２）］、テトラサイクリンリプレッサー（ｔｅｔＲ）を転写アクチベーター（ＶＰ１６）と組み合わせることでｔｅｔＲ－哺乳類細胞転写アクチベーター融合タンパク質、ｔＴａ（ｔｅｔＲ－ＶＰ１６）を作ることができ、ヒトサイトメガロウイルス（ｈＣＭＶ）主要中間初期プロモーター由来のｔｅｔＯ担持ミニマルプロモーターと組み合わせることで哺乳類細胞での遺伝子発現を制御するｔｅｔＲ－ｔｅｔオペレーター系を作ることができる。１つの実施形態において、テトラサイクリン誘導性スイッチが使用される（Ｙａｏ　ｅｔ　ａｌ，　Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ；　Ｇｏｓｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ，　８９：５５４７－５５５１　（１９９２）；　Ｓｈｏｃｋｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ，　９２：６５２２－６５２６　（１９９５））。

【００６４】

さらに、ベクターは、例えば、以下のうちのあるものまたは全てを含有することができる：選択性マーカー遺伝子、例えば、哺乳類細胞で安定なまたは一過性形質移入体を選択するためのネオマイシン遺伝子；高レベル転写のための、ヒトＣＭＶの中間初期遺伝子由来のエンハンサー／プロモーター配列；ｍＲＮＡ安定性のための、ＳＶ４０由来転写終結及びＲＮＡプロセシングシグナル；適正なエピソーム複製のための、ＳＶ４０ポリオーマ複製起点及びＣｏｌＥ１；配列内リボソーム結合部位（ＩＲＥＳ）、万能マルチクローニングサイト；ならびに、センス及びアンチセンスＲＮＡのｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写のための、Ｔ７及びＳＰ６ＲＮＡプロモーター。導入遺伝子を含有するベクターを製造するのに適切なベクター及び方法は、当該分野で周知であり入手可能である。

【００６５】

核酸を含む発現ベクターは、従来技法（例えば、電気穿孔法、リポソーム形質移入法、及びリン酸カルシウム沈殿法）により宿主細胞に導入することができ、次いで、形質移入された遺伝子を従来技法により培養して、本明細書中に記載される化合物を産生させる。実施形態によっては、本明細書中に記載される化合物の発現を、恒常プロモーター、誘導性プロモーター、または組織特異的プロモーターにより調節する。

【００６６】
本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドを発現させるのに使用される宿主細胞は、エシェリヒア・コリなどの細菌細胞でも、真核生物細胞でもよいが、真核生物細胞が好ましい特に、哺乳類細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）を、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要中間初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと組み合わせたものが、免疫グロブリンに有効な発現系である（Ｆｏｅｃｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．（１９８６）‘‘Ｐｏｗｅｒｆｕｌ Ａｎｄ Ｖｅｒｓａｔｉｌｅ Ｅｎｈａｎｃｅｒ－Ｐｒｏｍｏｔｅｒ Ｕｎｉｔ Ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｖｅｃｔｏｒｓ，’’ Ｇｅｎｅ ４５：１０１－１０６；Ｃｏｃｋｅｔｔ ｅｔ ａｌ．（１９９０）‘‘Ｈｉｇｈ Ｌｅｖｅｌ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｏｆ Ｔｉｓｓｕｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｏｆ Ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎａｓｅｓ Ｉｎ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｈａｍｓｔｅｒ Ｏｖａｒｙ Ｃｅｌｌｓ Ｕｓｉｎｇ Ｇｌｕｔａｍｉｎｅ Ｓｙｎｔｈｅｔａｓｅ Ｇｅｎｅ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ，’’ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ８：６６２－６６７）。

【００６７】
様々な宿主発現ベクター系を利用して、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドを発現させてよい。そのような宿主発現系は、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドのコード配列を産生し、続いてコード配列を精製することができるビヒクルの形をとるが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換または形質移入されると、ｉｎ ｓｉｔｕで本明細書中に記載される化合物を発現する細胞の形をとることもできる。そのような細胞として、本明細書中に記載される化合物のコード配列を含有する、組換えバクテリオファージＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、またはコスミドＤＮＡ発現ベクターで形質転換された細菌（例えば、大腸菌及び枯草菌）などの微生物；本明細書中に記載される化合物をコードする配列を含有する組換え酵母菌発現ベクターで形質転換された酵母菌（例えば、サッカロマイセス・ピキア（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｐｉｃｈｉａ））；本明細書中に記載される化合物をコードする配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；本明細書中に記載される分子をコードする配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス（ＣａＭＶ）及びタバコモザイクウイルス（ＴＭＶ））に感染した、または本明細書中に記載される分子をコードする配列を含有する組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Ｔｉプラスミド）で形質転換された植物細胞系；あるいは哺乳類細胞のゲノム由来（例えば、メタロチオネインプロモーター）または哺乳類ウイルス由来（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）のプロモーターを含有する組換え発現構築物を抱える哺乳類細胞系（例えば、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＢＨＫ細胞、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、３Ｔ３細胞、リンパ性細胞（米国特許第５，８０７，７１５号を参照）、ＰｅｒＣ．６細胞（Ｃｒｕｃｅｌｌにより開発されたヒト網膜細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６８】
細菌系では、複数の発現ベクターを、発現させる化合物の目的用途に応じて、都合よく選択してよい。例えば、本明細書中に記載される化合物の医薬組成物の製造のため、そのようなタンパク質を大量に産生させようとする場合、すぐに精製できる融合タンパク質産物を高レベルに発現するように導くベクターが望ましい場合がある。そのようなベクターとして、大腸菌発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８３）‘‘Ｅａｓｙ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｏｆ ｃＤＮＡ Ｃｌｏｎｅｓ，’’ ＥＭＢＯ Ｊ．２：１７９１－１７９４）、このベクターでは、融合タンパク質が産生されるように、コード配列を、ベクターのフレーム中のｌａｃＺ翻訳領域と個別に連結することができる；ｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ ｅｔ ａｌ．（１９８５）‘‘Ｕｐ－Ｐｒｏｍｏｔｅｒ Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ Ｉｎ Ｔｈｅ ｌｐｐ Ｇｅｎｅ Ｏｆ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ Ｃｏｌｉ，’’ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．

１３：３１０１－３１１０；Ｖａｎ Ｈｅｅｋｅ ｅｔ ａｌ．（１９８９）‘‘Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ａｓｐａｒａｇｉｎｅ Ｓｙｎｔｈｅｔａｓｅ Ｉｎ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ，’’ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４：５５０３－５５０９）；などが挙げられるが、これらに限定されない。ｐＧＥＸベクターを使用して、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現させることもできる。一般に、そのような融合タンパク質は、可溶性であり、吸着及びマトリクスグルタチオン－アガロースビーズとの結合、続いて遊離グルタチオン存在下での溶出により、溶解細胞から容易に精製することができる。ｐＧＥＸベクターは、クローン化された標的遺伝子産物がＧＳＴ部分から放出され得るようにするため、トロンビンまたは第Ｘａ因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計される。

【００６９】

昆虫系では、アウトグラファ・カリフォルニカ（Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ）核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）が、外来遺伝子を発現させるベクターとして使用される。このウイルスは、スポドプテラ・フルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）細胞中で増殖する。コード配列は、ウイルスの非必須領域（例えば、ポリヘドリン遺伝子）に個別にクローン導入することができ、ＡｃＮＰＶプロモーター（例えば、ポリヘドリンプロモーター）の制御下に置くことができる。

【００７０】

哺乳類宿主細胞では、複数のウイルス系発現システムを利用することができる。アデノウイルスを発現ベクターとして使用する場合、注目対象のコード配列を、アデノウイルス転写／翻訳制御複合体、例えば、後期プロモーター及び三区分リーダー配列に連結してもよい。次いで、このキメラ遺伝子を、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏ組換え法により、アデノウイルスゲノムに挿入してもよい。ウイルスゲノムの非必須領域（例えば、Ｅ１領域またはＥ３領域）への挿入は、感染した宿主中で生存可能かつ免疫グロブリン分子を発現可能な組換えウイルスをもたらすだろう（例えば、Ｌｏｇａｎ ｅｔ ａｌ．（１９８４）‘‘Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ Ｔｒｉｐａｒｔｉｔｅ Ｌｅａｄｅｒ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｅｎｈａｎｃｅｓ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ Ｏｆ ｍＲＮＡｓ Ｌａｔｅ Ａｆｔｅｒ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ，’’ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：３６５５－３６５９を参照）。挿入された抗体コード配列の効率的な翻訳のためには、特定の開始シグナルも必要となる場合がある。そのようなシグナルとして、ＡＴＧ開始コドン及び隣接配列が挙げられる。そのうえさらに、開始コドンは、全挿入物の翻訳を確実にするために、所望のコード配列の読み枠と一致していなければならない。これらの外因性翻訳制御シグナル及び開始コドンは、天然及び合成両方の様々な起源のものが可能である。発現の効率は、適切な転写エンハンサー配列、転写ターミネーターなどの含有により向上させてもよい。（Ｂｉｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８７）‘‘Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｎｄ Ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ Ｖｅｃｔｏｒｓ Ｆｏｒ Ｙｅａｓｔ，’’ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１６－５４４を参照）。

【００７１】

また、挿入された配列の発現を調節する、または所望の特定の様式で遺伝子産物を修飾及びプロセシングする宿主細胞株を選択してもよい。タンパク質産物のそのような修飾（例えば、グリコシル化）及びプロセシング（例えば、切断）は、タンパク質の機能に重要な場合がある。例えば、ある特定の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、１つの遺伝子産物として（例えば、単独ポリペプチド鎖として、すなわち、ポリタンパク質前駆体として）発現する場合があり、その場合、本明細書中に記載される化合物の別々のポリペプチドを形成するために、天然または組換え細胞機構によるタンパク質分解切断を必要とする。したがって、本開示は、本明細書中に記載される化合物のポリペプチドを含むポリタンパク質前駆体分子をコードするように核酸配列を操作することを包含し、そのような配列として、ポリタンパク質前駆体の翻訳後切断を導くことができるコード配

列が挙げられる。ポリタンパク質前駆体の翻訳後切断は、本明細書中に記載される化合物のポリペプチドをもたらす。本明細書中に記載される化合物のポリペプチドを含む前駆体分子の翻訳後切断は、ｉｎ ｖｉｖｏ（すなわち、宿主細胞内において、天然または組換え細胞システム／機構により、例えば、適切な部位でのフューリン切断）で起こる場合もあるし、ｉｎ ｖｉｔｒｏ（例えば、活性既知のプロテアーゼまたはペプチダーゼを含む組成物中及び／または所望のタンパク質分解作用を助長することが既知の条件または試薬を含む組成物中での、このポリペプチド鎖のインキュベーション）で起こる場合もある。ポリタンパク質前駆体の設計は、当業者に容易にわかる実施形態を複数含むことが可能であり、組換えタンパク質の精製及び修飾は、それぐらい当該分野で周知である。当該分野で既知のプロテアーゼまたはペプチダーゼならどれでも、前駆体分子について記載される修飾に使用することができ、例えば、トロンビンまたは第Ｘａ因子（Ｎａｇａｉ ｅｔ ａｌ．（１９８５）‘‘Ｏｘｙｇｅｎ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ Ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｍｕｔａｎｔ Ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎｓ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｄ Ｉｎ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ Ｃｏｌｉ，’’ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：７２５２－７２５５、及びＪｅｎｎｙ ｅｔ ａｌ．（２００３）‘‘Ａ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗ Ｏｆ Ｔｈｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｆｏｒ Ｃｌｅａｖａｇｅ Ｏｆ Ｆｕｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ Ｗｉｔｈ Ｔｈｒｏｍｂｉｎ Ａｎｄ Ｆａｃｔｏｒ Ｘａ，’’ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ．Ｐｕｒｉｆ．３１：１－１１中の総説、これらはそれぞれ、そのまま全体が本明細書中に参照として援用される））、エンテロキナーゼ（Ｃｏｌｌｉｎｓ－Ｒａｃｉｅ ｅｔ ａｌ．（１９９５）‘‘Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｏｆ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｂｏｖｉｎｅ Ｅｎｔｅｒｏｋｉｎａｓｅ Ｃａｔａｌｙｔｉｃ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ｉｎ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ Ｕｓｉｎｇ Ｔｈｅ Ｎｏｖｅｌ Ｓｅｃｒｅｔｏｒｙ Ｆｕｓｉｏｎ Ｐａｒｔｎｅｒ ＤｓｂＡ，’’ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １３：９８２－９８７、そのまま全体が本明細書中に参照として援用される））、フューリン、及びＡｃＴＥＶ（Ｐａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．（１９９４）‘‘Ｒｅｌｅａｓｅ Ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ Ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ Ｆｒｏｍ Ｆｕｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ Ｕｓｉｎｇ Ａ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｐｌａｎｔ Ｖｉｒｕｓ Ｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ，’’ Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２１６：４１３－４１７、そのまま全体が本明細書中に参照として援用される））、及び口蹄疫ウイルスプロテアーゼＣ３がある。

【００７２】

宿主細胞は、それぞれに、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後プロセシング及び修飾について特徴及び特定の機構を有する。発現した外来タンパク質の適正な修飾及びプロセシングを確実にするために、適切な細胞株または宿主系を選択することができる。この目的で、一次転写物の適正なプロセシング、遺伝子産物のグリコシル化、及びリン酸化のための細胞機構を所有する真核生物宿主細胞を使用してもよい。そのような哺乳類宿主細胞として、ＣＨＯ、ＶＥＲＹ、ＢＨＫ、ＨｅＬａ、ＣＯＳ、ＭＤＣＫ、２９３、２９３Ｔ、３Ｔ３、ＷＩ３８、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２０及びＴ４７Ｄ、ＣＲＬ７０３０、ならびにＨｓ５７８Ｂｓｔが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７３】

組換えタンパク質の長期間、高収率産生のためには、安定発現が好ましい。例えば、本明細書中に記載される化合物を安定発現する細胞株を操作することができる。ウイルスの複製起源を含有する発現ベクターを使用するのではなく、宿主細胞を、適切な発現制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など）で制御されたＤＮＡ及び選択マーカーで形質転換することができる。外来ＤＮＡの導入に続いて、操作された細胞を、濃縮培地中で１～２日間増殖させてもよく、次いで、選択培地に切り替える。組換えプラスミド中の選択マーカーは、淘汰に対する抵抗性を与え、細胞がプラスミドを自身の染色体に安定統合し増殖して病巣を形成することを可能にし、病巣は次いでクローン化されて細胞株中に拡散することができる。この方法を都

合よく用いて、本明細書中に記載される化合物を発現する細胞株を操作することができる。そのように操作された細胞株は、本明細書中に記載される化合物と直接または間接的に相互作用する化合物のスクリーニング及び評価に、特に有用となる場合がある。

【００７４】

複数の系を使用することができ、そのような系として、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９７７）‘‘Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｏｆ Ｐｕｒｉｆｉｅｄ Ｈｅｒｐｅｓ Ｖｉｒｕｓ Ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｇｅｎｅ Ｔｏ Ｃｕｌｔｕｒｅｄ Ｍｏｕｓｅ Ｃｅｌｌｓ，’’ Ｃｅｌｌ １１：２２３－２３２）、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｓｚｙｂａｌｓｋａ ｅｔ ａｌ．（１９９２）‘‘Ｕｓｅ Ｏｆ Ｔｈｅ ＨＰＲＴ Ｇｅｎｅ Ａｎｄ Ｔｈｅ ＨＡＴ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ Ｉｎ ＤＮＡ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ Ｆｉｒｓｔ Ｓｔｅｐｓ Ｔｏｗａｒｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｉｎｇ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ Ａｎｄ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，’’ Ｂｉｏｅｓｓａｙｓ １４：４９５－５００）、及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙ ｅｔ ａｌ．（１９８０）‘‘Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍｉｎｇ ＤＮＡ：Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｔｈｅ Ｈａｍｓｔｅｒ ａｐｒｔ Ｇｅｎｅ，’’ Ｃｅｌｌ ２２：８１７－８２３）が挙げられるが、これらに限定されず、遺伝子はそれぞれｔｋ－、ｈｇｐｒｔ－またはａｐｒｔ－細胞で採用することができる。また、以下の遺伝子について、淘汰の基準として代謝拮抗剤耐性を利用することができる：ｄｈｆｒ、これは、メトトレキセート耐性を与える（Ｗｉｇｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８０）‘‘Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ Ｗｉｔｈ Ａｎ Ａｍｐｌｉｆｉａｂｌｅ Ｄｏｍｉｎａｎｔ－Ａｃｔｉｎｇ Ｇｅｎｅ，’’ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：３５６７－３５７０；Ｏ’Ｈａｒｅ ｅｔ ａｌ．（１９８１）‘‘Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｍｏｕｓｅ Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔｓ Ｔｏ Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ｂｙ Ａ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｎｇ Ａ Ｐｒｏｋａｒｙｏｔｉｃ Ｄｉｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ Ｒｅｄｕｃｔａｓｅ，’’ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：１５２７－１５３１）；ｇｐｔ、これは、ミコフェノール酸耐性を与える（Ｍｕｌｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．（１９８１）‘‘Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ Ｆｏｒ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ Ｔｈａｔ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｔｈｅ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ Ｇｅｎｅ Ｃｏｄｉｎｇ Ｆｏｒ Ｘａｎｔｈｉｎｅ－Ｇｕａｎｉｎｅ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｉｂｏｓｙｌ ｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ，’’ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：２０７２－２０７６）；ｎｅｏ、これは、アミノグリコシドＧ－４１８耐性を与える（Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ（１９９３）‘‘Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｃｏｎｃｅｐｔｓ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｒｉａｌｓ Ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｄｉｒｅｃｔｉｏｎｓ，’’ Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６；Ｍｕｌｌｉｇａｎ（１９９３）‘‘Ｔｈｅ Ｂａｓｉｃ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｏｆ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，’’ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２；及びＭｏｒｇａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）‘‘Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，’’ Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７）、及びｈｙｇｒｏ、これは、ハイグロマイシン耐性を与える（Ｓａｎｔｅｒｒｅ ｅｔ ａｌ．（１９８４）‘‘Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｏｆ Ｐｒｏｋａｒｙｏｔｉｃ Ｇｅｎｅｓ Ｆｏｒ Ｈｙｇｒｏｍｙｃｉｎ Ｂ Ａｎｄ Ｇ４１８ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ａｓ Ｄｏｍｉｎａｎｔ－Ｓｅｌｅｃｉｔｏｎ Ｍａｒｋｅｒｓ Ｉｎ Ｍｏｕｓｅ Ｌ Ｃｅｌｌｓ，’’ Ｇｅｎｅ ３０：１４７－１５６）。組換えＤＮＡ技術分野で一般に知られる方法で利用可能なものは、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９９３，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ

, ＮＹ； Ｋｒｉｅｇｌｅｒ, １９９０, Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ, Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ, ＮＹ；及びＣｈａｐｔｅｒｓ １２ ａｎｄ １３, Ｄｒａｃｏｐｏｌｉ ｅｔ ａｌ. （ｅｄｓ）, １９９４, Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ, Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ, ＮＹ.； Ｃｏｌｂｅｒｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎ ｅｔ ａｌ.（１９８１）‘‘Ａ Ｎｅｗ Ｄｏｍｉｎａｎｔ Ｈｙｂｒｉｄ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｍａｒｋｅｒ Ｆｏｒ Ｈｉｇｈｅｒ Ｅｕｋａｒｙｏｔｉｃ Ｃｅｌｌｓ,’’ Ｊ. Ｍｏｌ. Ｂｉｏｌ. １５０：１－１４に記載される。

【００７５】

本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドの発現レベルは、ベクター増幅により上昇させることができる（総説については、Ｂｅｂｂｉｎｇｔｏｎ ａｎｄ Ｈｅｎｔｓｃｈｅｌ, Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｖｅｃｔｏｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｇｅｎｅ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｌｏｎｅｄ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ＤＮＡ ｃｌｏｎｉｎｇ, Ｖｏｌ. ３ （Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ, １９８７）を参照）。本明細書中に記載される化合物を発現するベクター系中のマーカーが増幅可能な場合、宿主細胞の培養物に存在する阻害剤のレベルを上昇させれば、マーカー遺伝子のコピー数の増加につながるだろう。増幅される領域は、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドのヌクレオチド配列と関連するので、ポリペプチドの産生もまた、増加するだろう（Ｃｒｏｕｓｅ ｅｔ ａｌ. （１９８３）‘‘Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｎｄ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｍｏｕｓｅ Ｄｉｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ Ｒｅｄｕｃｔａｓｅ Ｍｉｎｉｇｅｎｅｓ,’’ Ｍｏｌ. Ｃｅｌｌ. Ｂｉｏｌ. ３：２５７－２６６）。

【００７６】

宿主細胞は、２つの発現ベクター、すなわち本明細書中に記載される化合物の第一ポリペプチドをコードする第一ベクター及び本明細書中に記載される化合物の第二ポリペプチドをコードする第二ベクターで同時形質転換してもよい。２つのベクターは、両方のポリペプチドを等しく発現することを可能にする同一の選択性マーカーを含有してもよい。あるいは、両方のポリペプチドをコードする１つのベクターを使用してもよい。本明細書中に記載される化合物のポリペプチドのコード配列は、ｃＤＮＡを含んでもゲノムＤＮＡを含んでもよい。

【００７７】

本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドが組換え技法で発現されたら、これを、ポリペプチド、ポリタンパク質、または抗体を精製するための（例えば、抗原選択性に基づく抗体精製スキームと類似する）当該分野で既知の任意の技法、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、詳細には特定抗原についての親和性によるもの（化合物がＦｃドメイン（またはその一部分）を含む場合には、任意選択でタンパク質Ａ選別後）、及びサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、吸収率較差溶解度、あるいはポリペプチドまたは抗体を精製するための任意の他の標準技術により精製することができる。

【００７８】

本開示の他の態様は、本明細書中に記載される核酸または本明細書中に記載されるベクターを含む細胞に関する。この細胞は、原核生物細胞であっても真核生物細胞であってもよい。実施形態によっては、この細胞は、哺乳類細胞である。細胞型の例を本明細書に記載する。

【００７９】

本開示のさらに他の態様は、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチド（例えば、第一ポリペプチドまたは第二ポリペプチド）を製造する方法

に関し、本方法は、本明細書中に記載される細胞を得ること、及びこの細胞で本明細書中に記載される核酸を発現させることを含む。実施形態によっては、本方法はさらに、本明細書中に記載される化合物または本明細書中に記載されるポリペプチドを単離すること及び精製することを含む。

【００８０】

治療方法及び医療用途の組成物

本開示の他の態様は、治療方法及び医療用途の組成物に関する。そのような方法及び組成物で使用するための化合物の限定ではなく例として、以下を含むものがある：

（ｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；

（ｖ）第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

（ｘ）第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；

（ｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または

（ｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む。

【００８１】

実施形態によっては、治療方法または用途は、自己免疫疾患または炎症生疾患を治療する方法またはそのような方法での用途である。実施形態によっては、この方法は、本明細書中に記載される化合物またはその化合物を含む医薬組成物を、対象に、例えば、自己免疫疾患または炎症生疾患を有するまたは有する危険性のある対象に、投与することを含む。

【００８２】

本明細書中に記載される方法により治療されることになる対象は、哺乳類、より好ましくはヒトが可能である。哺乳類として、家畜動物、スポーツ用動物、愛玩動物、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、及びラットが挙げられるが、これらに限定されない。治療を必要とするヒト対象は、疾患を有する、有する危険がある、または有する疑いがあるヒト対象の場合がある。疾患を有する対象は、常用の医療検査、例えば、健康診断、検査室検査、臓器機能検査、ＣＴスキャン、または超音波により同定することができる。そのような疾患のいずれかを有することが疑われる対象は、その疾患の症候を１つまたは複数示す可能性がある。疾患、例えば、自己免疫疾患及び炎症生疾患の兆候または症候は、当業者には周知である。疾患の危険性がある対象は、その疾患の危険因子のうち１つまたは複数を有する対象が可能である。

【００８３】

自己免疫疾患の限定されない例として、リウマチ様関節炎、乾癬、１型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、移植片拒絶、自己免疫性甲状腺疾患（橋本病）、類肉腫症、強皮症、肉芽腫性血管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、多発筋炎・皮膚筋炎、結節性多発動脈炎、免疫性水疱形成皮膚疾患、ベーチェット症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、グッドパスチャー病、または免疫性糸球体腎炎が挙げられる。

【００８４】

炎症性疾患の限定ではなく例として、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ＡＴＰ）、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアック病・皮膚炎、慢性疲労症候群免疫不全症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、瘢痕性類天疱瘡、寒冷凝集素症、クレスト症候群、クローン病、デゴス病、皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎、円板状皮疹、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グレーブス病、ギラン・バレー、橋本甲状腺炎、突発性肺線維症、突発性血小板減少症紫斑病（ＩＴＰ）、Ｉｇａ腎障害、インシュリン依存性糖尿病（Ｉ型）、若年性関節炎、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発筋炎・皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、類肉腫症、強皮症、シェーグレン症候群、スティフ・マン症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。実施形態によっては、自己免疫疾患または炎症性疾患は、クローン病、強直性脊椎炎、または乾癬性関節炎である。

【００８５】

本明細書中に記載される方法を実施するために、本明細書中に記載される化合物または医薬組成物を有効量で、治療を必要としている対象（例えば、ヒト）に投与することができる。様々な送達系が既知であり、それらを使用して本発明の化合物を投与することができる。投与方法として、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、静脈内経路、皮下経路、鼻内経路、硬膜外経路、及び経口経路が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物は、例えば、輸液、ボーラス投与、または注射により投与することができ、他の生物学的活性作用剤、例えば抗炎症剤などと一緒に投与することができる。投与は、全身性でも局所的でも可能である。好適な実施形態において、投与は、皮下注射による。そのような注射用の配合物は、例えば、２週間に１度投与することが可能な、プレフィル型シリンジとして製造してもよい。

【００８６】

「有効量」は、本明細書中で使用される場合、各化合物が、単独または１種もしくは複数の他の化合物との併用いずれかで、治療効果を与えるために必要とされる量を示す。有効量は、当業者が認識するとおり、治療される特定症状、症状の重篤度、対象個体の年齢、体調、体格、性別、及び体重などのパラメーター、治療期間、併用両方（もしあれば）の性質、特定の投与経路、ならびに医療関係者の知見及び専門知識内の同様な要因に応じて変化する。これらの要因は、当業者に周知であり、常用検査にすぎない検査で対処することができる。個別成分またはそれらの組み合わせを最大用量で使用する、すなわち、妥当な医学的判断に従った最大安全量が、一般に好適である。しかしながら、当業者には当然のことだろうが、対象によっては、医学的理由、心理学的理由により、または実質的にその他あらゆる理由により、より少ない用量または耐容量を必要とする場合がある。

【００８７】

経験上の考慮、例えば半減期などは、一般に、投薬量を決定する一因となると思われる。例えば、ヒト免疫系と適合性のある化合物、例えばヒト化抗体または全ヒト抗体由来の領域を含む化合物などを使用して、化合物の半減期を延長させるとともに、化合物が宿主

の免疫系から攻撃されるのを防ぐことができる。投与の頻度は、治療過程にわたって、決定及び調整される場合があり、一般に、疾患の治療及び／または抑制及び／または緩和及び／または遅延に基づくが、必ずしもそうである必要はない。あるいは、化合物の継続的徐放性配合物が適切な場合がある。徐放を達成する様々な配合及び装置が、当該分野で既知である。

【００８８】

実施形態によっては、投薬は、毎日、２日毎、３日毎、４日毎、５日毎、または６日毎である。実施形態によっては、投薬頻度は、週に１度、２週毎、４週毎、５週毎、６週毎、７週毎、８週毎、９週毎、または１０週毎である；あるいは、月に１度、２ヶ月毎、３ヶ月毎、またはそれより長期に１度である。この治療の進行は、従来技法及びアッセイにより容易に監視することができる。投薬レジメン（使用する化合物を含めて）は、時間とともに変更することができる。

【００８９】

実施形態によっては、正常体重の成人対象について、約０．０１～１０００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量が投与される場合がある。実施形態によっては、用量は、１～２００ｍｇである。特定の投薬レジメン、すなわち、用量、タイミング、及び頻度は、特定の対象、及びその対象の病歴、ならびに化合物の性質（化合物の半減期、及び当該分野で周知である他の考慮事項など）に依存すると思われる。

【００９０】

本開示の目的に関しては、本明細書中に記載されるとおりの化合物の適切な投薬量は、採用した特定化合物（またはその組成物）、配合及び投与経路、疾患の種類及び重篤度、その化合物が予防目的で投与されるのか治療目的で投与されるのか、これまでの治療、対象の臨床歴及びアンタゴニストに対する反応、ならびに担当医師の慎重さに依存すると思われる。典型的には、投薬量が、所望の結果を達成するところに到達するまで、医師は化合物を投与すると思われる。１種または複数の化合物の投与は、例えば、レシピエントの生理的状態、投与の目的が治療なのか予防なのか、及び当該分野の医師に既知の他の要因に応じて、連続投与でも断続投与でも可能である。化合物の投与は、あらかじめ選択した期間にわたり本質的に連続投与であってもよいし、間隔を開けた一連の投与、例えば、疾患の発症前、最中、または後の投与であってもよい。

【００９１】

本明細書中で使用される場合、「治療する」という用語は、疾患、疾患の症候、または疾患に対する素因を手当、治癒、軽減、緩和、変化、修正、寛解、改善、またはそれに影響を及ぼす目的で、疾患、疾患の症候、または疾患に対する素因を有する対象に対して、化合物または化合物を含む組成物を使用または投与することを示す。

【００９２】

疾患の軽減は、疾患の発症または進行を遅らせること、または疾患重篤度を低下させることを含む。疾患の軽減は、必ずしも、治癒的結果を必要としない。本明細書中で使用される場合、疾患の発症を「遅らせる」は、疾患の進行を、延期する、邪魔する、ゆっくりにする、遅延させる、安定させる、及び／または順延することを意味する。この遅れは、疾患の履歴及び／または治療される個体に応じて、時間の長さが様々であり得る。疾患の発症を「遅らせる」または軽減する、あるいは疾患の発病を遅らせる方法とは、その方法を用いない場合と比べて、所定の時間の枠内で疾患の１つまたは複数の症候の発生する可能性を低下させる、及び／または所定の時間の枠内で症候の程度を低下させる方法である。そのような比較は、典型的には、統計上有意な結果を得るのに十分な数の対象を用いた臨床検査に基づいて行われる。

【００９３】

疾患の「発症」または「進行」は、疾患の最初の顕在化及び／またはその後の進行を意味する。疾患の発症は、検出可能であり、当該分野で周知であるとおりに標準的な臨床技法を用いて査定することができる。しかしながら、発症は、検出不可能な場合がある進行も示す。本開示の目的に関して、発症または進行は、症候の生物学的過程を示す。「発症

」は、発生、再発、及び発病を含む。本明細書中で使用される場合、疾患の「発病」または「発生」は、最初の発病及び／または再発を含む。

【００９４】

実施形態によっては、本明細書中に記載される化合物は、ＴＮＦ－アルファまたはＩＬ２３Ａの一方または両方の活性を、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏで少なくとも２０％（例えば、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上）阻害するのに十分な量で、治療を必要としている対象に投与される。化合物の阻害能力を求める方法は、当該分野で既知である。ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａ阻害アッセイの例を実施例に提示する。

【００９５】

医薬分野の当業者に既知である従来方法を使用して、治療しようとする疾患の種類または疾患の部位に応じて、化合物または医薬組成物を対象に投与することができる。この組成物はまた、他の従来経路を介しても投与することができ、例えば、経口で、非経口で、吸入スプレーにより、外用で、直腸で、経鼻で、頬側で、経膣で、または移植リザーバーを介して投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書中で使用される場合、皮下、経皮、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、及び頭蓋内の注射または輸液技法を含む。また、化合物または医薬組成物は、注射デポ経路での投与を介して、例えば１ヶ月、３ヶ月、または６ヶ月デポ注射または生分解性材料及び方法を使用するなどして、対象に投与することができる。

【００９６】

医薬組成物

本開示のさらに他の態様は、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の化合物（例えば、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａの両方に対して特異的な化合物）を含む組成物は、自己免疫疾患または炎症性疾患を有するまたは有する危険性のある対象に投与することができる。本発明はさらに、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療用医薬の製造における、本発明の化合物の使用を提供する。本化合物は、自己免疫疾患または炎症性疾患の予防または治療において、単独または他の組成物と併用してのいずれかで投与することができる。そのような医薬組成物に使用するための本発明の化合物の限定ではなく例として、以下を含むものがある：

（ｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１４のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１６のアミノ酸配列を含む；

（ｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｖ）第一ポリペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２０のアミノ酸配列を含む；

（ｖ）第一ポリペプチドは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２４のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む；

（ｖｉｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む；

（ｉｘ）第一ポリペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

（ｘ）第一ポリペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む；

（ｘｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３３のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチ

ドは、配列番号３４のアミノ酸配列を含む；または
（ｘｉｉ）第一ポリペプチドは、配列番号３５のアミノ酸配列を含み、かつ第二ポリペプチドは、配列番号３６のアミノ酸配列を含む。
【００９７】
本明細書中で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、本明細書中に記載される化合物を、薬学上許容されるキャリアと合わせて含む配合物を示す。医薬組成物はさらに、追加作用剤（例えば、特異的送達用、半減期の向上、または他の治療化合物）を含むことができる。
【００９８】
本明細書中で使用される場合、「薬学上許容されるキャリア」という用語は、薬学上許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液状もしくは固形の充填材、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、潤滑剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、またはステアリン酸）、または化合物を身体の１つの部位（例えば、送達部位）から別の部位（例えば、器官、組織、または身体の一部分）へと運ぶまたは輸送するのに関与する溶媒封入材料を意味する。薬学上許容されるキャリアは、配合物の他の成分と適合性があり、かつ対象の組織に対して有害ではない（例えば、生理学的に適合性がある、滅菌された、生理的ｐＨなど）という意味において「許容される」。薬学上許容されるキャリアとなり得る材料のいくつかの例として、以下が挙げられる：（１）糖類、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロースなど；（２）デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど；（３）セルロース及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、及び酢酸セルロースなど；（４）粉末トラガカント；（５）モルト；（６）ゼラチン；（７）潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルクなど；（８）賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックスなど；（９）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油など；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ）など；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンガー溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）ｐＨ緩衝液；（２１）ポリエステル、ポリカーボネート、及び／またはポリ酸無水物；（２２）増量剤、例えば、ポリペプチド及びアミノ酸など（２３）血清成分、例えば、血清アルブミン、ＨＤＬ、及びＬＤＬなど；（２２）Ｃ２－Ｃ１２アルコール、例えば、エタノールなど；ならびに（２３）医薬配合物で使用される他の無毒適合性物質。湿潤剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、保存剤、及び抗酸化剤もまた、配合物に存在可能である。「賦形剤」、「キャリア」、「薬学上許容されるキャリア」などの用語は、本明細書中同義で使用される。
【００９９】
実施形態によっては、組成物中の本発明の化合物は、注射により、カテーテルを用いて、坐剤を用いて、または移植片を用いて投与され、移植片は、多孔質、非多孔質、またはゼラチン材料のものであり、そのような移植片としてシラスティック膜などの膜、または線維がある。典型的には、組成物を投与する場合、本発明の化合物を吸収しない材料が使用される。
【０１００】
他の実施形態において、本発明の化合物は、制御された放出系に入れられて送達される。１つの実施形態において、ポンプが使用される場合がある（例えば、Ｌａｎｇｅｒ，１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３；Ｓｅｆｔｏｎ，１９８９，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７；Ｓａ

udek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321：574を参照）。別の実施形態において、重合体材料を使用することができる。（例えば、Medical Applications of Controlled Release（Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974）；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance（Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984）；Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23：61を参照。同じく、Levy et al., 1985, Science 228：190；During et al, 1989, Ann. Neurol. 25：351；Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71：105を参照。）他の制御放出系は、例えば、Langer（既出）に記載される。

【0101】

本発明の化合物は、治療上有効量の結合剤及び１種または複数の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与することができる。

【0102】

典型的な実施形態において、医薬組成物は、対象、例えば、ヒトへの静脈内投与または皮下投与に適合した医薬組成物として、常用手順に従って配合される。典型的には、注射による投与用組成物は、滅菌等張性水性緩衝液の溶液である。必要な場合、医薬は、注射部位の疼痛を和らげるために、可溶化剤及びリグノカインなどの局所麻酔薬も含有することができる。一般に、成分は、別々に、あるいはひとまとめに混合された単位剤形で、例えば、活性剤の量を表示したアンプルもしくはサシェなどの密封された容器に入れられた凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、供給される。医薬が輸液により投与される予定の場合、これは、滅菌された医薬純度の水または生理食塩水を含有する輸液ボトルで分配することが可能である。医薬が注射により投与される場合、成分を投与前に混合することができるように、注射用滅菌水または生理食塩水の入ったアンプルを用意することができる。

【0103】

全身投与用医薬組成物は、液体、例えば、滅菌生理食塩水、乳酸リンガーまたは乳酸ハンクス液の場合がある。また、医薬組成物は、固体であって、使用直前に再溶解または懸濁させることができる。凍結乾燥形状も企図されている。

【0104】

医薬組成物は、脂質粒子または小胞、例えば、リポソームまたは微結晶内に含有されていることが可能であり、これも非経口投与に適している。粒子は、組成物がその中に含有されている限り、単層または多重層（plurilamellar）など適切な構造のどのようなものでも可能である。化合物は、融合性脂質ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、低レベル（５～１０ｍｏｌ％）のカチオン脂質を含有しポリエチレングリコール（ＰＥＧ）コーティングで安定化された「安定化プラスミド脂質粒子」（ＳＰＬＰ）に封入することができる（Zhang Y. P. et al., Gene Ther. 1999, 6：1438－47）。Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル－アンモニウムメチルスルファート、または「ＤＯＴＡＰ」などの正電荷を帯びた脂質は、そのような粒子及び小胞に特に適している。そのような脂質粒子の製造は周知である。例えば、米国特許第４，８８０，６３５号；同第４，９０６，４７７号；同第４，９１１，９２８号；同第４，９１７，９５１号；同第４，９２０，０１６号；及び同第４，９２１，７５７号を参照。

【0105】

本開示の医薬組成物は、例えば、単位用量として投与またはパッケージ化してもよい。「単位用量」という用語は、本開示の医薬組成物に関して使用される場合、対象への単位

投薬量として適切な物理的に分離した単位であって、各単位が、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を、必要な希釈剤；すなわち、キャリアまたはビヒクルと合わせて含有するものを示す。

【０１０６】

実施形態によっては、本明細書中に記載される化合物は、治療部分、例えば、抗炎症剤と結合している場合がある。そのような治療部分とポリペプチド、例えば、Ｆｃドメインが挙げられる、とを結合させる技法は、周知である；例えば、Ａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．，‘‘Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｏｆ Ｄｒｕｇｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ’’，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｒｅｉｓｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９８５，ｐｐ．２４３－５６，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．）；Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，‘‘Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ’’，ｉｎ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（２ｎｄ Ｅｄ．），Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９８７，ｐｐ．６２３－５３，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．）；Ｔｈｏｒｐｅ，‘‘Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ’’，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｐｉｎｃｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９８５，ｐｐ．４７５－５０６）；‘‘Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，Ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｏｆ Ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ Ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ’’，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂａｌｄｗｉｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９８５，ｐｐ．３０３－１６，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；及びＴｈｏｒｐｅ ｅｔ ａｌ．（１９８２）‘‘Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ Ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｔｏｘｉｎ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，’’ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．，６２：１１９－１５８を参照。

【０１０７】

さらに、医薬組成物は、医薬キットとして提供することができ、このキットは、（ａ）本発明の化合物を凍結乾燥形状で含有する容器、及び（ｂ）注射用の薬学上許容される希釈剤（例えば、滅菌水）を含有する第二容器を含む。薬学上許容される希釈剤は、凍結乾燥された本発明の化合物を再構成するまたは希釈するために使用することができる。医薬製品または生物製品の製造、使用、及び販売を管理する行政機関により規定された様式の注意書きを、そのような容器（複数可）に任意選択で付随させることができ、この注意書きは、ヒトへの投与について、製造、使用、または販売の行政機関による認可を反映する。

【０１０８】

別の態様には、上記に記載される疾患の治療に有用な材料を含有する製品が含まれる。実施形態によっては、製品は、容器及びラベルを含む。適切な容器として、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなど様々な材料から形成されていてよい。実施形態によっては、容器は、本明細書中に記載される疾患を治療するのに有効な組成物を含有しており、滅菌の接触口を有する場合がある。例えば、容器は、静脈用溶液バッグまたはバイアルであり皮下注射針で穴を開けることができる栓を有する場合がある。組成物中の活性作用剤は、本発明の化合物である。実施形態によっては、容器上または容器に付随するラベルは、組成物が、選ばれた疾患の治療用であることを示す。製品はさらに、薬学上許容される緩衝液、例えばリン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液、またはブドウ糖溶液の入った第二容器を含む場合がある。製品はさらに、商業及び使用者の観点から望ましい他の材料を含む場合があり、そのような材

料として、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用説明の書かれたパッケージ同封物が挙げられる。

【０１０９】

さらに説明しなくとも、当業者なら、上記の説明に基づいて、本開示を最大限に利用することができると思われる。したがって、以下の具体的な実施形態は、例示にすぎず、なんであれ如何なる方法でも本開示のそれ以外の部分に対する限定ではないと見なされるはずである。本明細書中引用される文献は全て、本明細書中引用される目的または対象物について参照として援用される。

【実施例】

【０１１０】

実施例１．ＩＬ２３Ａ及びＴＮＦ－アルファを標的とする例示化合物の構築。

以下の表２Ａに、以下の実施例で使用した、ＩＬ２３Ａ及びＴＮＦ－アルファの両方と結合する例示化合物を提示する。これらの化合物は、当該分野で既知の組換え方法により製造した（例えば、ＰＣＴ公報の、ＷＯ２００６／１１３６６５、ＷＯ２００８／１５７３７９、及びＷＯ２０１０／０８０５３８を参照、これらは全て、本明細書中参照として援用される）。手短に述べると、各化合物の第一ポリペプチド及び第二ポリペプチドをコードするプラスミドを、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　ＭＡＸ試薬（ＣＨＯ）を使用して、一緒にＣＨＯ－Ｓ細胞に形質移入した。細胞を１３～１４日間培養し、細胞が産生した化合物を、タンパク質Ａクロマトグラフィーで精製した。サイズ排除クロマトグラフィーを用いて、化合物をさらに精製した。

【表２Ａ－１】

表２Ａ．例示のＩＬ２３Ａ及びＴＮＦ－アルファ結合化合物

化合物ＩＤ	大鎖のｖＬ	大鎖のｖＨ	小鎖のｖＬ	小鎖のｖＨ	リンカーの種類	アイソタイプ	配列番号（第一／第二）
化合物Ａ	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	１３／１４
化合物Ｂ	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	１５／１６
化合物Ｃ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	１７／１８
化合物Ｄ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	１９／２０
化合物Ｅ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	２１／２２
化合物Ｆ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	２３／２４
化合物Ｇ	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	２５／２６

【表２Ａ－２】

化合物H	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	２７／２８
化合物I	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号６）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号５）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	２９／３０
化合物J	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号５）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号６）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	３１／３２
化合物K	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号６）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号５）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	３３／３４
化合物L	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号５）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号６）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ	３５／３６
化合物M	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	４４／４５
化合物N	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	４６／４７
化合物O	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	４８／４９

【表２Ａ－３】

化合物P	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	５０／５１
化合物Q	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	５２／５３
化合物R	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	５４／５５
化合物S	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	５６／５７
化合物T	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	５８／５９
化合物U	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	６０／６１
化合物V	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	６２／６３
化合物W	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	６４／６５

【表２Ａ－４】

化合物X	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	６６／６７
化合物Y	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	６８／６９
化合物Z	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	７０／７１
化合物AA	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	７２／７３
化合物AB	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	７４／７５
化合物AC	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	７６／７７
化合物AD	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	７８／７９
化合物AE	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号６）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号５）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	８０／８１

【表２Ａ－５】

化合物AF	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	８２／８３
化合物AG	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	８４／８５
化合物AH	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	８６／８７
化合物AI	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	８８／８９
化合物AJ	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	９０／９１
化合物AK	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	９２／９３
化合物AL	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	９４／９５
化合物AM	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	９６／９７

【表２Ａ－６】

化合物AN	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	９８／９９
化合物AO	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１００／１０１
化合物AP	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１０２／１０３
化合物AQ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	１０４／１０５
化合物AR	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	１０６／１０７
化合物AS	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１０８／１０９
化合物AT	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（３）ＶＨ（配列番号5）	ＴＮＦａ（３）ＶＬ（配列番号6）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１１０／１１１
化合物AU	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号4）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号7）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号8）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号3）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	１１２／１１３

【表２Ａ－７】

化合物AV	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	１１４／１１５
化合物AW	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１１６／１１７
化合物AX	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１１８／１１９
化合物AY	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＫＯ	１２０／１２１
化合物AZ	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	１２２／１２３
化合物BA	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１２４／１２５
化合物BB	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１２６／１２７
化合物BC	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＫＯ	１２８／１２９

【表２Ａ－８】

化合物BD	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	１３０／１３１
化合物BE	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１３２／１３３
化合物BF	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＧＳ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１３４／１３５
化合物BG	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＧＳ	ＩｇＧ１ＷＴ	１３６／１３７
化合物BH	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ１ＷＴ	１３８／１３９
化合物BI	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ	１４０／１４１
化合物BJ	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＶＦ	ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ	１４２／１４３

ＴＮＦａ＝ＴＮＦ－アルファ、ＶＬ＝可変ドメイン軽鎖、ＶＨ＝可変ドメイン重鎖、ＧＳ＝ＧＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号９）、ＬＧＧＧＳＧ（配列番号１０）、またはその両方、ＶＦ＝ＦＮＲＧＥＳ（配列番号１１）、ＶＥＰＫＳＳ（配列番号１２）、またはその両方、ＩｇＧ１ＷＴ＝ＩｇＧ１野生型；ＩｇＧ１ＫＯ－ＹＴＥ＝Ｆｃ領域にＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重変異を持ちＬ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ変異も有するＩｇＧ１、ＩｇＧ４Ｐｒｏ－ＹＴＥ＝Ｆｃ領域にＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重変異を持ちＳ２４１Ｐ変異も有するＩｇＧ４、ＩｇＧ１ＫＯ＝Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ変異を有する切断型Ｆｃ領域、ＩｇＧ４Ｐｒｏ＝Ｓ２４１Ｐ変異を有する。第一＝第一ポリペプチド、第二＝第二ポリペプチド。変異の番号付けは、抗体の慣習に従ってＣＨ１から始める通常の抗体に関するＫａｂａｔ式番号付けである。

【０１１１】

比較の目的で、以下の対照抗体もまた使用した。対照は、ＴＮＦａまたはＩＬ２３いずれかを標的とするモノクローナル抗体であった。

【表２Ｂ】

対照化合物	ＶＨ配列	ＶＬ配列
対照抗体１（ＴＮＦａモノクローナル抗体）	ＴＮＦａ（１）ＶＨ（配列番号１）	ＴＮＦａ（１）ＶＬ（配列番号２）
対照抗体２（ＴＮＦａモノクローナル抗体）	ＴＮＦａ（２）ＶＨ（配列番号３）	ＴＮＦａ（２）ＶＬ（配列番号４）
対照抗体３（ＩＬ２３モノクローナル抗体）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＨ（配列番号７）	ＩＬ２３Ａ（１）ＶＬ（配列番号８）

【０１１２】

実施例２．例示化合物の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）親和性

試験化合物をＳＰＲにより分析して、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３Ａに対する親和性を求めた。

【０１１３】

材料及び方法

ＳＰＲ実験は、ＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６装置（Ｂｉｏ　Ｒａｄ）で行った。ＧＬＭチップに、垂直方向及び水平方向両方で、流速３０μｌ／分で０．５％ＳＤＳ、５０ｍＭのＮａＯＨ、及び１００ｍＭのＨＣｌを、６０秒ずつ順次注入して、ＧＬＭチップを予めコンディショニングした。ついで、コンディショニングしたＧＬＭチップを、６つの水平チャンネル中、１：１の比のＥＤＣ（７６．７ｍｇ／ｍｌ）とスルホ－ＮＨＳ（２１．７ｍｇ／ｍｌ）の混合物を注入することにより活性化した。ヤギ抗ヒトＩｇＧ（ＧＡＨＡ）Ｆｃガンマ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を、１０ｍＭ、ｐＨ５．０の酢酸ナトリウム緩衝液中３０μｇ／ｍｌの濃度で、６つの水平チャンネル中の活性化ＧＬＭチップ上の８，０００の共鳴単位に、固定した。最後にチップを、６つの水平チャンネル中、１Ｍのエタノールアミン ＨＣｌで不活化した。準備したＧＡＨＡチップを垂直方向に回転させて、５つの垂直チャンネルにわたって試験化合物を捕捉し、残りの１つのチャンネルはカラム参照として使用した。次いで、捕捉させたチップを再度水平方向に回転させて結合させた。連結したヒトＩＬ－２３（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ）を、以下の実行緩衝液（ＢｉｏＲａｄ）：リン酸緩衝食塩水（ｐＨ７．４）、０．００５％Ｔｗｅｅｎ２０中、５種の濃度、１０．０ｎＭ、５．００ｎＭ、２．５０ｎＭ、１．２５ｎＭ、及び０．６２５ｎＭで、流速４０μｌ／分で１０分間、化合物表面にわたって水平に、注入した。２時間放置して解離させた。１０分の会合及び２時間の解離の後、０．８５％リン酸（Ｂｉｏ　Ｒａｄ）を、垂直方向及び水平方向両方で流速１００μｌ／分でショートパルス（１８秒）にて注入することにより、ＧＡＨＡ表面を再生成させた。再生成したＧＡＨＡは、別の結合サイクルにすぐに使えた。化合物とヒトＴＮＦ－アルファまたはカニクイザルＴＮＦ－アルファとの結合も同様にして行った。

【０１１４】

結果

表３の結果は、試験した化合物が両方とも、ピコモル濃度範囲の解離定数（ＫＤ）でＴＮＦ－アルファ及びＩＬ２３と結合できたことを示す。

【表３】

化合物ＩＤ	ヒトＴＮＦ－アルファに対するＫＤ（ｐＭ）	カニクイザルＴＮＦ－アルファに対するＫＤ（ｐＭ）	ヒトＩＬ２３に対するＫＤ（ｐＭ）
化合物Ａ	２．１４	７．７１	４．２８±２．０３
化合物Ｅ	４．１１±０．６８	３７．１±１６．２	７．００±６．９２

【０１１５】

実施例３．膜結合型ＴＮＦ－アルファとの結合のフローサイトメトリー評価

試験化合物を、膜結合型ＴＮＦ－アルファを発現するように形質移入された細胞株と用量依存性で結合する能力について査定した。

【０１１６】

材料及び方法

全ての試薬を、フローサイトメトリー染色緩衝液（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）で調製した。膜発現型ＴＮＦ－アルファを形質移入された細胞株（ジャーカット及びＣＨＯ）及び親細胞株を、組織培養容器から収穫し、洗い、計数し、フローサイトメトリー染色緩衝液に１×１０＾６細胞／ｍｌで再懸濁させた。９６ウェルマイクロタイタープレートに細胞懸濁液１００マイクロリットルを加え、氷上に置いた。試験化合物の滴定液を調製し、５０ｕＬを細胞に加えた。氷上で６０分間インキュベートした後、細胞＋試験化合物を洗い、二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ）５０ｕＬを加えた。試料を、暗中、４℃で６０分間インキュベートし、続いて洗った。最後の洗浄後、細胞を固定液（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）６０ｕＬに再懸濁させた。各試料についてフローサイトメーターで蛍光中央値を求め、試験試料の濃度に対してプロットした。ＥｘｃｅｌアドインであるｘＬｆｉｔ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ　Ｂｕｓｉｎｅｓｓ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックを用いて、EC_{50}値を計算した。以下に示すEC_{50}値は、各試験試料について複数の実験にまたがって計算された幾何平均であり、それらを表４に示す。

【０１１７】

結果

以下の表４に示す結果は、試験した化合物が、用量依存様式で、膜結合型ＴＮＦ－アルファと結合したことを実証する。

【表４】

表４．膜結合型ＴＮＦ－アルファのＥＣ５０値。

化合物ＩＤ	ｍＴＮＦ－ジャーカット細胞結合のEC_{50}ｐＭ（幾何平均）	ｍＴＮＦ－ＣＨＯ細胞結合のEC_{50}ｐＭ（幾何平均）
化合物Ｍ	６５０	９５０
化合物Ａ	９１０	８９０
化合物Ｏ	２７０	７７０
化合物Ｅ	２００	４５０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	３１０	４００
対照抗体２（ＴＮＦａ）	２３０	３１０

【０１１８】

実施例４．Ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの９２９細胞障害性アッセイ

化合物を、ＴＮＦ－アルファが誘導する細胞障害性を阻害する能力について、試験した。

【０１１９】

方法及び材料

このプロトコルでは、ＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ（商標）０細胞生存度試薬を用いて、組換えヒトＴＮＦ－アルファの細胞障害性を求めた。ＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ細胞生存度プロトコルに関するより詳細なプロトコルは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎのウェブサイト（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ．ｃｏｍ）からダウンロードすることができる。Ｌ９２９細胞を増殖させて、収穫した。９６ウェルプレートの各ウェルに１．５×１０^{4}個の細胞を移し、３７℃で一晩インキュベートした。化合物の系列希釈液を、１０μｇ／ｍｌのアクチノマイシンＤ及び１０００ｐｇ／ｍｌのｒｈＴＮＦ－アルファを含有する完全アッセイ培地で５ｎＭから開始して調製した。陽性対照は、２０ｎｇ／ｍｌのｒｈＴＮＦ－アルファ及び１μｇ／ｍｌのアクチノマイシンＤを含有していた。陰性対照は、ＴＮＦ－アルファを含有していなかった。対応するウェルに系列希釈液１０μＬを加え、５％ＣＯ２中、３７℃で一晩インキュベートした。ウェルにＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ（商標）試薬を加え、プレートを、５％ＣＯ２中、３７℃で２時間インキュベートした。Ｖｉｃｔｏｒ（商標）×２プレートリーダー（励起：５６０ｎｍ、発光：５９０ｎｍ）を使用して各ウェルの相対蛍光単位を測定した。蛍光単位（Ｙ軸）対試験化合物濃度（Ｘ軸）をプロットし、Ｇｒａｐｈｐａｄソフトウェアを用いて試験化合物のＩＣ$_{50}$値及びＩＣ$_{90}$値を計算した。

【０１２０】

結果

表５の結果は、試験した化合物が、用量依存様式で、ＴＮＦ－アルファが誘導する細胞障害性を阻害できたことを示す。

【表５】

化合物ＩＤ	IC_{50} IC_{90}	Ｌ９２９ＴＮＦ細胞障害のｐＭ幾何平均
化合物Ｍ	IC_{50}	１９
化合物Ｍ	IC_{90}	５５
化合物Ａ	IC_{50}	２０
化合物Ａ	IC_{90}	６７
化合物Ｎ	IC_{50}	３４
化合物Ｎ	IC_{90}	
化合物Ｄ	IC_{50}	
化合物Ｄ	IC_{90}	
化合物Ｏ	IC_{50}	４．２
化合物Ｏ	IC_{90}	１６
化合物Ｅ	IC_{50}	４．１
化合物Ｅ	IC_{90}	１７
化合物Ｐ	IC_{50}	３．４
化合物Ｐ	IC_{90}	１４
化合物Ｆ	IC_{50}	２．５
化合物Ｆ	IC_{90}	１０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	IC_{50}	６２
対照抗体１（ＴＮＦａ）	IC_{90}	２３０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	IC_{50}	２０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	IC_{90}	９５

【０１２１】

実施例５．ＨｅＬａ細胞でのＴＮＦ－アルファ依存性ＩＬ－８放出の阻害。

抗ＴＮＦ試験試料を、ヒト細胞株、ＨｅＬａからのＩＬ８のＴＮＦ依存性放出を阻害する能力について査定した。試料を、高濃度及び低濃度の組換えヒトＴＮＦ－アルファ及び単独（高）濃度の組換えカニクイザルＴＮＦ－アルファに対して試験した。

【０１２２】

材料及び方法

手短に述べると、ＨｅＬａ細胞（ＡＴＣＣ）を収穫し、洗い、計数し、（ｖ／ｖ）１０％ウシ胎児血清に１％ペニシリン＆ストレプトマイシン（ＣＭ）を加えた標準完全培地中４×１０＾５細胞／ｍｌで再懸濁させた。９６ウェルマイクロタイタープレートにＨｅＬａ細胞懸濁液１００マイクロリットルを加えた。組換えヒトＴＮＦ－アルファ（Ｒ＆ＤＳｙｓｔｅｍｓ）を２種類の濃度（１４７ｎＭまたは４．４ｎＭ）で、ならびに生成させた組換えカニクイザルＴＮＦ－アルファ（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）（１４７ｎＭ）を、ＣＭ単独でまたは試験試料の滴定液とともに、３７℃で３０分間プレインキュベートした。試験試料＋ＴＮＦ－アルファのプレインキュベーション後、細胞に混合物（複数可）１００ｕｌを加え、試験プレートを５％CO_2加湿空気中３７℃で２０時間インキュベートした。対照試料には、ＣＭ（無刺激の対照）またはＣＭに希釈した組換えＴＮＦ－アルファ（刺激した対照）を加えた。インキュベーション後、上清を、ＥＬＩＳＡキット（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）で、取扱説明書に従ってＩＬ８についてアッセイした。各試料について内挿ＩＬ８ｐｇ／ｍｌ値を求め、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）に変換した。ＰＯＣを試験試料の濃度に対してプロットし、ＥｘｃｅｌアドインであるＸＬｆｉｔ（Ａｃｔｉ

ｖｉｔｙ Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックモデルを用いて、IC_{50}値及びIC_{90}値を計算した。試験化合物を、上記のとおりIC_{50}／IC_{90}に関して分析し、各試験試料について複数の実験にまたがって幾何平均を計算した。これを表６に示す。

【０１２３】

結果

表６の結果は、試験した化合物のIC_{50}幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値が、対照抗体１及び対照抗体２ののIC$_{50}$幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値と同様であったことを示す。データは、試験化合物が、ヒト（２種の濃度で試験）またはカニクイザル（ｃｙｎｏ）組換えＴＮＦ－アルファいずれかを用いてＴＮＦ－アルファにより誘導したＩＬ－８分泌を用量依存式に阻害したことを実証する。

【表６】

化合物ＩＤ	IC_{50} IC_{90}	ＨｅＬａ ＩＬ８ Ｌｏ－Ｈｕ－ＴＮＦのｐＭ幾何平均	ＨｅＬａ ＩＬ８ Ｈｉ－Ｈｕ－ＴＮＦのｐＭ幾何平均	ＨｅＬａ ＩＬ８ Ｃｙｎｏ－ＴＮＦのｐＭ幾何平均
化合物Ｍ	IC_{50}	７．９	２６０	１５０
化合物Ｍ	IC_{90}	４８	４２０	２７０
化合物Ａ	IC_{50}	８	２８０	１２０
化合物Ａ	IC_{90}	４１	４６０	２６０
化合物Ｎ	IC_{50}	９．２	３５０	１７０
化合物Ｎ	IC_{90}	５４	５７０	３３０
化合物Ｄ	IC_{50}	１１	３８０	１９０
化合物Ｄ	IC_{90}	６３	５９０	３９０
化合物Ｏ	IC_{50}	９．９	４３０	３００
化合物Ｏ	IC_{90}	４３	７６０	９７０
化合物Ｅ	IC_{50}	９．２	３２０	１８０
化合物Ｅ	IC_{90}	３５	５３０	６００
化合物Ｐ	IC_{50}	９．２	４１０	２１０
化合物Ｐ	IC_{90}	３６	８１０	８１０
化合物Ｆ	IC_{50}	７．９	３５０	１９０
化合物Ｆ	IC_{90}	３９	６６０	７４０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	IC_{50}	３４	３３０	１７０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	IC_{90}	１４０	４９０	３３０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	IC_{50}	１１	２９０	２８０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	IC_{90}	５５	５２０	１２００

【０１２４】
実施例６．全血におけるＴＮＦ－アルファ依存性ＩＬ８の阻害
ＴＮＦは、ヒト細胞からのＩＬ８放出の強力なインデューサーである。化合物を、全血試料におけるＴＮＦ－アルファ誘導型ＩＬ－８放出を阻害する能力について試験した。
【０１２５】
方法及び材料
手短に述べると、９６ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルにヘパリン化ヒト全血１２０ｕＬを加えた。標準Ｔ細胞培地（ＴＣＭ）でアッセイ試薬を調製した。試験試料の滴定液を１０倍濃度で調製し、１０倍濃度のヒト組換えＴＮＦ（１００ｎｇ／ｍｌ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）とともに３７℃で１時間プレインキュベートした。このプレインキュベーション後、全血に、サイトカイン／試験化合物混合物３０ｕｌを、適切な対照を含むＴＣＭ３０ｕＬとともに加え、５％CO_2加湿空気中、３７℃で４８時間インキュベートした。対照試料には、ＴＣＭ（無刺激の対照）またはＴＣＭに希釈した組換えヒトＴＮＦ－アルファ（刺激した対照）を加えた。インキュベーション後、上清を、ＥＬＩＳＡキット（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）で、取扱説明書に従ってＩＬ８についてアッセイした。各試料について内挿ＩＬ８ｐｇ／ｍｌ値を求め、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）に変換した。ＰＯＣを試験試料の濃度に対してプロットし、ＥｘｃｅｌアドインであるｘＬｆｉｔ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ　Ｂｕｓｉｎｅｓｓ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックモデルを用いて、IC_{50}値及びIC_{90}値を計算した。
【０１２６】
試験化合物を、上記のとおりIC_{50}／IC_{90}に関して分析し、各試験試料について複数の実験にまたがって幾何平均を計算した。これを表７に示す。
【０１２７】
結果
表７の結果は、試験した化合物のIC_{50}幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値が、対照抗体１及び対照抗体２のIC_{50}幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値と同様であったことを示す。データは、試験化合物が、ヒト全血においてＴＮＦ－アルファにより誘導されるＩＬ－８分泌を用量依存式に阻害したことを実証する。

【表７】

化合物ＩＤ	ＩＣ$_{50}$ＩＣ$_{90}$	ＴＮＦ－ＩＬ８全血のｐＭ幾何平均
化合物Ｍ	ＩＣ$_{50}$	３８０
化合物Ｍ	ＩＣ$_{90}$	７９０
化合物Ａ	ＩＣ$_{50}$	３６０
化合物Ａ	ＩＣ$_{90}$	４９０
化合物Ｎ	ＩＣ$_{50}$	２７０
化合物Ｎ	ＩＣ$_{90}$	５２０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{50}$	５６０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{90}$	１１００
化合物Ｏ	ＩＣ$_{50}$	３２０
化合物Ｏ	ＩＣ$_{90}$	４７０
化合物Ｅ	ＩＣ$_{50}$	３４０
化合物Ｅ	ＩＣ$_{90}$	６１０
化合物Ｐ	ＩＣ$_{50}$	２９０
化合物Ｐ	ＩＣ$_{90}$	４２０
化合物Ｆ	ＩＣ$_{50}$	３１０
化合物Ｆ	ＩＣ$_{90}$	４５０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{50}$	３２０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{90}$	４９０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{50}$	３３０
対照抗体２（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{90}$	６００

【０１２８】

実施例７．ＮＦ－カッパＢ及びＳＴＡＴ３リン酸化アッセイ

ＩＬ２３がそのヘテロ二量体受容体複合体（ＩＬ１２Ｒβ１－ＩＬ２３Ｒ）と結合すると、下流で、シグナル伝達性転写因子３（ＳＴＡＴ３）のリン酸化がもたらされる。ＴＮＦがその受容体（ＴＮＦＲ１／ＴＮＦＲ２）と結合すると、下流で、Ｂ細胞中のカッパ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核内因子（ＮＦ－κＢ）のリン酸化がもたらされる。化合物を、ジャーカット細胞でのＮＦ－κＢのＴＮＦ依存性リン酸化、及びＤＢ細胞でのＳＴＡＴ３のＩＬ２３依存性リン酸化を阻害する能力について査定した。

【０１２９】

方法及び材料：

手短に述べると、増殖の対数期にあるジャーカット細胞（ＡＴＣＣ）及びＤＢ細胞（ＡＴＣＣ）の培養物を収穫し、洗い、計数し、標準完全培地（ＣＭ；ＲＰＭＩ１６４０に（ｖ／ｖ）１０％ＦＣＳ及び１×ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を加えたもの）に２×１０＾７細胞／ｍＬで再懸濁させた。試験試料の滴定液を４倍濃度で調製し、４倍のヒト組換えＩＬ２３（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）と組換えヒトＴＮＦ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）の混合物とともに、３７℃で１時間プレインキュベートした。試験試薬＋サイトカイン混合物のプレインキュベーション後、細胞１００μＬの入ったウェルに２つ組で混合物１００μＬを加えた。対照は以下のとおり設定した：１００μＬの希釈したＴＮＦ／ＩＬ２３＋１００μＬの組み合わせた細胞（刺激した対照）、または１００μＬのＣＭ＋１００μＬの組み合わせた細胞（無刺激の対照）。アッセイプレートを、５％CO_2加湿空気中、３７℃で、正確に１０分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞溶解液を調製し、ｐ－ＮＦ－κＢ及びｐ－ＳＴＡＴ３を取扱説明書（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄ

ｉｓｃｏｖｅｒｙ）に従って査定し、各試料についてｐ－ＮＦ－κＢ及びｐ－ＳＴＡＴ－３の生の値を得て、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）に変換した。ＰＯＣを、試験作用剤の濃度（Ｘ軸）に対してプロットした（Ｙ軸）。ＥｘｃｅｌアドインであるＸＬｆｉｔ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックモデルを用いて、IC_{50}値及びIC_{90}値を計算した。

【０１３０】

試験化合物を、上記のとおりIC_{50}／IC_{90}に関して分析し、各試験試料について複数の実験にまたがって幾何平均を計算した。これを表１０に示す。注：このアッセイは、二重分子が両方の下流のシグナル伝達事象を中和できることの確実性を与えるものである。アッセイを行う時点は、ｐ－ＮＦ－κＢシグナルについてのみ最適であり、したがって、計算されたIC_{50}／IC_{90}は、定量的様式で全体の効力を反映するものではない。

【０１３１】

結果

表８の結果は、試験化合物が、ＴＮＦ－アルファ誘導型ＮＦ－ｋＢリン酸化ならびにＤＢ細胞でのＳＴＡＴ３のＩＬ２３誘導型リン酸化の両方を阻害できたことを示す。

【表８】

化合物ＩＤ	ＩＣ$_{50}$ ＩＣ$_{90}$	二重ホスホジャーカット－ｐＮｆ－ＫｂのｐＭ幾何平均*	二重ホスホＤＢ－ｐＳＴＡＴ３のｐＭ幾何平均*
化合物Ｍ	ＩＣ$_{50}$	２９０	１９０
化合物Ｍ	ＩＣ$_{90}$	６８０	５８０
化合物Ａ	ＩＣ$_{50}$	３００	２００
化合物Ａ	ＩＣ$_{90}$	４８０	５００
化合物Ｎ	ＩＣ$_{50}$	３００	２１０
化合物Ｎ	ＩＣ$_{90}$	６２０	７６０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{50}$	２７０	１７０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{90}$	８１０	５６０
化合物Ｏ	ＩＣ$_{50}$	２１０	２１０
化合物Ｏ	ＩＣ$_{90}$	７４０	５８０
化合物Ｅ	ＩＣ$_{50}$	２６０	２３０
化合物Ｅ	ＩＣ$_{90}$	３４０	７７０
化合物Ｐ	ＩＣ$_{50}$	２９０	３４０
化合物Ｐ	ＩＣ$_{90}$	３４０	６３０
化合物Ｆ	ＩＣ$_{50}$	２８０	３６０
化合物Ｆ	ＩＣ$_{90}$	７６０	９８０
対照抗体１（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{50}$	３６０	ＮＡ
対照抗体１（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{90}$	６６０	ＮＡ
対照抗体２（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{50}$	２６０	ＮＡ
対照抗体２（ＴＮＦａ）	ＩＣ$_{90}$	４２０	ＮＡ
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	ＩＣ$_{50}$	ＮＡ	８９
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	ＩＣ$_{90}$	ＮＡ	２３０

*結果は半定量的であり、ＴＮＦ読み出しに対してより最適化されている。ＮＡ；活性なし

【０１３２】

実施例８．ＤＢ細胞でのＩＬ２３誘導型ＳＴＡＴ３リン酸化の阻害

ＩＬ２３がそのヘテロ二量体受容体複合体（ＩＬ１２Ｒβ１－ＩＬ２３Ｒ）と結合すると、下流で、シグナル伝達性転写因子３（ＳＴＡＴ３）のリン酸化がもたらされる。抗ＩＬ２３試験試料を、ヒトＤＢ細胞株でのＩＬ２３依存性リン酸化を阻害する能力について査定した。

【０１３３】

材料及び方法：

手短に述べると、９６ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに、増殖の対数期にあるヒトＤＢ細胞株（ＡＴＣＣ）１００μＬを、１×１０＾７細胞／ｍｌの濃度で加えた。アッセイ試薬を、完全培地（ＣＭ；ＲＰＭＩ１６４０に（ｖ／ｖ）１０％ウシ胎仔血清

及び１×ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を加えたもの）で調製した。試験試料の滴定液を４倍濃度で調製し、４倍のヒト組換えＩＬ２３（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）とともに、３７℃で１時間プレインキュベートした。このプレインキュベーション後、ＤＢ細胞１００μＬにサイトカイン／試験試料混合物１００μＬを加え、５％CO_2加湿空気中、３７℃で、３０分間インキュベートした。対照試料には、ＣＭ（無刺激の対照）またはＣＭに希釈した組換えヒトＩＬ２３（刺激した対照）を加えた。インキュベーション後、細胞溶解液を調製し、ｐＳＴＡＴ３を取扱説明書（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）に従って査定した。各試料について生のｐＳＴＡＴ３の値を求めて、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）に変換した。ＰＯＣを、試験試料の濃度に対してプロットし、ＥｘｃｅｌアドインであるＸＬｆｉｔ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックモデルを用いて、IC_{50}値及びIC_{90}値を計算した。試験化合物を、上記のとおりIC_{50}／IC_{90}に関して分析し、各試験試料について複数の実験にまたがって幾何平均を計算した。これを表９に示す。

【０１３４】

結果

表９の結果は、試験した化合物のIC_{50}幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値が、抗ＩＬ２３Ａｐ１９対照抗体のIC_{50}幾何平均値及びIC_{90}幾何平均値と同様であったことを示す。データは、試験化合物が、ＤＢ細胞でのＳＴＡＴ３のＩＬ２３誘導型リン酸化を、用量依存式に阻害したことを実証する。

【表９】

化合物ＩＤ	IC_{50} IC_{90}	ｈＩＬ２３ ｐＳＴＡＴ３ ＤＢアッセイのｐＭ幾何平均
化合物Ｍ	IC_{50}	１９０
化合物Ｍ	IC_{90}	５３０
化合物Ａ	IC_{50}	２１０
化合物Ａ	IC_{90}	４２０
化合物Ｎ	IC_{50}	２４０
化合物Ｎ	IC_{90}	５１０
化合物Ｄ	IC_{50}	２８０
化合物Ｄ	IC_{90}	５６０
化合物Ｏ	IC_{50}	３００
化合物Ｏ	IC_{90}	７２０
化合物Ｅ	IC_{50}	３００
化合物Ｅ	IC_{90}	７００
化合物Ｐ	IC_{50}	３００
化合物Ｐ	IC_{90}	６２０
化合物Ｆ	IC_{50}	２６０
化合物Ｆ	IC_{90}	６００
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	IC_{50}	１６０
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	IC_{90}	３１０

【０１３５】

実施例９．ヒトＩＬ－２３依存性マウス脾細胞アッセイ（ＭＳＡ）

マウス脾細胞を利用したアッセイを用いて、抗ヒトＩＬ２３試験試料を、マウス脾細胞培養物でヒト組換えＩＬ２３及び組換えカニクイザルＩＬ２３によるマウスＩＬ１７の誘導を阻害する能力について査定した。

【０１３６】

材料及び方法：

手短に述べると、マウス脾臓（１３週齢未満のメスＣ５７ＢＬ／６；ＪＡＸ）由来の単核球を単離し、洗い、計数し、標準Ｔ細胞培地（ＴＣＭ）に４×１０＾６細胞／ｍｌで再懸濁させた。９６ウェルマイクロタイタープレートに、ｍＩＬ２／脾細胞懸濁液１００マイクロリットルを加えた。組換えヒトＩＬ２３（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）または組換えカニクイザルＩＬ２３（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）を、ＴＣＭに希釈して、ＴＣＭのみとともにまたは試験試料の滴定液とともに、３７℃で２時間プレインキュベートした。試験試料＋ＩＬ２３のプレインキュベーション後、細胞に混合物１００ｕｌを加え、試験プレートを５％CO_2加湿空気中、３７℃で、４８時間インキュベートした。対照試料には、ＴＣＭ（無刺激の対照）またはＴＣＭに希釈した組換えヒトＩＬ２３（刺激した対照）を加えた。インキュベーション後、Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）マウスＩＬ－１７免疫アッセイを使用して取扱説明書（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）に従って、上清でマウスＩＬ１７レベルを査定した。各試料について内挿ｍＩＬ１７ｐｇ／ｍｌ値を求め、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）に変換した。ＰＯＣを試験試料の濃度に対してプロットし、ＥｘｃｅｌアドインであるＸＬｆｉｔ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｂａｓｅソフトウェア、ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｌｔｄ．）により可能になった４パラメーターロジスティックモデルを用いて、IC_{50}値及びIC_{90}値を計算した。抗ＩＬ２３試験試料を、上記のとおりIC_{50}／IC_{90}に関して分析し、各試験試料について複数の実験にまたがって幾何平均を計算した。これを表１０に示す。

【０１３７】

結果

表１０の結果は、試験した化合物が、ヒトＩＬ２３誘導型及びカニクイザルＩＬ２３誘導型両方のマウス脾細胞でのＩＬ１７放出を阻害できたことを示す。

【表１０】

化合物ＩＤ	ＩＣ$_{50}$ＩＣ$_{90}$	ｈｕＩＬ２３　ＭＳＡのｐＭ幾何平均	ＣｙｎｏＩＬ２３　ＭＳＡのｐＭ幾何平均
化合物Ｍ	ＩＣ$_{50}$	１４０	１２０
化合物Ｍ	ＩＣ$_{90}$	１６００	８９０
化合物Ａ	ＩＣ$_{50}$	１８０	１２０
化合物Ａ	ＩＣ$_{90}$	１７００	７３０
化合物Ｎ	ＩＣ$_{50}$	２３０	１４０
化合物Ｎ	ＩＣ$_{90}$	２０００	９４０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{50}$	１９０	１６０
化合物Ｄ	ＩＣ$_{90}$	２２００	１１００
化合物Ｏ	ＩＣ$_{50}$	２１０	１２０
化合物Ｏ	ＩＣ$_{90}$	２２００	８００
化合物Ｅ	ＩＣ$_{50}$	２００	７７
化合物Ｅ	ＩＣ$_{90}$	１７００	１２００
化合物Ｐ	ＩＣ$_{50}$	２００	９７
化合物Ｐ	ＩＣ$_{90}$	１４００	１５００
化合物Ｆ	ＩＣ$_{50}$	１７０	６９
化合物Ｆ	ＩＣ$_{90}$	２３００	１５００
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	ＩＣ$_{50}$	５３	１７
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	ＩＣ$_{90}$	３５０	２４０

【０１３８】

実施例１０．ＳＴＡＴ３のＩＬ２３誘導型リン酸化の阻害

ＩＬ２３がそのヘテロ二量体受容体複合体（ＩＬ１２Ｒβ１－ＩＬ２３Ｒ）と結合すると、下流で、シグナル伝達性転写因子３（ＳＴＡＴ３）のリン酸化がもたらされる。化合物を、ＤＢ安定形質移入細胞でのＩＬ２３誘導型ＳＴＡＴ３活性化を阻害する能力について査定した。

【０１３９】

材料及び方法

細胞を、最終濃度１５ｎｇ／ｍｌのＩＬ２３タンパク質で刺激した。この用量は、先行実験に従ってＥＣ６０であるが、試験化合物での阻害を可能にするものと推定された。細胞を播種し、化合物を投与し、ＩＬ－２３を加え（この順序で行った）、一晩インキュベートした。化合物が細胞刺激を阻害した場合には、ＳＴＡＴ３は下方制御されて、ルシフェラーゼ活性の低下を導く。

【０１４０】

結果

表１１の結果は、試験した化合物がＳＴＡＴ３のＩＬ２３誘導型リン酸化を阻害することができたことを示す。

【表１１】

化合物ＩＤ	IC_{50} IC_{90}	ＩＬ２３Ａ ｐＳＴＡＴ３（ＭＧ）のｐＭ
化合物Ｍ	IC_{50}	１２０
化合物Ｍ	IC_{90}	３００
化合物Ａ	IC_{50}	１３０
化合物Ａ	IC_{90}	１１００
化合物Ｏ	IC_{50}	１６０
化合物Ｏ	IC_{90}	６５０
化合物Ｅ	IC_{50}	１４０
化合物Ｅ	IC_{90}	８３０
化合物Ｐ	IC_{50}	６９
化合物Ｐ	IC_{90}	４８０
化合物Ｆ	IC_{50}	９０
化合物Ｆ	IC_{90}	６５０
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	IC_{50}	３５
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	IC_{90}	１４０

【０１４１】

実施例１１．さらなるＩＬ２３－Ａ Ｓｔａｔ３アッセイ

実施例８と同様にしてさらなる実験を行い、ＳＴＡＴ３のＩＬ２３誘導型活性化の阻害について試験した。

【０１４２】

方法及び材料

ＤＢ－ＳＴＡＴ３Ｌｕｃ１０ Ｃｌｏｎｅ １０懸濁細胞を、ＲＰＭＩ１６４０＋１０％ＦＢＳで増殖させた。９６ウェルプレートに１ウェルあたり２０，０００個の細胞を８０ｕｌ／ウェルの細胞懸濁液で加えた。試験化合物を系列希釈したうちの１種を１０ｕｌで各ウェルに加えた。各ウェルに１５ｎｇ／ｍＬの組換えヒトＩＬ－２３を加え、比較のため、いくつかのウェルには試験化合物のみを入れてＩＬ－２３を入れなかった。プレートを３７℃／５％ＣＯ２で一晩インキュベートした。Ｓｔｅａｄｙ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ及びＯｎｅ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａを用いてルシフェラーゼ活性をアッセイし、結果をＥｎｖｉｓｉｏｎリーダーで読んだ。

【０１４３】

結果

試験した化合物のIC_{50}及びIC_{90}を、表１２に及び表１３に示す。これらの表は、化合物が、用量依存様式で、ＩＬ－２３依存性ＳＴＡＴ３活性化を阻害したことを示す。

【表１２】

化合物ＩＤ	IC_{50}（ｐＭ）	IC_{90}（ｐＭ）
化合物Ｎ	２３５．２	８７３．７
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	９６．５	１９２．６
化合物Ｄ	１８５．６	８７１．６
化合物Ｅ	２１１．９	９６５．１
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	１０４．３	１９８．８
化合物Ｇ	２２０．２	１１５１．０
化合物Ｃ	１６２．７	６２０．４
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）	８０．３	１８１．３

【表１３】

	第一試験		第二試験		幾何平均	
化合物ＩＤ	IC_{50}（ｐＭ）	IC_{90}（ｐＭ）	IC_{50}（ｐＭ）	IC_{90}（ｐＭ）	ＩＣ５０（ｐＭ）	ＩＣ９０（ｐＭ）
対照抗体３（ＩＬ２３Ａ）			９６．５	１９２．６	９３．１	１９０．８
			１０４．３	１９８．８		
			８０．３	１８１．３		
化合物Ｎ	１７８．６	８５６．４	２３５．２	８７３．７	２０５．０	８６５．０
化合物Ｄ	１７８．１	６５７．２	１８５．６	８７１．６	１８１．８	７５６．８
化合物Ｅ	１７０．２	７６４．９	２１１．９	９６５．１	１８９．９	８５９．２
化合物Ｇ	１８７．１	６００．５	２２０．２	１１５１．０	２０３．０	８３１．４
化合物Ｃ	１３４．９	３５２．６	１６２．７	６２０．４	１４８．１	４６７．７

【０１４４】

実施例１２．ヒト組換えＩＬ２３により誘導されるマウスＩＬ１７Ａ及びＩＬ２２放出の阻害

試験化合物を、Ｃ５７／Ｂ１６マウス中でヒトＩＬ２３誘導型サイトカイン放出を阻害する能力について査定した。ＩＬ１７Ａ及びＩＬ２２の分泌を、ＩＬ２３の皮内注射後に測定した。

【０１４５】

材料及び方法

手短に述べると、メスのＣ５７ＢＬ／６マウス（７～１０週齢、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を、無作為に８匹／群の８群に分け、マウスに、クエン酸緩衝液（２０ｍＭのクエン酸Ｎａ、１１５ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ６．０）または試験化合物いずれかを、それぞれ、１．３、０．４、及び０．１３ｍｇ／ｋｇ対１、３、及び０．１ｍｇ／ｋｇの等モル濃度用量で、１００μＬ腹腔内注射した。

【０１４６】

試験化合物投与の１時間後、マウスをイソフルラン（Ｂｕｔｌｅｒ　Ｓｃｈｅｉｎ）で麻酔し、両耳に、０．１％ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ）対照、または生理食塩水（Ｉｎｖｉｔｏｒｏｇｅｎ）に希釈した１５μｇ／ｍｌ（０．３μｇ）のｒｈＩＬ２３（その場で生成）いずれかを２０μｌ皮内注射した。皮内曝露を２日間連続して毎日繰り返した。２回目の曝露から２４時間後、マウスを頚椎脱臼により屠殺して、各耳を取り出した。ＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ　Ｆａｓｔ－Ｐｒｅｐ　２４ホモジナイザーを使用して、耳の組織をホモジナイゼーション緩衝液（ＨＢＳＳ（Ｇｉｂｃｏ）；０．４％のＴｒｉｔｏｎＸ－１００（Ｓｉｇｍａ）；１×ＳｉｇｍａＦａｓｔプロテアーゼ阻害剤（Ｓｉｇｍａ））１ｍＬにホモジナイズした。ホモジナイズした試料を、４℃で１０分間遠心して上清を収集する。Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）マウスＩＬ－１７及びマウスＩＬ－２２免疫アッセイを使用し取扱説明書（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）に従って、上清を、マウスＩＬ１７Ａ及びＩＬ２２の存在についてアッセイした。各試料について、内挿サイトカインｐｇ／ｍｌ値を求めた。各処置群について平均ｐｇ／ｍｌレベルを求め、一元配置分散分析、続いてダネット多重比較検定を用いて計算することにより、対照に対する有意差を比較した。結果を図４に示す。

【０１４７】

結果

図４の結果は、単回腹腔内用量の試験化合物を用いた処置が、組換えヒトＩＬ２３を２日間連続で毎日皮内注射することにより誘導した皮膚でのマウスＩＬ１７及びＩＬ２２放出を有意に阻害できたことを示す。

【０１４８】

実施例１３．Ｃ５７／Ｂ１６マウスにおける外因性ヒトＴＮＦ－アルファ依存性サイトカイン放出の阻害

試験化合物を、外来のヒトＴＮＦと接触させた後の、Ｃ５７／Ｂ１６マウス中でのヒトＴＮＦ誘導型サイトカイン放出を阻害する能力について査定した。ヒトＴＮＦの腹腔内投与に続いて血清ＫＣ及びＩＬ－６分泌を測定する。

【０１４９】

材料及び方法

手短に述べると、メスのＣ５７ＢＬ／６マウス（８～９週齢、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｓ）を、無作為に８匹／群の８群に分け、マウスに、リン酸緩衝食塩水（Ｓｉｇｍａ）または試験化合物いずれかを、それぞれ、１３．３、４、及び１．３ｍｇ／ｋｇ対１０、３、及び１ｍｇ／ｋｇの等モル濃度用量で、２００μＬ腹腔内注射した。

【０１５０】

試験化合物投与の２時間後、マウスをイソフルラン（Ｂｕｔｌｅｒ　Ｓｃｈｅｉｎ）で麻酔し、０．１％ＢＳＡ対照または生理食塩水（Ｓｉｇｍａ）に希釈した１５μｇ／ｍｌ（０．３μｇ）ｒｈＴＮＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）いずれかを２００μｌ皮内注射した。ＴＮＦ曝露から２時間後、マウスをイソフルランで麻酔し、全血を収集した。次いで、マウスを頚椎脱臼により屠殺した。全血を１２，０００ｒｐｍで１０分間遠心し、血漿を収集した。マウスＫＣ及びＩＬ－６の存在について、Ｍｕｌｔｉｐｌｅｘ（登録商標）マウスＫＣ及びマウスＩＬ－６免疫アッセイを使用し取扱説明書（ＭＳＤ）に従って血漿をアッセイした。各試料について、内挿サイトカインｐｇ／ｍｌ値を求めた。各処置群について平均ｐｇ／ｍｌレベルを求め、一元配置分散分析、続いてダネット多重比較検定を用いて計算することにより、対照に対する有意差を比較した。結果を図Ｘに示す。

【０１５１】

結果

図５の結果は、単回腹腔内用量の試験化合物を用いた処置が、組換えヒトＴＮＦの腹腔内注射によるマウスＫＣ及びＩＬ－６の血漿での放出を有意に阻害できたことを示す。

【０１５２】

実施例１４．カニクイザルにおける化合物の薬物動態

材料及び方法

２組の化合物（化合物Ｍ及び化合物Ａ；ならびに化合物Ｏ及び化合物Ｅ）についての単回静脈内（ＩＶ）用量ＰＫ試験を、生物学的に未処置のオスのカニクイザル（１群あたりＮ＝３）で行った。試験は、動物実験委員会の指針に従って行った。ＩＶ用量を、１０分のＩＶ輸液として１ｍｇ／ｋｇで投与した。血清試料を、投薬前、投薬日の１、４、８時間後、ならびに化合物Ｍ及び化合物Ａについては投薬から１、２、３、４、５、７、１０、１４、２１、２８、３５、及び４２（１００８ｈｒ）日後；ならびに化合物Ｏ及び化合物Ｅについては１４日目までのみで、収集した。投与した分子の血清濃度を、リガンド結合アッセイ（ＥＬＩＳＡ）により測定した。

【０１５３】

較正標準曲線及び品質管理（ＱＣ）試料を、各分析物について１００％血清で調製した。各標準曲線は、７つの非ゼロ点からなり、これらは１０２４０ｎｇ／ｍＬから始まって、３倍で系列希釈された。ブランク試料（分析物を含まないマトリクス）も含まれていた。低範囲、中範囲、及び高範囲で４つのＱＣ試料を、２５６０ｎｇ／ｍＬから開始して、４倍で系列希釈することで調製した。標準曲線及びＱＣ試料は、試料を分析するまで凍結貯蔵しておき、分析の時点でそれらを２０倍に希釈して検査試料を模倣した。標準曲線及びＱＣ試料は、分析を行うごとに２つ組で含まれていた。定量の下限及び上限は、公称濃度の２５パーセント（％）を超えない逆算濃度を再現可能に有するように、標準曲線の最低点及び最高点として定められた。標準曲線点及びＱＣ試料の許容基準は、公称濃度の２５パーセント（％）であった。

【０１５４】

ＮｕｎｃＥＬＩＳＡプレートを、捕捉試薬としてサル吸着ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）１μＬでコーティングし、２～８℃で一晩インキュベートした。洗浄緩衝液（０．０５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ２０含有リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ））及びブロッキング緩衝液（５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）含有ＰＢＳ）でプレートの洗浄及びブロッキングをした後、プレートのウェルに、５％サル血清（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手したサル血清）で１：２０、１：４００、及び１：８０００に希釈した、標準試料、ＱＣ試料、及び未知試料を加え、室温で１時間インキュベートした。プレートのウェルを洗浄緩衝液で洗い、ウェルに、サル吸着ビオチン化ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）を二次試薬として加え、室温で１時間インキュベートした。プレートを３回洗い、プレートに１μｇ／ｍＬのペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジン１００μＬを加えて、室温で１５分間置いておき、続いてさらに３回洗い、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ、ＢｉｏＦＸ）気質１００μＬを加えて室温で３～４分置いた。停止溶液（ＢｉｏＦＸ）１００μＬを加えて反応を停止させ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ＤｅｖｉｃｅｓプレートリーダーとＳｏｆｔｍａｘ　Ｐｒｏソフトウェア、バージョン５．４．１を併用して吸光度を測定した。

【０１５５】

結果

２組の試験化合物（化合物Ｍ及び化合物Ａ；ならびに化合物Ｏ及び化合物Ｅ）についての単回ＩＶ用量ＰＫ試験を、生物学的に未処置のオスのカニクイザル（１群あたりＮ＝３）で行った。試験化合物を、１０分のＩＶ輸液として１ｍｇ／ｋｇで投与した。血清試料を、投薬前、投薬日の１、４、８時間後、ならびに化合物Ｍ及び化合物Ａについては投薬から１、２、３、４、５、７、１０、１４、２１、２８、３５、及び４２（１００８ｈｒ）日後；ならびに化合物Ｏ及び化合物Ｅについては１４日目までのみで、収集した。投与した分子の血清濃度を、リガンド結合アッセイ（ＥＬＩＳＡ）により測定した。

【０１５６】

分子それぞれについての血清濃度（平均及びＳＤ）を表１４にまとめる。

【表１４】

表１４：試験化合物のカニクイザル中血清濃度（平均±ＳＤ、Ｎ＝３）

時間（日数）	化合物Ｍ		化合物Ａ		化合物Ｏ		化合物Ｅ	
	平均（nM）	ＳＤ（nM）	平均（nM）	ＳＤ（nM）	平均（nM）	ＳＤ（nM）	平均（nM）	ＳＤ（nM）
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.042	89.62	26.41	115.60	15.44	96.69	23.15	107.57	10.43
0.167	75.30	17.97	108.03	22.92	92.29	19.75	102.36	4.81
0.333	69.71	9.19	89.15	16.32	65.27	11.53	86.45	10.65
1	54.49	13.94	63.68	6.69	30.10	12.41	52.87	8.85
2	35.17	8.93	49.95	6.04	7.44	3.22	32.51	6.30
3	18.58	6.66	43.51	6.64	4.14	0.70	24.65	6.49
4	13.86	5.61	40.02	8.50	2.76	0.25	19.02	4.84
5	9.55	3.40	43.69	19.63	1.96	0.09	13.98	3.84
7	3.76	1.31	27.84	3.29	1.08	0.21	8.49	3.30
10	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.3797	NA
14	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
21	BQL	BQL	BQL	BQL				
28	BQL	BQL	BQL	BQL				
35	BQL	BQL	BQL	BQL				
42	BQL	BQL	BQL	BQL				

ＢＱＬ：定量限界未満

ＮＣ：未計算、Ｎ＝１

【０１５７】

これらの試験化合物の薬物動態（ＰＫ）パラメーターを、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ６．１ソフトウェア（Ｃｅｒｔａｒａ、ＭＤ、ＵＳＡ）を使用して、ＩＶ輸液用量に対する非コンパートメントアプローチを利用して計算した。動物の特定個体において投薬後いずれかの時点で濃度の急激な低下を示した血清試料及びそれに続く全ての試料をＰＫパラメーター概算から排除した。さらなる分析から、最初の数日後のこの突然の濃度

低下は、サル中でヒト化生物学的分子に対する抗化合物抗体が発生したことによるものであることがわかった。ＰＫ分析には、動物各個体から得られた最初の７日間のデータのみが含まれた。２組の試験化合物について濃度時間プロットを図２及び図３に示す。２組の試験化合物について重要なＰＫパラメーター（平均±ＳＤ）を表１５にまとめる。

【表１５】

表１５：１０分のＩＶ輸液として１ｍｇ／ｋｇで投与した後のカニクイザル中の２組の試験化合物の重要なＰＫパラメーター（平均±ＳＤ；Ｎ＝３）

化合物ＩＤ	ＡＵＣ（ｎＭ．日数）	ＣＬ（mL／日／ｋｇ）	Ｖｓｓ（mL／ｋｇ）	Ｔ１／２（日）	ＭＲＴ（日）
化合物Ｍ	１８６±４８．３	２８．２±７．８	６２．４±１３．７	１．６±０．０４	２．２±０．１
化合物Ａ	５９２±６８．３	８．５±１．１	７１．５±８．９	６．２±０．５	８．４±１．０
化合物Ｏ	９８．０±１４．７	５１．８±７．８	７６．１±３０．３	２．３±０．８	１．４±０．４
化合物Ｅ	２４４±５４．６	２１．２±４．５	６５．０±３．９	２．５±０．３	３．１±０．５

【０１５８】

ＹＴＥ変異を持つ試験化合物である化合物Ａは、ＹＴＥ変異を含まない対応する試験化合物（化合物Ｍ）と比べて、クリアランス（ＣＬ）に３．３倍の低下、及び終末半減期（Ｔ１／２）に３．９倍の上昇を示した。ＹＴＥ変異を持つ試験化合物である化合物Ｅは、ＹＴＥ変異を含まない対応する試験化合物（化合物Ｏ）と比べて、ＣＬに２．４倍の低下を示した。

【０１５９】

実施例１５．例示化合物のヒトＰＫ及びヒト用量の予測

ヒトＰＫの予測：

化合物ＥのヒトＰＫの予測を、カニクイザルで得られたＰＫパラメーターから、サルと比較して同じ分布容積を維持しながら、ヒトでのクリアランスに２倍低下の係数を使用して、アロメトリックスケーリング法により行った。こうして、ヒトで予測されるクリアランスは、１２．１ｍＬ／日／ｋｇであり、終末半減期は７．４日である。

【０１６０】

ヒト用量の予測：

ヒト用量の予測を、様々な患者集団でのゴリムマブの臨床試験から得られる広範囲曝露－有効性データに基づいて行った。ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））は、月あたり５０ｍｇの皮下（ＳＣ）用量でリウマチ様関節炎（ＲＡ）、強直性脊椎炎（ＡＳ）、及び乾癬性関節炎（ＰｓＡ）患者を治療するのに、ならびに月あたり１００ｍｇのＳＣ用量で潰瘍性大腸炎（ＵＣ）患者を治療するのに認可されている。Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標）は、ＲＡ患者では約３．２ｎＭ（月あたり５０ｍｇのＳＣ用量）及びＵＣ患者では９．７ｎＭ（（月あたり１００ｍｇのＳＣ用量）のトラフ濃度を達成している（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標）ＢＬＡ、２００９；Ｓａｎｄｂｏｒｎ、２０１３）。これらを、それぞれ、ＡＳ及びＣＤの治療トラフ濃度のベンチマークとして使用する。Ｓｔｅｌａｒａの臨床上認可された用量でのトラフ濃度レベルは、約６ｎＭである。ウステキヌマブ（Ｓｔｅｌａｒａ（登録商標））と比較して化合物Ｅの効力は３倍高いという観測に基づけば、化合物Ｅについては、ＩＬ２３に対処するために約２ｎＭというトラフ濃度値が必要である。ＴＮＦに対処するためのトラフ濃度は、ＩＬ２３に対処するためのものより大きいので、Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標）の９．７ｎＭというトラフ濃度を、用量予測に使用した。

【０１６１】

カニクイザルでのＰＫデータのコンパートメントモデリング（２コンパートメントモデル）、続いて、ＣＬの２倍低下スケーリング、７３％生体利用度を用い、同時に公称３０％ＣＶ及び公称分布の対数を用いてクリアランス及び分布速度定数を変更するモンテカルロシミュレーションは、２週ごとに５４ｍｇ（９０％信頼区間は３１～９０ｍｇ）のＳＣ用量で投与するとトラフ濃度が９．７ｎＭに維持されると思われることを示す。

【０１６２】

実施例１６．化合物の精製

方法

親和性精製工程として、Ｍａｂ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅを使用して化合物を精製した。凝集を防ぐ目的で、高塩洗浄は回避した。酢酸ナトリウム緩衝液ｐＨ３．５を用いて溶出を行った。Ｍａｂ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＳｕＲＥ精製に続いて、試料を中和し、ヒドロキシアパタイトＩ型樹脂に添加して、様々な濃度のリン酸緩衝液を用いて溶出させた。単量体のピークは、約１４０ｍＭのリン酸Ｎａ、１００ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．０で溶出し、凝集体ピークは、２００ｍＭのリン酸Ｎａ、１００ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．０で溶出した。ヒドロキシアパタイト後、試料は、一貫して＞９５％単量体であった。

【０１６３】

分析用超遠心分離（ＡＵＣ）による沈降速度（ＳＶ）実験を用いて、試料純度及び凝集状態についての情報を得た。試料を、ｏｐｔｉｍａ　ＸＬ－Ｉ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｆｕｌｌｅｒｔｏｎ、ＣＡ）にて、Ａｎ６０Ｔｉ４つ穴ローターを用い４０，０００ｒｐｍで走らせて、２０℃で遠心した。沈降過程を、２８０ｎｍでの紫外吸光度で、参照緩衝液として対応する希釈緩衝液を用いて、観測した。超遠心セル中の濃度分布の経時的変化を、ＸＬ－Ｉオペレーティングソフトウェアを用いて収集し、ＳＥＤＦＩＴソフトウェア（バージョン１４．１）の連続ｃ（Ｓ）分布モデルを用いて分析することにより、沈降係数の分布を求めた。単量体パーセンテージを、統合したピーク面積に基づき計算した。

【０１６４】

結果

化合物の精製の結果を表１６に示す。データは、化合物が高い純度及び均質性を有することを示し、このことは、良好な安定性を示す。

【表１６】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
単量体パーセント（沈降速度）	９９．４	９９．０

【０１６５】

実施例１７：化合物の質量分析特性

方法

未変性試料

この手順により、化合物またはタンパク質の未変化の質量を得た。試料２ｕｌをＡｇｉｌｅｎｔ　ＰｏｒｏＳｈｅｌｌ　３００ＳＢ－Ｃ８カラム、５ｕｍ、（７５×１．０ｍｍ）に注入した。カラム温度は８０℃であり、流速は５０ｕｌ／分であった。化合物またはタンパク質は、０分の時点で２０％Ｂから１０分で８５％Ｂになる勾配でカラムから溶出させた。移動相Ａは、水／アセトニトリル／ギ酸（９９／１／０．１）であり、移動相Ｂは、アセトニトリル／水／ギ酸（９５／５／０．１）であった。溶出液を、Ａｇｉｌｅｎｔ　６２１０　ＴＯＦ質量分析器へと導いて、質量６００～質量３２００で走査した。生データを、ＭａｓｓＨｕｎｔｅｒプログラムで解析した。

【０１６６】

還元試料

この手順により、タンパク質または軽鎖の質量、及び重鎖の質量を得た。試料１０ｕｌ

及び８Ｍのグアニジン１０ｕｌに５０ｍＭのＴＣＥＰを２ｕｌ加え、３７℃で１５分間インキュベートした。この試料２ｕｌを、上記のとおり注入したが、ただし以下の点が異なっていた：カラム温度は６０℃であり、質量範囲は６００～２０００であった。

【０１６７】

脱グリコシル化試料

この手順により、タンパク質または軽鎖及び重鎖のグリコシル化質量を得た。試料１０ｕｌ、２００ｍＭのNH_4HCO_3を１０ｕｌ、５０ｍＭのＴＣＥＰを２ｕｌ、及びＰＮＧａｓｅ Ｆ（またはＯ結合型グリコシル化が存在する場合にはＱＡ脱グリコシル化混合物１ｕＬ）１ｕｌ（１：１０）を、３７℃で３時間インキュベートした。試料を重度にグリコシル化させる場合には、インキュベーションを一晩に延ばした。次いで、８Ｍグアニジン２５ｕｌ及び５０ｍＭのＴＣＥＰを４ｕｌ加えて、３７℃で１５分間インキュベートした。この試料を、上記の還元試料のとおり注入した。

【０１６８】

質量分析によるタンパク質ペプチドマッピング

８Ｍの尿素入り４００ｍＭの重炭酸アンモニウム２５ｕｌに、試料２５ｕｌを加えた。次いで、５０ｍＭのＴＣＥＰを５ｕｌ加え、試料を６０℃で１５分間インキュベートした。試料を室温に冷却した後、１５０ｍＭのヨードアセトアミド５ｕｌを加え、試料を室温で１５分間インキュベートした。水４０ｕｌを加えた後、トリプシン入り１ｍＭのＨＣｌを５ｕｌ加え、最終の酵素：基質比を１：５０とした。試料を３７℃で一晩インキュベートした。次いで、５ｕｌをＴｈｅｒｍｏ Ｈｙｐｕｒｉｔｙ Ｃ１８カラム、１００×１．０ｍｍに注入した。流速は８０ｕｌ／分であった。タンパク質は、０分の時点で０％Ｂから３３分で４０％Ｂになる勾配でカラムから溶出させた。移動相Ａは、水／アセトニトリル／ギ酸（９９／１／０．１）であり、移動相Ｂは、アセトニトリル／水／ギ酸（９５／５／０．１）であった。溶出液を、Ｔｈｅｒｍｏ Ｏｒｂｉｔｒａｐ Ｖｅｌｏｓ質量分析器へと導いた。最初の走査事象は、ＦＴで行われ、分解能３０，０００で、質量３００～質量２０００を走査した。２回目から７回目までの走査事象は、ＩＴ（イオントラップ）で行われ、最初の走査事象で最も強度の強かった６つのイオンを分解した。グリコシル化したペプチドを、手作業の抽出により特性決定し、ピークの高さに基づいてパーセンテージを計算した。

【０１６９】

結果

結果を表１７に示す。データは、意図したアミノ酸配列及び構造が発現されており、予期せぬ不均一化を伴わずに回収されたことを示す。グリコシル化パターンは、ＣＨＯ細胞で発現する従来の抗体に典型的なものであり、どのような非定型構造も示さない。

【表１７】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
質量分析：未変化分子量特性	未変化／配列と一致	未変化／配列と一致
質量分析：グリコシル化特性	未確定	ＣＨＯが発現したＩｇＧと同様

【０１７０】

実施例１８：化合物の温度安定性

方法

化合物をリン酸緩衝液に溶解させた２ｍｇ／ｍｌ溶液の、熱的アンフォールディング及び凝集を、自動キャピラリーＤＳＣ（ＭｉｃｒｏＣａｌ、ＬＬＣ、Ｂｏｓｔｏｎ）を用いて、走査速度６０℃／ｈｒで、２０℃から１１０℃まで観測した。対応する緩衝液で２回走査を行い、装置の熱履歴を確立するとともに、各試料について装置のベースラインを得て、これらの走査の平均をその後のタンパク質サーモグラムから差し引くことにより、見かけ上熱容量を得た。次いで規格化した走査をＯｒｉｇｉｎ７．０で分析した。転移前ベ

ースラインを、得られる各容量サーモグラムから差し引いて、温度の関数として結果的に超過熱容量（Ｃｐ、ｅｘ）を得た。転移温度（Ｔｍ）として報告される値は、実験のサーモグラムの目視検査により決定されたピーク最大値の位置を表す。

【０１７１】

結果

結果を表１８に示す。データは、化合物が、安定であり、長期保存が可能であると予測されることを示す。

【表１８】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
熱的安定性（℃）	５７．９、７２．１、８２．９	６７．６、８３．１

【０１７２】

実施例１９：化合物の溶解性

方法

カットオフ分子量が５０，０００ダルトンのアミコンウルトラ遠心フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ）を用いて、化合物試料を徐々に濃縮して、沈殿が観測されない限界の最高濃度にした。次いで、濃縮したタンパク質溶液をＡＵＣによりＳＶ実験で分析し、試料純度及び凝集状態についての情報を得た（精製の方法の詳細については実施例１６を参照）。

【０１７３】

結果

結果を表１９に示す。データは、化合物が可溶性かつ安定であり、賦形剤の配合または添加がなくても単量体の割合を高く維持することを示す。

【表１９】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
可溶性（濃度）	４８ｍｇ／ｍｌ	５１ｍｇ／ｍｌ
単量体パーセント	９８．６	９７．０

【０１７４】

実施例２０：化合物の価数

方法

化合物試料を５０ｍＭのＫＣｌ及び１０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液ｐＨ５．０に溶解させて、価数測定を、紫外線（ＵＶ）吸光度検出器を装備したＢｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ（Ｆｕｌｌｅｒｔｏｎ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）ＰｒｏｔｅｏｍｅＬａｂ　ＰＡ８００（商標）装置にて、実行波長２１４ｎｍを用いて行った。システムは、２０℃に維持し、内径５０μｍのｅＣａｐアミンキャピラリー（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、部品番号４７７４３１）を使用した。キャピラリーを１００ｍＭのＮａＯＨ、アミン再生溶液（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、部品番号４７７４３３）、及び実行緩衝液ですすいでから、各試料を注入した。試料の移動時間を、１０ｋＶ、１４ｋＶ、及び１８ｋＶの電位で測定した。ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（０．００５％）（Ｐｉｅｒｃｅ）を、電気浸透流（ＥＯＦ）マーカーとして使用した。３２Ｋａｒａｔ（商標）ソフトウェア（ｖ７．０）を使用して、データを獲得した。ＡＵＣを用いたＳＶ実験から、拡散係数を求めた。

【０１７５】

結果

価数データ（表２０参照）は、溶液中の化合物のコロイド安定性、すなわち溶液中のタンパク質とタンパク質のネット相互作用を示す。価数が１５を超える化合物は、強力なネ

ット反発相互作用を有し、高濃度で配合できる可能性が高い。
【表２０】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
価数、ｐＨ５．０	２０．９	２４．４

【０１７６】
実施例２１：Ｉｎ　Ｓｉｌｉｃｏで予測される免疫原性
方法
タンパク質治療薬の免疫原性は、コンピューター計算ツールであるＥｐｉＭａｔｒｉｘを利用して、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで予測した。ＥｐｉＭａｔｒｉｘは、ＥｐｉＶａｘ，Ｉｎｃ．（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｅ、ＲＩ）が開発したものである。ＥｐｉＭａｔｒｉｘは、ヘルパーＴエピトープならびにＴレギトープ（Ｔ－ｒｅｇｉｔｏｐｅ）の予測を統合するものであり、ヘルパーＴエピトープが免疫応答を誘発しようとするものであるのに対してＴレギトープは阻害性である。手短に述べると、最初にタンパク質配列を解析して重複する９量体ペプチドフレームへと分解した。このフレームは、クラスＩＩ　ＨＬＡの結合の核であることが証明されている。８つの共通クラスＩＩ　ＨＬＡアレルのそれぞれに対する９量体ペプチドの結合潜在能力を、実験データまたはコンピューター計算予測に基づいて評価する。スコアを作成して、各ＨＬＡアレルに対する９量体ペプチドの結合潜在能力を反映させ、規格化して、複数のＨＬＡアレルにまたがってどの９量体でも比較できるようにし、網羅的規模で免疫原性予測を可能にする。最後にプログラムは、総合「免疫原性スコア」である、ｔＲｅｇ調節ＥｐｘスコアをＩ作成し、このスコアを他の免疫原性判定と合わせて用いて、化合物がｉｎ　ｖｉｖｏで免疫応答を誘発する可能性を情報に基づき判断する助けとする。
【０１７７】
結果
結果を表２１に示す。これらの化合物の総合免疫原性スコアは低く、これらの化合物がｉｎ　ｖｉｖｏで強力な免疫応答を引き起こす（ｉｌｌｉｃｉｔ）可能性は低いと予測される。
【表２１】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
ＥｐｉＶａｘ	－３７．７、－３５．６	－３１．１、－４６．８

アレル特異的スコアの規格化

【０１７８】
実施例２２：化合物の全血安定性
方法
全血干渉アッセイを、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６で展開して、全血（ＷＢ）の存在下での化合物に対する非特異的結合または標的外結合の効果を検出した。全血及び１倍動力学測定緩衝液（１×ｋｂ）に化合物を溶解させた溶液を、３７℃の温度で４８時間インキュベートした。インキュベートした化合物試料の動力学測定を、ストレプトアビジン（ＳＡ）生体センサーチップ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ、Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ、ＣＡ）を装備したＯｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６を用いて、２７℃で行った。緩衝液及び全血でのオンレート／結合シグナルの比を記録した。比が＜２であると、干渉を示さなかったとみなした。
【０１７９】
結果
結果を表２２に示す。

【表２２】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
全血／動力学緩衝液中でのｈｕ　ＴＮＦａに対する結合シグナルの比	１．５	１．４
全血／動力学緩衝液中での結合シグナルの比	１．８	１．３

【０１８０】

実施例２３：試験したパラメーターのまとめ

ある特定化合物についてのパラメーターデータのまとめを、以下の表２３に示す。

【表２３】

パラメーター	化合物Ａ	化合物Ｅ
２工程精製プロセス後の単量体パーセント	９９．４％	９９％
質量分析特性	未変化	未変化
ＩＥＦにより決定した場合のｐＩ（不均一性）	約８．８	約８．８
熱安定性（示差走査熱量測定）	５７．９、７２．１、８２．９	６７．６、８３．１
溶解性	４８ｍｇ／ｍｌ	５１ｍｇ／ｍｌ
ｐＨ５．０での価数	２０．９	２４．４
予測される免疫原性（ＥｐｉＶａｘスコア）	－３７．６９、－３５．５７	－３１．１、－４６．８
全血安定性（ヒトＷＢ、３７℃で４８時間）；ＩＬ２３及びＴＮＦａに対する結合の維持	維持した	維持した

【０１８１】

【表２４－１】

配列表

配列番号	配列
1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSS
2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIK
3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
6	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSS
8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK
9	GGGSGGG
10	LGGGSG
11	FNRGES
12	VEPKSS
13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE

【表２４－２】

	DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR

【表２４－３】

	TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
23	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
25	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

【表２４－４】

	LSSPVTKSFNRGEC
27	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
29	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS

【表２４－５】

	EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
37	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
38	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITRE PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

【表２４－６】

39	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
40	EPKSCDKTHTCPPCP
41	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
42	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
45	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
46	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG

【表２４－７】

	TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
51	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
52	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV

【表２４－８】

	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
53	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
54	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
55	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
56	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
58	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN

【表２４－９】

	AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
60	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
61	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
62	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
63	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
64	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK

【表２４－１０】

	DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
66	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
69	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
70	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS

【表２４－１１】

	CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
71	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
72	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
73	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
75	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

【表２４－１２】

76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
77	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
79	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
80	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
81	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV

【表２４－１３】

	VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
82	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
83	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS

【表２４－１４】

	CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
88	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
90	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
92	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

【表２４－１５】

93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
94	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
97	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
98	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP

【表２４－１６】

	QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
99	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
101	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
102	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
103	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
104	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

【表２４－１７】

	VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
105	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
106	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
107	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
108	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
109	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
110	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

【表２４－１８】

	DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
111	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
112	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
113	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
114	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
115	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
116	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG

【表２４－１９】

	TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
117	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
118	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
119	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
120	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
121	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

【表２４－２０】

	TKSFNRGEC
122	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
123	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
124	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
125	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
126	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
127	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE

【表２４－２１】

	DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
128	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
129	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
133	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG

【表２４－２２】

	TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
134	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
135	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
136	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
137	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
138	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

【表２４－２３】

	GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
139	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
140	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
141	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
142	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSR TDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
143	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
144	MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFGVIGPQREEFPRDLS LISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYS QVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEK GDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL
145	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDV PHIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLGLSQLLQ

【表２４－２４】

	PEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP
146	DYAMH
147	AITWNSGHIDYADSVEG
148	VSYLSTASSLDY
149	RASQGIRNYLA
150	AASTLQS
151	QRYNRAPYT
152	SYAMH
153	FMSYDGSNKKYADSVKG
154	NYYYYGMDV
155	RASQSVYSYLA
156	DASNRAT
157	QQRSNWPPFT
158	DQTIH
159	YIYPRDDSPKYNENFKG
160	PDRSGYAWFIY
161	KASRDVAIAVA
162	WASTRHT
163	HQYSSYPFT

【０１８２】

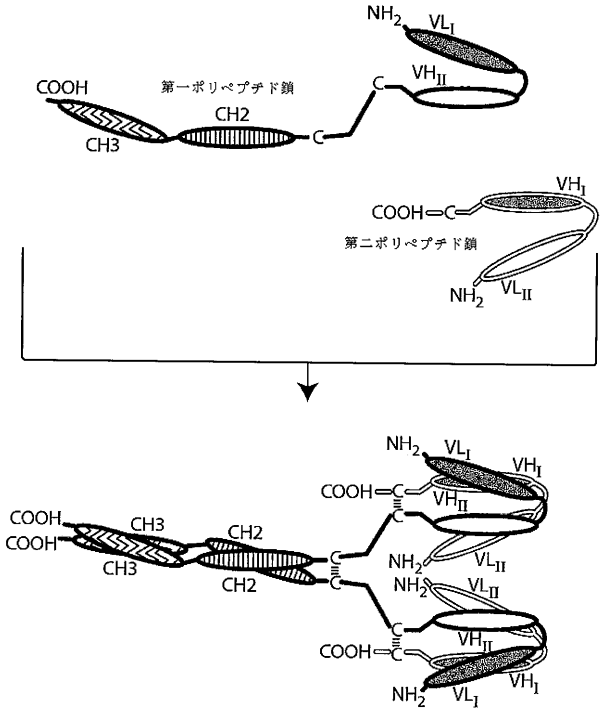
他の実施形態

本明細書中に開示される特長は全て、どのような組み合わせで組み合わせてもよい。本明細書中に開示される特長は、それぞれ、同一の、同等な、または同様な目的を果たす代替特長で置き換えてもよい。すなわち、特に明白に記載がない限り、開示される特長はそれぞれ、全般的な一連の等価なまたは同様な特長のうちの例にすぎない。

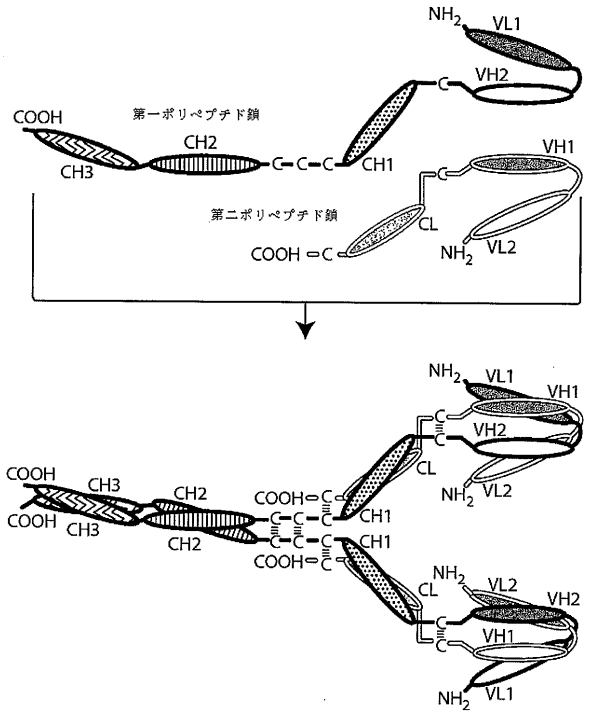
【０１８３】

上記の説明から、当業者なら本開示の本質的な特性を容易に確認することができ、本開示の精神及び範囲から逸脱することなく、本開示に様々な変更及び修飾を行って、本開示を様々な用途及び条件に適合させることができる。すなわち、他の実施形態もまた、請求項の範囲内にある。

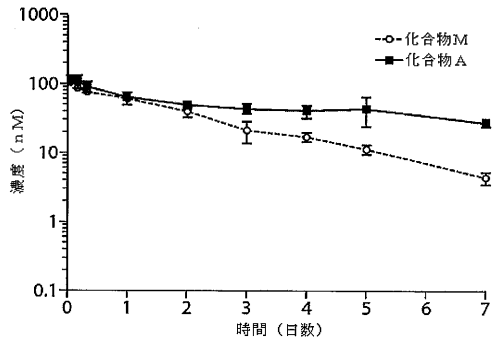
【図１Ａ】



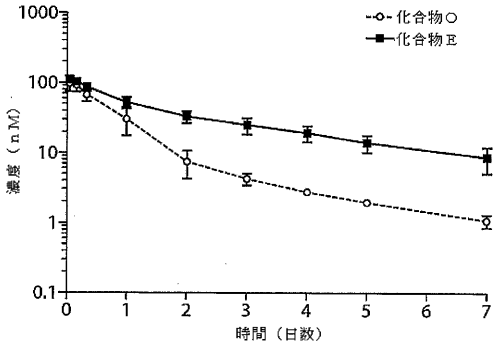
【図１Ｂ】



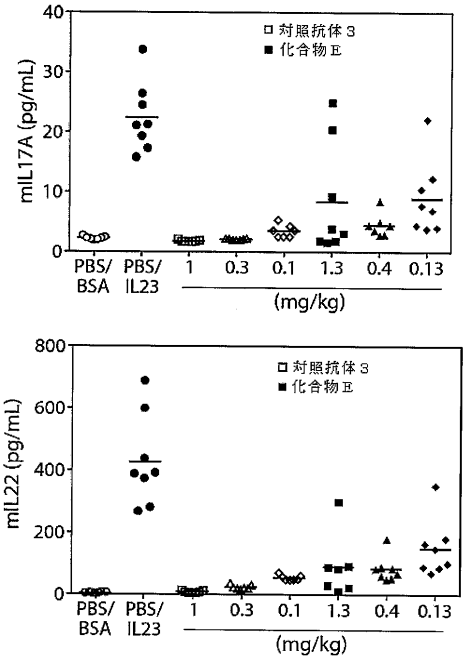
【図２】



【図３】



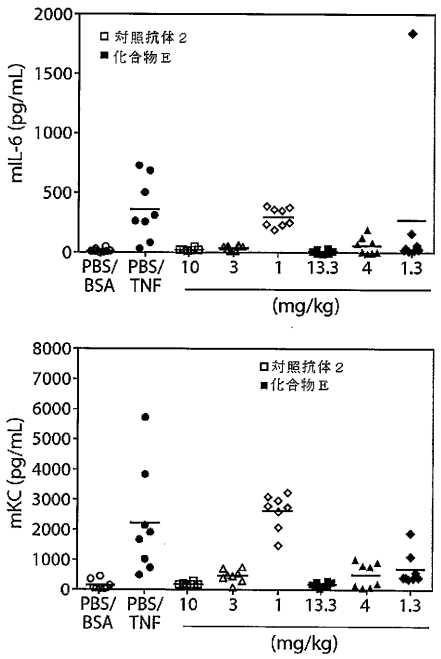
【図４】



ＩＰ投与から４９時間後の平均血清レベル（ｎＭ＋ＳＤ）
（用量はＭＷで規格化されている）

用量(mg/kg)	対照抗体３	SD	化合物Ｅ	SD
0.1	4	1	3	1
0.3	19	4	16	6
1	62	20	42	6

【図５】



ＩＰ投与から４時間後の平均血清レベル（ｎＭ＋ＳＤ）
（用量はＭＷで規格化されている）

用量(mg/kg)	対照抗体２	SD	化合物Ｅ	SD
1	26	8	33	15
3	81	27	229	100
10	1103	296	497	256

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C12P 21/08, C07K 16/24; A61K 38/19, 39/395 (2016.01)
CPC - C07K 2317/56, 2319/00; A61K 2039/505, A61K 47/48546
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - C12P 21/08, C07K 16/24; A61K 38/19, 39/395 (2016.01)
CPC - C07K 2317/56, 2319/00; A61K 2039/505, A61K 47/48546

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC: C07K 2317/56, 2319/00; A61K 2039/505, A61K 47/48546 (text search)
USPC: 530/388.23, 387.3; 424/133.1, 158.1 (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic Data Bases: PatBase; Google Patents: Google Scholar; GenCore sequence search (AA)
Search terms: TNF alpha, IL-23A (p19 subunit), diabod*, antibody*, heavy chain, light chain, IgG*, Vh, VL, bispecific, linker, GGGSGGG, LGGGSG, CH2 or CH3, hinge, 252Y, 254T, 256E, 234A, 235A, SEQ ID NOs: 1,2,3, 4, 7-10,13,14, 21, 22

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US 2007/0004909 A1 (JOHNSON et al.) 04 January 2007 (04.01.2007). Especially para [0021], [0036], [0048]	1, 4, 6-10, 16/(1,4,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-23
Y A	US 2011/0287032 A1 (LAZAR et al.) 24 November 2011 (24.11.2011). Especially para [0057], [0080], [0081].	1, 4 6-10, 16/(1,4,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-22
Y A	US 2013/0287775 A1 (BOWMAN et al). 31 October 2013 (31.10.2013). Especially claims 18, 19	1, 6-10, 16/(1,4,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-23
Y A	US 2012/0282269 A1 (BARRETT et al.) 08 November 2012 (08.11.2012). Especially SEQ ID NO: 160, 166	1,4 6-10, 16/(1,4,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-22
Y A	US 2012/0076800 A1 (WEIGOU et al.) 29 March 2012 (29.03.2012) Especially . SEQ ID NOs 4,7	1,4, 6-10, 16/(1,4,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-22
Y A	US 2003/0092059 A1 (SALFELD et al.) 15 May 2003 (15.05.2003). Especially SEQ ID NO: 2 (100% sequence identity with SEQ ID NO: 1)	1,4, 6-10, 16/(1,6-10) 14, 15, 16/(14,15), 20-22

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 January 2016	29 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,875,741 B2 (PILLUTLA et al). 05 April 2005 (05.04.2005).Especially col 69 Table 7 SEQ ID NO: 2065, col 83 Table 10 SEQ ID NO: 2133.	14, 15, 16/(14,15)
A	WO 2013/070565 A1 (MEDIMMUNE LLC) 16 May 2013 (16.05.2013). SEQ ID NO: 53	20-23
A	US 2013/0295121 A1 (JOHNSON et al.) 07 November 2013 (07.11.2013). SEQ ID NO: 270	20-23
A	US 2013/0078249 A1 (AST et al.) 28 March 2013 (28.03.2013). Especially SEQ ID NO: 223	20-23
A	WO 2000/06605 A2 (Cromet Gesellshaft Fur Biomedizinische Forschung MBH) 10 February 2000 (10.02.2000). Especially polypeptide sequence indicated on sheets 67-69 Fig 55B	20-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

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

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

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:
GenCore ver 6.4.1 SEQ ID NOs: 1-4, 7-10, 13, 14, 21, 22 were specifically examined by the ISA as part of the ISR.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 17-19, 24-35
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
----Go to Extra Sheet for continuation----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1, 4, 6-10, 14-15, 16(in part), 20-23 limited to SEQ ID NOs: 1-4, 7-10, 13, 14, 21, 22

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

Continuation of Box III (Lack of Unity of Invention)

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-16, 20-23 drawn to a bispecific binding compound comprising a first polypeptide and a second polypeptide capable of binding to IL23A and TNF-alpha.

The bispecific binding compound will be searched to the extent that it comprises the first named immunoglobulin VLI comprises SEQ ID NO:2, the VH 1 comprises SEQ ID NO: I, the VL2 comprises SEQ ID NO:8 and the VH2 comprises SEQ ID NO:7 (claim 1) [see instant application pg 16 table 1; combination number 1] and (i) said first polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 13 and said second polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 14 (claims 20 or 23) [see instant application pg 48 table 2A; compound A]. It is believed that claims 1, 6-10, 14-15, 16(in part), 20-23 and SEQ ID NOs: 1, 2, 7, 8, 9, 10, 13, 14 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 1, 2, 7-10, 13, 14 [note: claims 11-13 are excluded from the first invention because the linker sequences (SEQ ID NOs: 11, 12) are not part of SEQ ID NOs: 13 or 14]. Additional bispecific binding compounds will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional bispecific binding compounds. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: VLI comprises SEQ ID NO: 8, VH1 comprises SEQ ID NO: 7, VL2 comprises SEQ ID NO:2 and said VH2 comprises SEQ ID NO: 1 and the first polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 17 and said second polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 18 (claims 1, 6-10, 14-15, 16(in part), 20-23).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Among the inventions listed as Groups I+ are the specific first polypeptide and second polypeptide sequences recited therein. Each of the inventions of Group I+ requires an unique first polypeptide sequence and an unique second polypeptide sequence, not required by the other inventions.

Common Technical Feature:

The common technical feature of Group I+ claims is a bispecific binding compound comprising a first polypeptide comprising an immunoglobulin VL1 specific for a first target protein and VH2 specific for a second target protein and a second polypeptide comprising an immunoglobulin VL2 specific for a second target protein and a VH1 specific for a first target protein, wherein the compound is capable of binding to IL23A and TNF-alpha.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is obvious over US 2007/0004909 A1 to JOHNSON et al. (hereinafter "Johnson"), in view of US 2009/0041770 A1 to CHAMBERLAIN et al. (hereinafter "Chamberlain"), in final view of US 2013/0287775 A1 to BOWMAN et al. (hereinafter "Bowman").

As to Group I+ claim 1, Johnson teaches a compound comprising a first polypeptide and a second polypeptide, wherein:
(A) said first polypeptide comprises:
(i) a light chain variable domain of a first immunoglobulin (VLI) specific for a first target protein (para [0021]);
(ii) a heavy chain variable domain of a second immunoglobulin (VH2) specific for a second target protein (para [0021]; " the present invention is directed to diabody molecule, which molecule comprises a first and a second polypeptide chain, which first polypeptide chain comprises (I) a first domain comprising a binding region of a light chain variable domain of a first immunoglobulin (VLI) specific for a first epitope, (II) a second domain comprising a binding region of a heavy chain variable
domain of a second immunoglobulin (VH2) specific for a second epitope)"; and
(iii) a hinge region, a heavy chain constant region 2 (CH2) and a heavy chain constant region 3 (CH3) (para [0021]; para [0048]; Examples of the amino acid sequences containing human IgGI hinge, CH2 and CH3 domains are shown in FIGS. 1A and 1B") and
(B) said second polypeptide comprises:
(i) a light chain variable domain of the second immunoglobulin (VL2) specific for said second target protein (para [0021])
(ii) a heavy chain variable domain of the first immunoglobulin (VHI) specific for said first target protein (para [0021]; "second polypeptide chain comprises (i) a fourth domain comprising a binding region of a light chain variable domain of the second immunoglobulin (VL2), (ii) a fifth domain comprising a binding region of a heavy chain variable domain of the first immunoglobulin (VH1)");
wherein
(i) said VL1 and VH1 associate to form a binding site that binds said first target protein (para [0021]; "the first domain and the fifth domain associate to form a first binding site (VLI)(VH1) that binds the first epitope")
(ii) said VL2 and VH2 associate to form a binding site that binds said second target protein (para [0021]; wherein the second domain and the fourth domain associate to form a second binding site (VL2)(VH2) that binds the second epitope"); wherein said VL1 comprises a defined sequence (see para [0036]), said VH1 comprises a defined sequence (see para [0036]), said VL2 comprises a defined sequence (see para [0036]) and said VH2 comprises a defined sequence (see para [0036]).

-----continued on next sheet-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/48260

---continuation of previous sheet---

[continuation of claim 1] Johnson does not specifically teach (iii) said heavy chain constant region 2 (CH2) comprises a tyrosine at position 252, a threonine at position 254 and a glutamic acid a position 256, numbered according to the EU index as in Kabat. However, said triple mutation was well-known in the art and is taught by Chamberlain to increase FcRn binding: Chamberlain teaches a heavy chain constant region 2 (CH2) comprises a tyrosine at position 252, a threonine at position 254 and a glutamic acid a position 256 (claims 1 and 20; 1. An antibody or immunoadhesin of a parent Fc polypeptide, said antibody or immunoadhesin comprising at least one modification in the Fc region, wherein said antibody or immunoadhesin exhibits altered binding to FcRn as compared to said parent antibody or immunoadhesin [...]; 20. An antibody or immunoadhesin according to claim 1, wherein said Fc region comprises modifications [...] 252Y/254T/256E/308F"; para [0108]-" "CH2" refers to positions 237-340 according to the EU index as in Kabat"). An artisan of ordinary skill in the art would have recognized that said mutations, as taught by Chamberlain, could have been combined with the invention set forth by Johnson, such that the compound had altered binding to FcRn

Johnson also does not teach (iv) said first target protein is TNF-alpha and said second target protein is IL-23A or said first target protein is IL-23A and said second target protein is TNFalpha. However, bispecific antibodies that bound to IL-23A (i.e. IL-23p19) and TNF-alpha were well-known in the art, as taught by Bowman (claims 18-19; 18. The method of claim 2 wherein the antibody or antigen binding fragment thereof is a bispecific antibody or antigen binding fragment thereof. 19. The method of claim 18 wherein the bispecific antibody binds to: a) IL-23p19 or IL23R; and) IL-1 beta, TNF-alpha, IL-1 A, and IL-I 7F or any of their receptors"). An artisan of ordinary skill in the art would have recognized that the bispecific antibody taught by Bowman directed at IL-23A and TNF-alpha could have been used to remove the VL and VH regions and include them in the invention set forth by Johnson, because it would have enabled treatment of a flare-up of an autoimmune disease.

As to Group I+ claim 23, concerning a first compound that competes with a second compound for binding to IL-23A and to TNF-alpha, wherein said first compound comprises a third polypeptide and fourth polypeptide, Johnson teaches
(A) said third polypeptide comprises:
(i) a light chain variable domain of a first immunoglobulin (VLI) specific for a first target protein (para [0021]);
(ii) a heavy chain variable domain of a second immunoglobulin (VH2) specific for a second target protein (para [0021]); and
(iii) a hinge region, a heavy chain constant region 2 (CH2) and a heavy chain constant region 3 (CH3) (para [0021], para [0048]); and
(B) said fourth polypeptide comprises:
(i) a light chain variable domain of the second immunoglobulin (VL2) specific for said second target protein (para [0021]);
(ii) a heavy chain variable domain of the first immunoglobulin (VHI) specific for said first target protein (para [0021]);
and wherein
(i) said VLI and VH1 associate to form a binding site that binds said first target protein (para [0021]);
(ii) said VL2 and VH2 associate to form a binding site that binds said second target protein (para [0021]), and wherein said second compound comprises a first polypeptide and a second polypeptide (para [0021]), wherein:
(i) said first polypeptide comprises a defined amino acid sequence and the second polypeptide comprises a defined amino acid sequence (see para [0036])

Johnson does not specifically teach (iii) said first target protein is TNF-alpha and said second target protein is IL-23A or said first target protein is IL-23A and said second target protein is TNFalpha. However, Bowman teaches iii) said first target protein is TNF-alpha and said second target protein is IL-23A or said first target protein is IL-23A and said second target protein is TNFalpha (claims 18, 19). An artisan of ordinary skill in the art would have recognized that the bispecific antibody taught by Bowman directed at IL-23A and TNF-alpha could have been used to remove the VL and VH regions and include them in the invention set forth by Johnson, because it would have enabled treatment of a flare-up of an autoimmune disease.

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ lacks unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature

Note concerning item 4: Claims 17-19 and 24-35 are multiple dependent claims and are held unsearchable because they are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

Note concerning item 1 (iii): will establish the international search report on those parts of the international application which relate to the invention first mentioned in Claim Nos. 1-16, 20-23, limited to the first named immunoglobulin VL1 (comprises SEQ ID NO:2), the VH 1 (comprises SEQ ID NO: 1), the VL2 (comprises SEQ ID NO:8) and the VH2 (comprises SEQ ID NO:7) and said first polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 13 and said second polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 14 (claims 1, 6-10, 14-15, 16(in part), 20-23 and SEQ ID NOs: 1, 2, 7, 8, 9, 10, 13, 14).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

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

(74)代理人 100106208
弁理士 宮前 徹
(74)代理人 100120112
弁理士 中西 基晴
(72)発明者 バレット，レイチェル・レベッカ
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 ジョンソン，レスリー・エス
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７４，ダーンズタウン，ポプラー・ヒル・ロード １４４１１
(72)発明者 シン，サンジャヤ
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 ラストーバーニー，キャスリーン
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 シー，ダウーツン
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 ギブリン，パトリシア
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 ブロジャー，スコット
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション
(72)発明者 ナガラジャ，ネラマンガラ
アメリカ合衆国コネチカット州０６８７７，リッジフィールド，リッジベリー・ロード ９００，ピー・オー・ボックス ３６８，ベーリンガー・インゲルハイム・ユーエスエイ・コーポレーション

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01

4B065 AA90X AB05 AB06 AC14 CA44
4C085 AA14 AA16 BB36 CC23 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG08
4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA20 EA22 FA74