

(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2021-519086

(P2021-519086A)

(43) 公表日 令和3年8月10日 (2021.8.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 4
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 C 0 8 4
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 C 0 8 5
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-551866 (P2020-551866)	(71) 出願人	597160510
(86) (22) 出願日	平成31年3月22日 (2019.3.22)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	令和2年11月4日 (2020.11.4)		・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/023734		REGENERON PHARMACEU
(87) 国際公開番号	W02019/190931		TICALS, INC.
(87) 国際公開日	令和1年10月3日 (2019.10.3)		アメリカ合衆国10591-6707ニュ
(31) 優先権主張番号	62/648, 259		ーヨーク州タリータウン、オールド・ソー
(32) 優先日	平成30年3月26日 (2018.3.26)		・ミル・リバー・ロード777番
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 P f R H 5 抗体およびその抗原結合断片

(57) 【要約】

本発明は、*Plasmodium falciparum* の網状赤血球結合タンパク質 ホモログ 5 (P f R H 5) に特異的に結合する抗体およびその抗原結合断片、その組成物、ならびにそのような抗体、断片、および組成物を作製する方法を含む。 *Plasmodium falciparum* 感染およびマラリアを治療、予防、または診断するための方法および組成物もまた、本発明の一部である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) *Plasmodium Falciparum* の網状赤血球結合タンパク質ホモログ 5 (PfRH5) ポリペプチド上の参照抗原結合タンパク質と同じエピトープに特異的に結合するか、または

(ii) PfRH5 ポリペプチドへの結合について、参照抗原結合タンパク質と競合する、抗原結合タンパク質であって、

前記参照抗原結合タンパク質が、

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの CDR-H1、CDR-H2、および CDR-H3 を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに / または

(b) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含む、軽鎖免疫グロブリンを含む、抗原結合タンパク質。

【請求項 2】

(i) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変領域の CDR-H1、CDR-H2、および CDR-H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに / または

(ii) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変領域の CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3】

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに / または

(b) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4】

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列、および配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90% のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリンの CDR-H1、CDR-H2、および CDR-H3 を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに / または

(b) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列、および配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、

10

20

30

40

50

186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列と少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を含む軽鎖免疫グロブリンのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリンを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項5】

配列番号4に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号6に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号8に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号20に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号22に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号24に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号36に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号38に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号40に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号52に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号54に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号56に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号68に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号70に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号72に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号84に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号86に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号88に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号100に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号102に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号104に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号116に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号118に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号120に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号132に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号134に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号136に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号148に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号150に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号152に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号164に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
配列番号166に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および
配列番号168に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H3、
もしくは

配列番号180に記載のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

10

20

30

40

50

配列番号 182 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 184 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 196 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 198 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 200 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 212 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 214 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 216 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 228 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 230 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 232 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 236 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 238 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 240 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 244 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 246 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 248 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 252 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 254 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 256 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 260 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 262 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 264 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 268 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 270 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 272 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 276 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 278 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 280 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 284 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 286 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 288 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 292 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 294 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 296 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、
 もしくは
 配列番号 300 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
 配列番号 302 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 304 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3、

10

20

30

40

50

もしくは

配列番号 3 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 、

もしくは

配列番号 3 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 、

もしくは

配列番号 3 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 3 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 、

もしくは

配列番号 3 4 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 4 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 、

もしくは

配列番号 3 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 5 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 5 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 、

もしくは

配列番号 3 5 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、
配列番号 3 5 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および
配列番号 3 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン、
ならびに / または

配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3

もしくは

配列番号 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 、

もしくは

配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 、

もしくは

配列番号 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 、

もしくは

配列番号 7 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 7 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 8 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 、

もしくは

配列番号 9 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、
配列番号 9 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および
配列番号 9 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 、

もしくは

配列番号 1 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

10

20

30

40

50

配列番号 1 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

配列番号 1 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

配列番号 1 4 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 4 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

10

配列番号 1 5 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 5 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

配列番号 1 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 7 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 7 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

配列番号 1 8 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 9 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 9 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

20

配列番号 2 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 2 0 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 2 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

配列番号 2 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 2 2 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 2 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3、
もしくは

30

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6】

(1)

配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領
域、ならびに

40

配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変
領域、

(2)

配列番号 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、
配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変
領域、ならびに

50

配列番号 28 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 30 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 32 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(3)

配列番号 36 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 38 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 44 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 46 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 48 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(4)

配列番号 52 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 54 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 56 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 60 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 62 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 64 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(5)

配列番号 68 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 70 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 72 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 76 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 78 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 80 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(6)

配列番号 84 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 86 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 88 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 92 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 94 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 96 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(7)

配列番号 100 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 102 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 104 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 108 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 110 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 112 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(8)

10

20

30

40

50

配列番号 1 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 1 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 1 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 1 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 1 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域、

(9)

配列番号 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 1 3 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 1 4 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 1 4 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 1 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域、

(1 0)

配列番号 1 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 5 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 1 5 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 1 5 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 1 5 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 1 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域、

(1 1)

配列番号 1 6 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 1 6 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 1 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 1 7 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 1 7 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域、

(1 2)

配列番号 1 8 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 8 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 1 8 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 1 8 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、
 配列番号 1 9 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および
 配列番号 1 9 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域、

(1 3)

配列番号 1 9 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、
 配列番号 1 9 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
 配列番号 2 0 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに

配列番号 2 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

10

20

30

40

50

配列番号 206 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および
配列番号 208 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(14)

配列番号 212 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
配列番号 214 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
配列番号 216 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および

10

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(15)

配列番号 228 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
配列番号 230 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
配列番号 232 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および

20

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(16)

配列番号 236 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
配列番号 238 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
配列番号 240 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および

30

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(17)

配列番号 244 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
配列番号 246 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
配列番号 248 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(18)

配列番号 252 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、
配列番号 254 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
配列番号 256 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および

40

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(19)

配列番号 260 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H1、

50

配列番号 262 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および
配列番号 264 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(2 0)

配列番号 268 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、

配列番号 270 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および

配列番号 272 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(2 1)

配列番号 276 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、

配列番号 278 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および

配列番号 280 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(2 2)

配列番号 284 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、

配列番号 286 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および

配列番号 288 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(2 3)

配列番号 292 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、

配列番号 294 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および

配列番号 296 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 220 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 222 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

配列番号 224 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
変領域、

(2 4)

配列番号 300 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、

配列番号 302 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、および

配列番号 304 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
変領域、ならびに

配列番号 308 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、

配列番号 310 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および

10

20

30

40

50

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

(2 5)

配列番号 3 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

配列番号 3 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および

配列番号 3 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

10

(2 6)

配列番号 3 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

配列番号 3 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および

配列番号 3 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

20

(2 7)

配列番号 3 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

配列番号 3 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および

配列番号 3 3 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

30

(2 8)

配列番号 3 4 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

配列番号 3 4 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および

配列番号 3 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

40

(2 9)

配列番号 3 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

配列番号 3 5 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、および

配列番号 3 5 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに

配列番号 3 0 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、

配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、および

配列番号 3 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、

ならびに / または

(3 0)

配列番号 3 5 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、

50

配列番号 358 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H2、および
 配列番号 360 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン可
 変領域、ならびに
 配列番号 308 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L1、
 配列番号 310 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L2、および
 配列番号 312 に記載のアミノ酸配列を含む CDR - L3 を含む、軽鎖免疫グロブリン可
 変領域を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、
 162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、
 274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは
 354 に記載のアミノ酸配列を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、
 ならびに / または

(b) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154
 、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列を含む、軽鎖
 免疫グロブリン可変領域を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク
 質。

【請求項 8】

抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗原結合タン
 パク質。

【請求項 9】

多重特異性である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 10】

次の特性：

- ヒト赤血球における *Plasmodium falciparum* の成長を阻害する、

- ヒト赤血球における *Plasmodium falciparum* 株 D10、Dd2、
 7G8、W2 - mef、3D7、HB3、FCR - 1 / FVO、Cam3 . II、もし
 くは RF7 の成長を阻害する、

- 表面プラズモン共鳴で測定した場合、25 で約 4 . 72 pM ~ 約 1 . 67 nM、お
 よび / または 37 で約 1 . 10 pM ~ 約 1 . 10 nM の K_D で PfRH5 ポリペプチド
 またはその抗原性断片に結合する、

- PfRH5 ポリペプチドのベイシジンポリペプチドへの結合を遮断する、

- アミノ末端残基 M1 - Y139 が欠如しており、残基 K140 - Q526 を含むが、
 K247 - L295 が欠如しており、変異 T216A および T299A を有する PfRH
 5 に結合する、かつ / または

- それぞれ非熱不活性化ヒトまたは Aotus サル血清よりも約 1 ~ 10 % 高い、熱不
 活性化ヒトまたは Aotus サル血清における *Plasmodium falciparum*
 um の最大成長阻害を引き起こす、

- 前記抗原結合タンパク質に曝された場合、*Plasmodium falciparum*
 um における PfRH5 の変異を誘発しない、のうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 9 の
 いずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 11】

Plasmodium falciparum の網状赤血球結合タンパク質ホモログ 5
 (PfRH5) ポリペプチドに結合した請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗原結合
 タンパク質を含む、複合体。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質またはその免疫グロブリン
 鎖を作製するための方法であって、

(a) 前記抗原結合タンパク質の免疫グロブリン鎖をコードする 1 つ以上のポリヌクレオ

10

20

30

40

50

チドを宿主細胞に導入することと、

(b) 前記ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で前記宿主細胞を培養することと、

(c) 任意選択的に、前記宿主細胞および/または前記宿主細胞が成長する培地から前記抗原結合タンパク質または免疫グロブリン鎖を単離することと、を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記宿主細胞が、チャイニーズハムスター卵巢細胞である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

請求項12または13のいずれか一項に記載の方法の生成物である、抗原結合タンパク質または免疫グロブリン鎖。

10

【請求項15】

請求項1～10および14のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を含む、ラテラルフローイムノクロマトグラフィー抗原検出試験ストリップ。

【請求項16】

(a) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖の免疫グロブリン重鎖可変領域のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに/または

(b) 配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖の免疫グロブリン軽鎖可変領域のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか、

20

あるいは

配列番号356に記載のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項17】

請求項16に記載のポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項18】

請求項17に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項19】

請求項1～10、14、および16～18のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質または免疫グロブリン鎖またはポリペプチドまたはポリヌクレオチドまたはベクターを含む、宿主細胞。

30

【請求項20】

任意選択的にさらなる治療剤に関連する、請求項1～10および14のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質のうちの1つ以上を含む、組成物またはキット。

【請求項21】

任意選択的にさらなる治療剤に関連する、請求項1～10および14のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項22】

抗寄生虫薬またはワクチンであるさらなる治療剤に関連する、請求項20または21のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

40

【請求項23】

前記さらなる治療剤が、クロロキン、アトバクオン、プログアニル、アルテメテル、ルメファントリン、メフロキン、キニーネ、キニジン、ドキシサイクリン(任意選択的にキニーネと組み合わせる)、クリンダマイシン、ワクチン、抗マラリアワクチン、およびRTS, S/AS01からなる群から選択されるメンバーである、請求項20～22のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項24】

請求項1～10、14、および20～23のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質

50

または組成物を含む、容器または注射器具。

【請求項 25】

治療または予防を必要とする対象において *Plasmodium falciparum* 感染を治療または予防するための方法であって、任意選択的にさらなる治療剤に関連する、請求項 1～10 および 14 のいずれか一項に記載の治療有効量の抗原結合タンパク質を投与することを含む、方法。

【請求項 26】

前記対象が、マラリアを有するか、またはマラリアに罹患するか、もしくは罹患する素因があるリスクが高い、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記抗原結合タンパク質を投与する前に、前記対象が、*Plasmodium falciparum* 感染を有すると診断されている、請求項 25 または 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

対象における *Plasmodium falciparum* 感染を診断するための方法であって、請求項 1～10 および 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を、前記対象からの試料と接触させることと、試料中の前記抗原結合タンパク質と PfPR5 ポリペプチドとの間に複合体が検出された場合、前記対象が *Plasmodium falciparum* に感染していると判断することと、を含む、方法。

【請求項 29】

前記複合体が、前記抗原結合タンパク質および前記 PfPR5 ポリペプチドを含むラテラルフロー試験ストリップ上に形成される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

請求項 1～10 および 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を対象の体内に投与するための方法であって、任意選択的にさらなる治療剤に関連する、前記抗原結合タンパク質を前記対象の体内に注射することを含む、方法。

【請求項 31】

前記抗原結合タンパク質が、前記対象の体内に、皮下、静脈内、または筋肉内注射される、請求項 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2018年3月26日に提出された米国仮特許出願第62/648,259号の米国特許法第119条(e)に基づく利益を主張し、参照により本その全体が明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表の参照

この出願は、2019年3月22日に作成され、122,791バイトを含有するファイル10437WO01-Sequenceとして、コンピュータ可読形式で提出された配列表を参照により組み込む。

【0003】

本発明は、部分的には、PfPR5 に特異的に結合する抗体およびその抗原結合断片、ならびに *Plasmodium falciparum* 感染を治療または予防するためのその使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

宿主赤血球への侵入は、*Plasmodium falciparum* の生活環およびマラリアの病理に不可欠なステップである。複数の抗マラリア薬が無性血液期を標的としているが、その効力は薬剤耐性株の出現によって脅かされている (Arrow et al

10

20

30

40

50

l., Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance. National Academies Press (US). 254-266 (2004). PMID: 25009879; and Wright et al., Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies, Nature: 515: 427-430 (2014). PMID: 25132548)。さらに、抗マラリア薬は異なる薬物動態特性を示す。アルテミシニンおよびキニーネなどのいくつかの抗マラリア薬は、寄生虫の一生活環内で急速に排除される。一方、疎水性および親油性の抗マラリア薬はゆっくりと除去されるが、消費される食物脂肪の量に応じて吸収速度が異なるという特徴がある (Arrowら)。

10

【0005】

*Plasmodium falciparum*の網状赤血球結合タンパク質ホモログ5 (PfRH5) は、網状赤血球結合様タンパク質 (RBL) と呼ばれる赤血球リガンドのスーパーファミリーのメンバーである。PfRH5は赤血球に結合し、寄生虫の血液期の成長に不可欠である可能性が高く、赤血球侵入の種向性に関与している。エビデンスは、赤血球上のPfRH5の受容体がOk血液群抗原のベシジン (BSG; CD147) であることを示唆している。

【発明の概要】

【0006】

20

本発明は、(i) *Plasmodium falciparum*の網状赤血球結合タンパク質ホモログ5 (PfRH5) 上の

(a) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに/または(b) 配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、または306に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンのCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリンを含む、抗体もしくはその抗原結合断片と同じエピトープに特異的に結合するか、または(ii) PfRH5ポリペプチドへの結合について、それを含む抗体もしくはその抗原結合断片と競合する、抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) を提供する。例えば、本発明の実施形態では、抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) は、(i) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに/または(ii) 配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリンを含む。例えば、本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) は、(a) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列と少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびに/または(b) 配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列と少なくとも90%のア

30

40

50

ミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、（a）配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列、および配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列と少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を含む重鎖免疫グロブリンのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに/または（b）配列番号：10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列、および配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列と少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を含む軽鎖免疫グロブリンのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリンを含む。本発明はまた、アミノ酸配列：G Y S F T S Y W（配列番号4）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I Y P G D S D T（配列番号6）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R Q D I T G T T G F D Y（配列番号8）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F T F S S Y A（配列番号20）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S Y D G S N K（配列番号22）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K E R L F G V V S Y Y G M D V（配列番号24）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G G S I S S S S Y Y（配列番号36）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I Y Y S G S T（配列番号38）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R Q D R E A L F D Y（配列番号40）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F R F D D Y A（配列番号52）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I N W N S G G K（配列番号54）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K D R G I A A R L L S R D A F D M（配列番号56）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：S F T F S S Y G（配列番号68）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S Y D G S N K（配列番号70）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R E V R R Y Y Y Y G M D V（配列番号72）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F T F D D Y A（配列番号84）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S W N S G D I（配列番号86）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K D T L S G T G T T W Y Y F D Y（配列番号88）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F T F S S Y G（配列番号100）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S Y D G S N K（配列番号：102）を含むCDR-H2、アミノ酸配列：A Q D G S S A I Y Y F Y G M D V（配列番号104）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F T F S S Y G（配列番号116）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W Y D G S N K（配列番号118）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R G E H Y Y G S G P F D P（配列番号120）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G G S I S S F G Y Y（配列番号132）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I Y Y S G S I（配列番号134）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R E R D Y G D Y F D Y（配列番号136）を含むCDR-H3、もしくはアミノ酸配列：G F T F S S Y G（配列番号148）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W Y D G S N K（配列番号150）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R D Q D Y Y G S G S S Y G M

D V (配列番号 152) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T F
 S T Y G (配列番号 164) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I W Y
 D G T N K (配列番号 166) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A
 R D P S G G D H Y Y Y Y G M D V (配列番号 168)
 を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T F S S Y G (配列番
 号 180) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I S F D E R N K (配列
 番号 182) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A S E V G Y S
 F G H D A F D I (配列番号 184) を含む CDR - H3、もしくはアミ
 ノ酸配列: G F T F N N Y A (配列番号 196) を含む CDR - H1、ア
 ミノ酸配列: I S G S G D S T (配列番号 198) を含む CDR - H2、 10
 およびアミノ酸配列: A K D Q G L Y Y Y G S G S F D
 Y (配列番号 200) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F A F S
 D S A (配列番号 212) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I R N K
 A N R F A T (配列番号 214) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列:
 A R H G H D T L T E G Y G M D V (配列番号 216)
 を含む CDR - H3、またはアミノ酸配列: G G T F S S Y T (配列番号
 228) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I I P L Y G T A (配列番
 号 230) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A S T L E L R A
 F D A F D I (配列番号 232) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配
 列: G G S I S S G G Y Y (配列番号 236) を含む CDR - H1、 20
 アミノ酸配列: I Y Y S G S T (配列番号 238) を含む CDR - H2、お
 よびアミノ酸配列: A R A P P Y N W F D Y (配列番号 240) を
 含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T F S D Y Y (配列番号
 244) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I S N S G N T Q (配列番
 号 246) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: T R E G L E Y S
 S S E P F D Y (配列番号 248) を含む CDR - H3、もしくはアミノ
 酸配列: G Y T F T A Y Y (配列番号 252) を含む CDR - H1、アミ
 ノ酸配列: I N P N N G D T (配列番号 254) を含む CDR - H2、お
 よびアミノ酸配列: A R D D L A A A G I G W F D S (配
 列番号 256) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T F D D 30
 Y A (配列番号 260) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I S W N S E
 S I (配列番号 262) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A K A P
 Y S G T Y F E Y F R H (配列番号 264) を含む CDR - H3
 、もしくはアミノ酸配列: G F T F S S Y G (配列番号 268) を含む C
 DR - H1、アミノ酸配列: I S Y D G S N K (配列番号 270) を含む
 CDR - H2、およびアミノ酸配列: A K D D W N Y D A F D I
 (配列番号 272) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G G S I S
 S S G Y Y (配列番号 276) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I Y Y
 S G S T (配列番号 278) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A R
 V D Y G S G S S F D Y (配列番号 280) を含む CDR - H3 40
 、もしくはアミノ酸配列: G Y T F T S Y G (配列番号 284) を含む C
 DR - H1、アミノ酸配列: I S G F N G R T (配列番号 286) を含む
 CDR - H2、およびアミノ酸配列: A R D G L E K L G D Y (配
 列番号 288) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T F S N
 S G (配列番号 292) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I W H D G S
 Y K (配列番号: 294) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A R D
 D Y Y A S G T S V D V (配列番号 296) を含む CDR - H3、
 またはアミノ酸配列: G Y T F T G Y Y (配列番号 300) を含む CDR
 - H1、アミノ酸配列: I N P N S G G T (配列番号 302) を含む CD
 R - H2、およびアミノ酸配列: A R E E V D D F W S G Y L 50

D Y (配列番号 304) を含む CDR - H3、またはアミノ酸配列: G F A
 V N G D Y (配列番号 316) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I Y S
 S G N T (配列番号 318) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A R
 D F P P M S G A D Y (配列番号 320) を含む CDR - H3、も
 しくはアミノ酸配列: G Y T L T E L S (配列番号 324) を含む CDR
 - H1、アミノ酸配列: F D P E H G K I (配列番号 326) を含む CDR
 - H2、およびアミノ酸配列: A T F Y N W N S Y Y F G M
 D V (配列番号 328) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G F T
 F S S Y A (配列番号: 332) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: V S
 G S A D I T (配列番号 334) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: 10
 A K D K V Y N W N Y G I Y Y G M D V (配列番号
 336) を含む CDR - H3、もしくはアミノ酸配列: G G S I S S S S
 Y Y (配列番号 340) を含む CDR - H1、アミノ酸配列: I Y Y S G
 S T (配列番号 342) を含む CDR - H2、およびアミノ酸配列: A R Q G
 R W E R E N F D Y (配列番号 344) を含む CDR - H3、もしくは
 アミノ酸配列: D E S F S D Y Y (配列番号 348) を含む CDR - H1
 、アミノ酸配列: I T H S G S T (配列番号 350) を含む CDR - H2、
 およびアミノ酸配列: A R G G D Y G G L L D Y (配列番号 35
 2) を含む CDR - H3 を含む、重鎖免疫グロブリン、ならびに / またはアミノ酸配列:
 Q S I R N Y (配列番号 12) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: A A 20
 S (配列番号 14) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q S Y S T
 P F T (配列番号 16) を含む CDR - L3、もしくはアミノ酸配列: Q D I
 N R D (配列番号 28) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: D A S (配列番
 号 30) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q Y K N L P Y
 T (配列番号 32) を含む CDR - L3、もしくはアミノ酸配列: Q R I G S
 S (配列番号 44) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: Y A S (配列番号 46) を
 含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: H Q S S T L P T (配列番号 4
 8) を含む CDR - L3、もしくはアミノ酸配列: Q D V S S Y (配列番号 6
 0) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: A A S (配列番号 62) を含む CDR - L
 2、およびアミノ酸配列: Q H L N T Y P Y T (配列番号 64) を含む 30
 CDR - L3、もしくはアミノ酸配列: Q D I S N Y (配列番号 76) を含む
 CDR - L1、アミノ酸配列: D A S (配列番号 78) を含む CDR - L2、および
 アミノ酸配列: Q Q Y N N L P L T (配列番号 80) を含む CDR - L
 3、もしくはアミノ酸配列: Q G I S S Y (配列番号 92) を含む CDR - L
 1、アミノ酸配列: A A S (配列番号 94) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配
 列: Q Q V N S Y P L T (配列番号 96) を含む CDR - L3、もしくは
 アミノ酸配列: Q D I N N Y (配列番号 108) を含む CDR - L1、アミ
 ノ酸配列: A A S (配列番号 110) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: L
 Q Y N S Y H P T (配列番号 112) を含む CDR - L3、もしくはア
 ミノ酸配列: Q S I S N Y (配列番号 124) を含む CDR - L1、アミノ酸 40
 配列: A A S (配列番号 126) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q
 S Y S S P L T (配列番号 128) を含む CDR - L3、またはアミノ酸
 配列: Q S V S S N (配列番号 140) を含む CDR - L1、アミノ酸配列:
 G A S (配列番号 142) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q Y
 N N W P L T (配列番号 144) を含む CDR - L3、またはアミノ酸配列:
 Q S I S S Y (配列番号 156) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: A A
 S (配列番号 158) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q S Y S
 T P L T (配列番号 160) を含む CDR - L3、もしくはアミノ酸配列: Q
 D I S N Y (配列番号 172) を含む CDR - L1、アミノ酸配列: D A S
 (配列番号 174) を含む CDR - L2、およびアミノ酸配列: Q Q Y D N I 50

P I T (配列番号176)を含むCDR-L3、もしくはアミノ酸配列: Q D
 I S N Y (配列番号188)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: D A S (配列番
 号190)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列: Q Q Y D N F P L
 T (配列番号192)を含むCDR-L3、またはアミノ酸配列: Q S I S S
 Y (配列番号204)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: A A S (配列番号206)
 を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列: Q Q S Y S T P F T (配列
 番号208)を含むCDR-L3、もしくはアミノ酸配列: Q S I S S Y (配
 列番号220)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: A A S (配列番号222)を含むC
 D R - L 2、およびアミノ酸配列: Q Q S Y S T P P I T (配列番号
 224)を含むCDR-L3、もしくはアミノ酸配列: Q S V S S S Y (配 10
 列番号308)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: G A S (配列番号310)を含むC
 D R - L 2、およびアミノ酸配列: Q Q Y G S S P W T (配列番号31
 2)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む、抗原結合タンパク
 質(例えば、抗体またはその抗原結合断片)も含む。本発明の実施形態では、抗原結合タ
 ンパク質(例えば、抗体またはその抗原結合断片)は、(1)アミノ酸配列: G Y S
 F T S Y W (配列番号4)を含むCDR-H1、アミノ酸配列: I Y P
 G D S D T (配列番号6)を含むCDR-H2、アミノ酸配列: A R Q D
 I T G T T G F D Y (配列番号8)を含むCDR-H3を含む、重鎖
 免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列: Q S I R N Y (配列番号1
 2)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: A A S (配列番号14)を含むCDR-L2、 20
 およびアミノ酸配列: Q Q S Y S T P F T (配列番号16)を含むCD
 R - L 3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(2)アミノ酸配列: G F T F
 S S Y A (配列番号20)を含むCDR-H1、アミノ酸配列: I S Y D
 G S N K (配列番号22)を含むCDR-H2、アミノ酸配列: A K E R
 L F G V V S Y Y G M D V (配列番号24)を含むCDR-H3
 を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列: Q D I N R D
 (配列番号28)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: D A S (配列番号30)を含むC
 D R - L 2、およびアミノ酸配列: Q Q Y K N L P Y T (配列番号32
)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(3)アミノ酸配列: G
 G S I S S S S Y Y (配列番号36)を含むCDR-H1、アミノ酸配 30
 列: I Y Y S G S T (配列番号38)を含むCDR-H2、およびアミノ酸
 配列: A R Q D R E A L F D Y (配列番号40)を含むCDR-H
 3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列: Q R I G S
 S (配列番号44)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: Y A S (配列番号46)を含む
 C D R - L 2、およびアミノ酸配列: H Q S S T L P T (配列番号48)
 を含むCDR-L3を含む軽鎖免疫グロブリン可変領域、(4)アミノ酸配列: G F
 R F D D Y A (配列番号52)を含むCDR-H1、アミノ酸配列: I N
 W N S G G K (配列番号54)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列: A
 K D R G I A A R L L S R D A F D M (配列番号5
 6)を含むCDR-H3を含む重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列: Q 40
 D V S S Y (配列番号60)を含むCDR-L1、アミノ酸配列: A A S (配
 列番号62)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列: Q H L N T Y P
 Y T (配列番号64)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(5
)アミノ酸配列: S F T F S S Y G (配列番号68)を含むCDR-H1
 、アミノ酸配列: I S Y D G S N K (配列番号70)を含むCDR-H2
 、およびアミノ酸配列: A R E V R R Y Y Y Y G M D V (配
 列番号72)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ
 酸配列: Q D I S N Y (配列番号76)を含むCDR-L1、アミノ酸配列:
 D A S (配列番号78)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列: Q Q Y N N
 L P L T (配列番号80)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変 50

領域、(6)アミノ酸配列：G F T F D D Y A (配列番号84)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S W N S G D I (配列番号86)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K D T L S G T G T T W Y Y F D Y (配列番号88)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q G I S S Y (配列番号92)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号94)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q V N S Y P L T (配列番号96)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(7)アミノ酸配列：G F T F S S Y G (配列番号100)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S Y D G S N K (配列番号102)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A Q D G S S A I Y Y F Y G M D V (配列番号104)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q D I N N Y (配列番号108)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号110)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：L Q Y N S Y H P T (配列番号112)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(8)アミノ酸配列：G F T F S S Y G (配列番号116)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W Y D G S N K (配列番号118)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R G E H Y Y G S G P F D P (配列番号120)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S N Y (配列番号124)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号126)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S S P L T (配列番号128)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(9)アミノ酸配列：G G S I S S F G Y Y (配列番号132)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I Y Y S G S I (配列番号134)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列A R E R D Y G D Y F D Y (配列番号136)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S S N (配列番号140)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S (配列番号142)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y N N W P L T (配列番号144)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(10)アミノ酸配列：G F T F S S Y G (配列番号148)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W Y D G S N K (配列番号150)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R D Q D Y Y G S G S S Y G M D V (配列番号152)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S Y (配列番号156)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号158)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S T P L T (配列番号160)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(11)アミノ酸配列：G F T F S T Y G (配列番号164)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W Y D G T N K (配列番号166)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R D P S G G D H Y Y Y Y G M D V (配列番号168)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q D I S N Y (配列番号172)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：D A S (配列番号174)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y D N I P I T (配列番号176)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(12)アミノ酸配列：G F T F S S Y G (配列番号180)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S F D E R N K (配列番号182)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A S E V G Y S F G H D A F D I (配列番号184)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫

グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q D I S N Y (配列番号188)
)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：D A S (配列番号190)を含むCDR-L2、
 およびアミノ酸配列：Q Q Y D N F P L T (配列番号192)を含むC
 DR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(13)アミノ酸配列：G F T
 F N N Y A (配列番号196)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S G
 S G D S T (配列番号198)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A
 K D Q G L Y Y Y G S G S F D Y (配列番号200)を
 含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S
 I S S Y (配列番号204)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列
 番号206)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S T P 10
 F T (配列番号208)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(14)アミノ酸配列：G F A F S D S A (配列番号212)を含むCDR
 -H1、アミノ酸配列：I R N K A N R F A T (配列番号：214)を
 含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R H G H D T L T E G
 Y G M D V (配列番号216)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン
 可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S Y (配列番号220)を含む
 CDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号222)を含むCDR-L2、およびア
 ミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I T (配列番号224)を含むCDR
 -L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(15)アミノ酸配列：G G T F 20
 S S Y T (配列番号228)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I I P L
 Y G T A (配列番号230)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A S
 T L E L R A F D A F D I (配列番号232)を含むCDR-
 H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S
 Y (配列番号220)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号222)
 を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I T (配
 列番号224)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(16)ア
 ミノ酸配列：G G S I S S G G Y Y (配列番号236)を含むCDR
 -H1、アミノ酸配列：I Y Y S G S T (配列番号238)を含むCDR-
 H2、およびアミノ酸配列：A R A P P Y N W F D Y (配列番号2 30
 40)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列
 : Q S I S S Y (配列番号220)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A
 S (配列番号222)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S
 T P P I T (配列番号224)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン
 可変領域、(17)アミノ酸配列：G F T F S D Y Y (配列番号244)
 を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S N S G N T Q (配列番号246)
)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：T R E G L E Y S S S
 E P F D Y (配列番号248)を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン
 可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S Y (配列番号220)を含む
 CDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号222)を含むCDR-L2、およびア
 ミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I T (配列番号224)を含むCDR 40
 -L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(18)アミノ酸配列：G Y T F
 T A Y Y (配列番号252)を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I N P N
 N G D T (配列番号254)を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R
 D D L A A A G I G W F D S (配列番号256)を含むCD
 R-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S
 S Y (配列番号220)を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S (配列番号22
 2)を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I
 T (配列番号224)を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、(19
)アミノ酸配列：G F T F D D Y A (配列番号260)を含むCDR-H
 1、アミノ酸配列：I S W N S E S I (配列番号262)を含むCDR - 50

H 2、およびアミノ酸配列：A K A P Y S G T Y F E Y F R
 H（配列番号264）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、なら
 びにアミノ酸配列：Q S I S S Y（配列番号220）を含むCDR-L1、ア
 ミノ酸配列：A A S（配列番号222）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q
 Q S Y S T P P I T（配列番号224）を含むCDR-L3を含む、軽
 鎖免疫グロブリン可変領域、（20）アミノ酸配列：G F T F S S Y G（
 配列番号268）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I S Y D G S N K
 （配列番号270）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K D D W N
 Y D A F D I（配列番号272）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロ
 ブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S Y（配列番号220）を
 含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S（配列番号222）を含むCDR-L2、およ
 びアミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I T（配列番号224）を含むC
 DR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（21）アミノ酸配列：G G S
 I S S S G Y Y（配列番号276）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I
 Y Y S G S T（配列番号278）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列
 ：A R V D Y G S G S S F D Y（配列番号280）を含むCD
 R-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S
 S Y（配列番号220）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A S（配列番号22
 2）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I
 T（配列番号224）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（22
 ）アミノ酸配列：G Y T F T S Y G（配列番号284）を含むCDR-H
 1、アミノ酸配列：I S G F N G R T（配列番号286）を含むCDR-H
 2、およびアミノ酸配列：A R D G L E K L G D Y（配列番号2
 88）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列
 ：Q S I S S Y（配列番号220）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：A A
 S（配列番号222）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q S Y S
 T P P I T（配列番号224）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン
 可変領域、（23）アミノ酸配列：G F T F S N S G（配列番号：292
 ）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I W H D G S Y K（配列番号：2
 94）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R D D Y Y A S G
 T S V D V（配列番号296）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン
 可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S I S S Y（配列番号220）を含む
 CDR-L1、アミノ酸配列：A A S（配列番号222）を含むCDR-L2、およびア
 ミノ酸配列：Q Q S Y S T P P I T（配列番号224）を含むCDR
 -L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（24）アミノ酸配列：G Y T F
 T G Y Y（配列番号300）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I N P N
 S G G T（配列番号302）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R
 E E V D D F W S G Y L D Y（配列番号304）を含むCD
 R-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S
 S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S（配列番号
 310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G S S P W
 T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（25
 ）アミノ酸配列：G F A V N G D Y（配列番号316）を含むCDR-H
 1、アミノ酸配列：I Y S S G N T（配列番号318）を含むCDR-H2
 、およびアミノ酸配列：A R D F P P M S G A D Y（配列番号3
 20）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列
 ：Q S V S S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：
 G A S（配列番号310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G
 S S P W T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン
 可変領域、（26）アミノ酸配列：G Y T L T E L S（配列番号324）

10

20

30

40

50

を含むCDR-H1、アミノ酸配列：F D P E H G K I（配列番号326）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A T F Y N W N S Y Y F G M D V（配列番号328）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S（配列番号310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G S S P W T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（27）アミノ酸配列：G F T F S S Y A（配列番号332）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：V S G S A D I T（配列番号334）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A K D K V Y N W N Y G I Y Y G M D V（配列番号336）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S（配列番号310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G S S P W T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、（28）アミノ酸配列：G G S I S S S S Y Y（配列番号340）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I Y Y S G S T（配列番号342）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R Q G R W E R E N F D Y（配列番号344）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S（配列番号310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G S S P W T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域、かつ/または（29）アミノ酸配列：D E S F S D Y Y（配列番号348）を含むCDR-H1、アミノ酸配列：I T H S G S T（配列番号350）を含むCDR-H2、およびアミノ酸配列：A R G G D Y G G L L D Y（配列番号352）を含むCDR-H3を含む、重鎖免疫グロブリン可変領域、ならびにアミノ酸配列：Q S V S S S Y（配列番号308）を含むCDR-L1、アミノ酸配列：G A S（配列番号310）を含むCDR-L2、およびアミノ酸配列：Q Q Y G S S P W T（配列番号312）を含むCDR-L3を含む、軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。例えば、本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、（a）配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン、および/または（b）配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンを含む。本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質は、多重特異性（例えば、二重特異性、多重パラトピック、または二重パラトピック）である。

【0007】

本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、次の特性：ヒト赤血球におけるPlasmodium falciparumの成長を阻害する；ヒト赤血球におけるPlasmodium falciparum株D10、Dd2、7G8、W2-mef、3D7、HB3、FCR-1/FVO、Cam3.II、もしくはRF7の成長を阻害する；PfRH5ポリペプチドのベシジンポリペプチドへの結合を遮断する（例えば、約6.67マイクロモルの濃度で）；それぞれ非熱不活性化ヒトまたはAotusサル血清よりも約1~10%（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10%）高い（非感染赤血球と比較して）（例えば、寄生虫乳酸脱水素酵素（LDH）活性によって測定される）、熱不活性化ヒトまたはAotusサル血清におけるPlasmodium falciparum（例えば、FCR-1/FVO株）の最大成長阻害（例えば、インビトロで）を引き起こす；該抗原結合タンパク質に

曝された場合、例えば、抗体濃度を徐々に、例えば、約 1×10^5 から約 1×10^6 に増加させた約 45 日後に、インビトロでの *Plasmodium falciparum* (例えば、株 3D7) における PfPRH5 の変異を誘発しない；かつ/またはアミノ末端残基 M1 - Y139 が欠如しており、残基 K140 - Q526 を含むが、K247 - L295 が欠如しており、変異 T216A および T299A を有する PfPRH5 に結合する (例えば、抗原結合タンパク質は本明細書に記載されるアミノ酸配列を含む)、のうちの 1 つ以上を含む。

【0008】

本発明はまた、*Plasmodium Falciparum* の網状赤血球結合タンパク質ホモログ 5 (PfPRH5) ポリペプチドに結合した抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) を含む、複合体も含む。例えば、PfPRH5 は、例えば、対象 (例えば、ヒト) の体内の *Plasmodium Falciparum* (例えば、*Plasmodium Falciparum* のメロゾイト) などの細胞の表面上にある。本発明の実施形態では、PfPRH5 は、*Plasmodium Falciparum*、例えば、赤血球中のメロゾイトの表面上にある。

10

【0009】

本発明はまた、本明細書に記載の抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) またはその免疫グロブリン鎖を作製するための方法を提供し、これには、(a) 該抗原結合タンパク質の免疫グロブリン鎖をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチドを宿主細胞 (例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞) に導入することと、(b) ポリヌクレオチドの発現に好ましい条件下で宿主細胞を培養することと、(c) 任意選択的に、宿主細胞および/または宿主細胞が成長する培地から抗原結合タンパク質または免疫グロブリン鎖を単離することと、が含まれる。このような方法の生成物である抗原結合タンパク質または免疫グロブリン鎖も、本発明の一部を形成する。

20

【0010】

本明細書に記載の抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) を含むラテラルフローイムノクロマトグラフィー抗原検出試験ストリップは、本発明の一部である。試験ストリップを使用して、対象および/または対象の身体からの血液試料において *Plasmodium falciparum* を検出するための方法も、本発明の一部である。

30

【0011】

(a) 配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖の免疫グロブリン重鎖可変領域の CDR-H1、CDR-H2、および CDR-H3、または (b) 配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは 306 に記載のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖の免疫グロブリン軽鎖可変領域の CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含むポリペプチドも、本発明の一部を形成する。このようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (例えば、DNA または RNA) も、ポリヌクレオチドを含むベクターとともに本発明の一部を形成する。

40

【0012】

本発明はまた、本明細書に記載される、抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) または免疫グロブリン鎖またはポリペプチドまたはポリヌクレオチドまたはベクターを含む宿主細胞 (例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞) も提供する。

【0013】

本発明はまた、任意選択的にさらなる治療薬 (例えば、抗寄生虫薬、クロロキン、アトバクオン、プログアニル、アルテメテル、ルメファントリン、メフロキン、キニーネ、キニジン、ドキシサイクリン (任意選択的にキニーネと組み合わせて)、クリンダマイシン

50

、ワクチン、抗マラリアワクチン、またはR T S , S / A S O 1) に関連する、本明細書に記載の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) のうちの1つ以上 (例えば、1、2、3、または4) を含む組成物またはキットも提供する。本発明はまた、本明細書に記載の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質および医薬的に許容される担体、ならびに任意選択的にさらなる治療剤を含む、医薬組成物も提供する。

【0014】

本発明はまた、本明細書に記載の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) または組成物 (例えば、医薬組成物) を含む、容器または注射器具 (例えば、自動注射器または予め充填されたシリンジ) も提供する。

【0015】

本発明は、治療または予防を必要とする対象 (例えば、ヒト) において P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m 感染 (例えば、マラリア) を治療または予防するための方法を提供し、これには、任意選択的にさらなる治療剤に関連する、治療有効量の本明細書で論じられる抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質を投与する (例えば、非経口) ことが含まれる。本発明の実施形態では、対象は、治療の開始前に P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m 感染 (例えば、マラリア) に罹患していると診断されている。例えば、本発明の実施形態では、対象は、本明細書に記載されるラテラルフロー試験ストリップを使用して診断される。本発明の実施形態では、対象は、P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m に感染していないが、治療有効量の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質を予防的に、すなわちこのような感染を予防するために投与される。

【0016】

本発明はまた、対象における P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m 感染を診断するための方法も提供し、これには、本発明の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質を、該対象からの試料 (例えば、血液) と接触させることと、試料中の抗原結合タンパク質と P f R H 5 ポリペプチドとの間に複合体が検出された場合、対象が P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m に感染していると決定することとが含まれる。例えば、該複合体は、本発明の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質および (対象の試料からの) P f R H 5 ポリペプチドを含む、本明細書に記載されるラテラルフロー試験ストリップ上で形成され得る。

【0017】

本発明は、本明細書に記載の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) を対象 (例えば、ヒト) の体内に投与するための方法を提供し、これには、任意選択的にさらなる治療剤に関連する、抗原結合タンパク質を、対象の体内に、例えば、皮下、静脈内、または筋肉内注射することが含まれる。

【0018】

本発明は、例えば、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、18、20、22、24、26、28、30、34、36、38、40、42、44、46、50、52、54、56、58、60、62、66、68、70、72、74、76、78、82、84、86、88、90、92、94、98、100、102、104、106、108、110、114、116、118、120、122、124、126、130、132、134、136、138、140、142、146、148、150、152、154、156、158、162、164、166、168、170、172、174、178、180、182、184、186、188、190、194、196、198、200、202、204、206、210、212、214、216、218、220、222、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、および 360 からなる群から選択され

10

20

30

40

50

るメンバーに記載の任意のアミノ酸配列を含む、本明細書に記載の任意の免疫グロブリンポリペプチドもしくはポリヌクレオチド、または配列番号 1、3、5、7、9、11、13、17、19、21、23、25、27、29、33、35、37、39、41、43、45、49、51、53、55、57、59、61、65、67、69、71、73、75、77、81、83、85、87、89、91、93、97、99、101、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、129、131、133、135、137、139、141、145、147、149、151、153、155、157、161、163、165、167、169、171、173、177、179、181、183、185、187、189、193、195、197、199、201、203、205、209、211、213、215、217、219、221、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、および 359 からなる群から選択されるメンバーに記載の任意のヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドも包含する。

10

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1-1】抗体圧力を徐々に増加させた ($1 \times EC_{50}$ から $110 \times EC_{50}$) 45 日後の、各 PfPRH5 特異抗体に対応する PfPRH5 の配列アラインメントを示す。

【図1-2】図1-1の続き。

【図1-3】図1-2の続き。

【図1-4】図1-3の続き。

【図1-5】図1-4の続き。

【図1-6】図1-5の続き。

【図1-7】図1-6の続き。

【図1-8】図1-7の続き。

【図1-9】図1-8の続き。

【図1-10】図1-9の続き。

【図1-11】図1-10の続き。

【図1-12】図1-11の続き。

【発明を実施するための形態】

【0020】

Plasmodium falciparum は寄生原虫であり、メスの *Anopheles* の蚊により伝染し得る、ヒトにおいてマラリアを引き起こす *Plasmodium* の一種である。この種によって引き起こされるマラリア（「熱帯熱マラリア」と呼ばれる場合もある）は、非常に危険な形態のマラリアであり、合併症および死亡率が高い。例えば、Gardner et al., Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*, Nature 419 (6906): 498-511 (2002) を参照されたい。*Plasmodium falciparum* には、本発明の抗原結合タンパク質に対して感受性を示すその任意の株、例えば、D10、Dd2、7G8、W2-mef、3D7、HB3、FCR-1/FVO、Cam3.II、または RF7 が含まれる。「*Plasmodium falciparum* 感染」とは、対象の体内に *Plasmodium falciparum* が侵入し増殖することを指す。本発明は、*Plasmodium falciparum* 感染の治療または予防に有効な様々な抗原結合タンパク質を提供する。

30

40

50

【0021】

抗PfRH5「抗原結合タンパク質」は、PfRH5ポリペプチドに特異的に結合する単一のポリペプチド（例えば、ScFv（単鎖可変断片））または1つ超のポリペプチド（例えば、四量体IgG抗体）の複合体、例えば、単一特異性もしくは多重特異性（例えば、二重特異性）または一価もしくは多価（例えば、二価）にかかわらず、抗PfRH5抗体または抗原結合断片である。一価の抗原結合タンパク質は単一の抗原結合ドメインを有するが、二価の抗原結合タンパク質は2つの抗原結合ドメインを有する。

【0022】

ベイシジン（BSG、細胞外マトリックスメタロプロテイナーゼインデューサー、EMMPRIN、CD147）は、PfRH5が結合する赤血球上の標的であるポリペプチドである。本発明の実施形態では、ベイシジンのアミノ酸配列は、UniProt受入番号Q54A51に記載されている。例えば、Crosnier et al., *Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by Plasmodium falciparum*, *Nature*. 2011 Nov 9; 480(7378): 534-7を参照されたい。本発明の実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、PfRH5とBSGとの間の結合を遮断する。

【0023】

*Plasmodium falciparum*の網状赤血球結合タンパク質ホモログ5（PfRH5）

*Plasmodium falciparum*の網状赤血球結合タンパク質ホモログ5（PfRH5）は、網状赤血球結合様タンパク質（RBL）と呼ばれる赤血球リガンドのスーパーファミリーのメンバーである。エビデンスは、PfRH5が*Plasmodium falciparum*感染の血液期の成長に不可欠であることを示唆している。PfRH5は赤血球に結合し、赤血球侵入の種向性に関与している。例えば、Bustamante et al., *Vaccine*. 2013 Jan 2; 31(2): 373-379を参照されたい。

【0024】

本発明の実施形態では、PfRH5は、次のアミノ酸配列を含む：

```

MIRIKKKLIL  TIIYIHLFIL  NRLSFENAIK  KTKNQEN
NLT  LLPIKSTEEE  KDDIKNGKDI
KKEIDNDKEN  IKTNNAKDHS  TYIKSYLNTN  VNDGLKY
LFI  PSHNSFIKKY  SVFNQINDGM
LLNEKNDVK  NEDYKNVDYK  NVNFLQYHFK  ELSNYNI
ANS  IDILQEKEGH  LDFV IIPHYT
FLDY YKHL SY  NSIYHKSSTY  GKCIAVDAFI  KKINETY
DKV  KSKCNDIKND  LIATIKKLEH
PYDINNKNDD  SYRYDISEEI  DDKSEETDDE  TEEVEDS
IQD  TDSNHTPSNK  KKNDLMNRTF
KKMMDEYNTK  KKKLIKCIKN  HENDFNKICM  DMKNYGT
NLF  EQLSCYNNNF  CNTNGIRYHY
DEYIHKLILS  VKSKNLNKKDL  SDMTNILLQQS  ELLLTNL
NKK  MGSYIYIDTI  KFIHKEMKHI
FNRIEYHTKI  INDKTKIIQD  KIKLNIWRTF  QKDELLK
RIL  DMSNEYSLFI  TSDHLRQMLY
NTFY SKEKHL  NNIFHHLIYV  LQMKFNDVPI  KMEYFQT
YKK  NKPLTQ

```

（配列番号361）

【0025】

N末端残基1～139および残基247～295が欠如しており、変異T216Aおよ

び T 2 9 9 A ならびに C 末端 H i s₆ タグを有するポリペプチド「P f R H 5 Δ N L . 6 h i s」(P f R H 5 (K 1 4 0 - Q 5 2 6 ; d e l M 1 - Y 1 3 9 ; d e l K 2 4 7 - L 2 9 5 ; T 2 1 6 A ; T 2 9 9 A)) は、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドとともに本発明の一部を形成する。本発明の実施形態では、P f R H 5 Δ N L . 6 h i s ポリペプチドは、次の配列番号 3 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む：

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

(配列番号 3 6 2)。本発明の実施形態では、ポリペプチドは、結晶化形態または非結晶化形態である。

【 0 0 2 6 】

抗体および抗原結合断片

本発明は、P f R H 5 タンパク質またはその抗原性断片に特異的に結合する抗体およびその抗原結合断片などの抗原結合性タンパク質を提供する。本発明の免疫グロブリン鎖は、本明細書の実施例 1 の表 1 - 1 に記載されている。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互接続された、2つの重鎖(HC)および2つの軽鎖(LC)の4つのポリペプチド鎖を含む免疫グロブリン分子(すなわち「完全な抗体分子」)ならびにその多量体(例えば、IgM)、例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、またはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2を指す。各重鎖(HC)は、重鎖可変領域(「H C V R」または「V_H」)(例えば、配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、9 8、1 1 4、1 3 0、1 4 6、1 6 2、1 7 8、1 9 4、2 1 0、2 2 6、2 3 4、2 4 2、2 5 0、2 5 8、2 6 6、2 7 4、2 8 2、2 9 0、2 9 8、3 1 4、3 2 2、3 3 0、3 3 8、3 4 6、または 3 5 4)および重鎖定常領域(ドメインCH 1、CH 2、およびCH 3で構成される)を含む。各軽鎖(LC)は、軽鎖可変領域(「L C V R」または「V_L」)(例えば、配列番号 1 0、2 6、4 2、5 8、7 4、9 0、1 0 6、1 2 2、1 3 8、1 5 4、1 7 0、1 8 6、2 0 2、2 1 8、または 3 0 6)および軽鎖定常領域(CL)で構成される。V_H領域およびV_L領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる、より保存された領域が点在する相補性決定領域(CDR)と呼ばれる超可変領域へとさらに細分することができる。各V_HおよびV_Lは、FR 1、CDR 1、FR 2、CDR 2、FR 3、CDR 3、FR 4の順でアミノ末端からカルボキシ末端へと配置された3つのCDRおよび4つのFRを含む。本発明のある特定の実施形態では、抗体(またはその抗原結合断片)のFRは、ヒト生殖系列配列と同一であるか、または天然にもしくは人工的に修飾される。

【 0 0 2 8 】

典型的には、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域(FR)内に位置する、相補性決定領域(CDR)とも呼ばれる 3

10

20

30

40

50

つの超可変領域を含む。一般に、N末端からC末端に、軽鎖および重鎖の両方の可変ドメインは、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4を含む。本発明の実施形態では、各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991)、Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75、Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616、Chothia, et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917、またはChothia, et al., (1989) Nature 342:878-883の定義に従う。

10

【0029】

本発明は、モノクローナル抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片、ならびに複数の単離されたモノクローナル抗原結合タンパク質を含むモノクローナル組成物を含む。本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団を指す、すなわち、集団を構成する抗体分子は、少量で存在し得る可能な自然発生の変異を除いて、アミノ酸配列が同一である。組成物中の「複数」のこのようなモノクローナル抗体および断片は、自然界で、例えば、マウスまたはヒトなどの宿主生物の血液において通常発生するよりも高い、同一の（すなわち、上に論じられるように、アミノ酸配列において少量で存在し得る可能な自然発生の変異を除いて）抗体および断片の濃度を指す。

20

【0030】

本発明の実施形態では、抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片は、例えば、IgA型（例えば、IgA1またはIgA2）、IgD型、IgE型、IgG型（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4）、またはIgM型の重鎖定常ドメインを含む。本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片は、例えば、カップ型またはラムダ型の軽鎖定常ドメインを含む。

【0031】

本明細書で使用される場合、抗体または抗原結合断片などの「ヒト」抗原結合タンパク質という用語は、ヒト細胞において、または非ヒト細胞、例えば、マウス細胞内に移植されるかにかかわらず、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する抗体および断片を含む。例えば、US8502018、US6596541、またはUS5789215を参照されたい。本発明のヒトmAbは、例えば、CDR、特にCDR3における、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列（例えば、インビトロでのランダムもしくは部位特異的変異誘発によってまたはインビボでの体細胞変異によって導入された変異）によってコードされないアミノ酸残基を含み得る。しかしながら、本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」という用語は、別の哺乳類種（例えば、マウス）の生殖系列に由来するCDR配列がヒトFR配列上に移植されたmAbを含むことを企図するものではない。本用語は、非ヒト哺乳動物において、または非ヒト哺乳動物の細胞において組換え生成された抗体を含む。この用語は、ヒト対象から単離された、またはヒト対象において生成された抗体を含むよう企図されるものではない。

30

40

【0032】

本発明は、抗PfRH5キメラ抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片、ならびにそれらの使用方法を含む。本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」は、第1の抗体からの可変ドメインおよび第2の抗体からの定常ドメインを有する抗体であり、第1および第2の抗体は異なる種に由来する。（例えば、US4816567およびMorrisson et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855）を参照されたい。

【0033】

抗体またはその抗原結合断片などの「組換え」抗原結合タンパク質という用語は、例え

50

ば、DNA スプライシングおよび遺伝子導入発現を含む組換え DNA 技術として当該技術分野で既知の技術または方法によって作製、発現、単離、または得られたこのような分子を指す。本用語は、非ヒト哺乳動物（トランスジェニック非ヒト哺乳動物、例えば、トランスジェニックマウスを含む）、もしくは細胞（例えば、CHO 細胞）発現系において発現された抗体、または組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体を含む。

【0034】

本明細書に開示される組換え抗 Pf RH 5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体および抗原結合断片は、E. coli / T7 発現系においても生成され得る。この実施形態では、本発明の抗 Pf RH 5 抗体免疫グロブリン分子をコードする核酸（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、または H1H29215P2）は、pET ベースのプラスミドに挿入され、E. coli / T7 系において発現され得る。例えば、本発明は、宿主細胞（例えば、BL21 または BL21 DE3 などの E. coli などの細菌宿主細胞）において、抗体またはその抗原結合断片もしくはその免疫グロブリン鎖を発現させるための方法を含み、これには、T7 プロモーターに作動可能に連結される免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドも含む細胞において、T7 RNA ポリメラーゼを発現させることを含む。例えば、本発明の実施形態では、E. coli などの細菌宿主細胞は、lac プロモーターに作動可能に連結された T7 RNA ポリメラーゼ遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含み、ポリメラーゼおよび鎖の発現は、IPTG（イソプロピル - ベータ - D - チオガラクトピラノシド）と宿主細胞をインキュベートすることによって誘導される。US 4952496 および US 5693489、または Studier & Moffatt, Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of cloned genes, J. Mol. Biol. 1986 May 5; 189 (1): 113 - 30 を参照されたい。

【0035】

当技術分野で既知の組換え抗体を生成するための方法がいくつかある。抗体の組換え生成のための方法の一例は、US 4816567 に開示されている。

【0036】

形質転換は、ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入するための任意の既知の方法によるものであり得る。哺乳動物細胞に異種ポリヌクレオチドを導入するための方法は、当技術分野で周知であり、デキストラン媒介トランスフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ポリブレン媒介トランスフェクション、プロトプラスト融合、エレクトロポレーション、リポソームへのポリヌクレオチド（複数可）の封入、微粒子銃注射、および核への DNA の直接マイクロインジェクションが含まれる。さらに、核酸分子は、ウイルスベクターによって哺乳類細胞に導入され得る。細胞を形質転換する方法は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第 4,399,216 号、同第 4,912,040 号、同第 4,740,461 号、および同第 4,959,455 号を参照されたい。

【0037】

ベクター内にあり、かつ / またはプロモーターなどの発現制御配列に作動可能に連結されている、本明細書に記載の免疫グロブリンをコードするポリヌクレオチド（例えば、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、17、19、21、23、25、27、29、33、35、37、39、41、43、45、49、51、53、55、57、59、6

1、65、67、69、71、73、75、77、81、83、85、87、89、91、93、97、99、101、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、129、131、133、135、137、139、141、145、147、149、151、153、155、157、161、163、165、167、169、171、173、177、179、181、183、185、187、189、193、195、197、199、201、203、205、209、211、213、215、217、219、221、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、および359に記載のヌクレオチド配列を含む)は、本発明の一部を形成する。プロモーターは、例えば、CMVプロモーター(例えば、ヒトサイトメガロウイルス(CMV)主要前初期(MIE)プロモーターまたはマウスCMVプロモーター)またはSV40プロモーター(例えば、SV40初期プロモーター)であり得る。ベクターは、宿主細胞において異所的に維持され得るか、または宿主染色体に組み込まれ得るプラスミド(例えば、環状プラスミドまたは線状化プラスミド)またはウイルスベクターであり得る。このような宿主細胞は、本発明の一部を形成する。

10

20

【0038】

ポリヌクレオチドは、別の核酸配列と機能的な関係に置かれるとき、「作動可能に連結」される。例えば、プロモーターまたはエンハンサーは、それが配列の転写に影響を与える場合、コード配列に作動可能に連結されている。常にではないが一般に、「作動可能に連結された」とは、連結されているDNA配列が近接しており、分泌リーダーの場合、近接し、かつリーディングフェーズ(reading phase)にあることを意味する。しかしながら、エンハンサーは近接している必要はない。

【0039】

したがって、本発明は、本発明の抗体またはその抗原結合断片もしくはその免疫グロブリン鎖などの抗PfRH5抗原結合タンパク質を作製するための組換え方法を含み、これには、(i)抗原結合タンパク質、例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2の免疫グロブリンの軽鎖および/または重鎖をコードする1つ以上のポリヌクレオチド(例えば、配列番号1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281、289、297、305、313、321、329、337、345、および/または353のうちのいずれか1つ以上にヌクレオチド配列を含む)を導入することと(例えば、ポリヌクレオチドがベクター中にあり、かつ/または宿主細胞染色体に組み込まれ、かつ/またはプロモーターに作動可能に連結されている)、(ii)ポリヌクレオチドの発現に好ましい条件下で宿主細胞(例えば、CHOまたはPichiaもしくはPichia pastoris)を培養することと、(iii)任意選択的に、抗原結合タンパク質(例えば、抗体または断片)または鎖を、宿主細胞および/または宿主細胞が成長する培地から単

30

40

50

離することと、が含まれる。1つ超の免疫グロブリン鎖を含む抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合断片）、例えば、2つの免疫グロブリン重鎖および2つの免疫グロブリン軽鎖を含む抗体を作製する場合、単一の宿主細胞において鎖を共発現することにより、例えば、抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合断片）を形成するように、このような鎖が分泌される場合、細胞内または細胞表面上または細胞外において鎖の会合がもたらされる。本発明の方法は、免疫グロブリン重鎖のみもしくは免疫グロブリン軽鎖のみまたはその両方（例えば、成熟断片および/またはその可変ドメインを含む本明細書で論じられたもののうちのいずれか）が細胞において発現されるものを含む。このような単鎖は、例えば、このような鎖を含む抗体または抗原結合断片の発現において中間体として有用である。例えば、本発明はまた、このような生成方法、および任意選択的に、
10
本明細書に記載の精製方法の生成物である、配列番号1、17、33、49、65、81、97、113、129、145、161、177、193、209、225、233、241、249、257、265、273、281、289、297、313、321、329、337、345、または353に記載のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる重鎖免疫グロブリン（もしくはその可変ドメインまたはそのCDRを含む）と、配列番号9、25、41、57、73、89、105、121、137、153、169、185、201、217、または305に記載のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖免疫グロブリン（もしくはその可変ドメインまたはそのCDRを含む）と、を含む、抗体およびその抗原結合断片などの抗PfPRH5抗原結合タンパク質も含む。例えば、本発明の実施形態では、本方法の生成物は、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載のアミノ酸配列を含むV_Hと、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載のアミノ酸配列を含むV_Lと、を含む、抗体または断片である、抗PfPRH5抗原結合タンパク質である。
20

【0040】

本発明の実施形態では、抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体またはその抗原結合断片を作製するための方法は、例えば、カラムクロマトグラフィー、沈殿、および/または濾過によって抗原結合タンパク質を精製する方法を含む。このような方法の生成物も、本発明の一部を形成する。
30

【0041】

哺乳類の細胞を含む真核生物および原核生物の宿主細胞は、抗PfPRH5抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合断片）の発現のための宿主として使用され得る。このような宿主細胞は当技術分野で周知であり、多くはAmerican Type Culture Collection (ATCC) から入手することができる。これらの宿主細胞には、とりわけ、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、NSO、SP2細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎臓 (BHK) 細胞、サル腎臓細胞 (COS)、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Hep G2）、A549細胞、3T3細胞、HEK-293細胞、および他のいくつかの細胞株が含まれる。哺乳類の宿主細胞には、ヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、およびハムスターの細胞が含まれる。使用することができる他の細胞株は、昆虫細胞株（例えば、Spodoptera frugiperdaまたはTrichoplusia ni）、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞、および真菌細胞である。真菌細胞には、例えば、Pichia、Pichia pastoris、Pichia finlandica、Pichia trehalophila、Pichia koclamae、Pichia membranaefaciens、Pichia minuta (Ogataea minuta、Pichia lindneri)、Pichia opuntiae、Pichia thermotolerans、Pichia salictaria、Pichia guercuum、Pichia pijperi、Pichia stiptis、Pich
40
50

ia methanolica, *Pichia* sp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces* sp., *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium* sp., *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Physcomitrella patens*, および *Neurospora crassa* を含む、酵母および糸状真菌細胞が含まれる。本発明は、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、もしくはH1H29215P2などの抗原結合タンパク質、または免疫グロブリン鎖もしくはその鎖をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含む、単離された宿主細胞（例えば、CHO細胞）を含む。

10

20

【0042】

本発明はまた、本発明の抗原結合タンパク質、例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、もしくはH1H29215P2によって結合されるPfRH5を発現する*Plasmodium falciparum*細胞も含み、例えば、細胞は、対象の体内にあるか、またはインビトロである。

30

【0043】

「特異的に結合する」という用語は、リアルタイム無標識バイオレイヤー干渉法アッセイ、例えば、25°Cまたは37°Cで、例えば、Octet（登録商標）HTXバイオセンサーによって、または表面プラズモン共鳴、例えば、BIAcore（商標）によって、またはELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）によって測定されるとき、 K_D として表されるPfRH5タンパク質（例えば、PfRH5 Δ NL.6his）などの抗原に対する結合親和性が少なくとも約 10^{-8} M（例えば、本明細書の表5-1または5-2に記載の任意の K_D ）であるそれらの抗原結合タンパク質（例えば、mAb）を指す。本発明は、PfRH5タンパク質に特異的に結合する抗原結合タンパク質を含む。本発明の実施形態では、抗原結合タンパク質は、本明細書の表5-1または5-2に記載されるように、 K_a 、 K_d 、および/または $t_{1/2}$ を含む。

40

【0044】

本明細書で使用される場合、抗体の「抗原結合部分」もしくは「抗原結合断片」、または抗原結合タンパク質という用語、およびこれらに類するものは、任意の自然発生の、酵素的に入手可能な、合成の、または遺伝子操作された、抗原に特異的に結合して複合体を形成するポリペプチドもしくは糖タンパク質を含む。抗原結合断片の非限定的な例としては、(i) Fab断片、(ii) F(ab')₂断片、(iii) Fd断片、(iv) Fv断片、(v) 単鎖Fv(scFv)分子、(vi) dAb断片、および(vii) 制限

50

された F R 3 - C D R 3 - F R 4 ペプチド（例えば、本明細書に記載される F R 3、F R 4、および C D R - H 3 または C D R - L 3 を含む）が挙げられる。ドメイン特異的抗体、単ドメイン抗体、ドメイン欠失抗体、キメラ抗体、C D R 移植抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、および小モジュラー免疫薬（S M I P）などの他の操作された分子も、本明細書で使用される場合、「抗原結合断片」という表現内に包含される。本発明の実施形態では、抗原結合断片は、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、もしくは H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 の 3 つ以上の C D R（例えば、C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3、ならびに / または C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3）を含む。

【0045】

抗体の抗原結合断片は、本発明の実施形態では、少なくとも 1 つの可変ドメインを含む。可変ドメインは、任意の大きさまたはアミノ酸組成物であり得、概して、1 つ以上のフレームワーク配列に隣接しているかまたは 1 つ以上のフレームワーク配列とともにインフレームである少なくとも 1 つの C D R を含む。V_L ドメインと結合した V_H ドメインを有する抗原結合断片において、V_H ドメインおよび V_L ドメインは、何らかの適切な配置で互いに対して配置され得る。例えば、可変領域は二量体であり、V_H - V_H、V_H - V_L または V_L - V_L 二量体を含有し得る。あるいは、抗体の抗原結合断片は、単量体の V_H ドメインまたは V_L ドメインを含み得る。

【0046】

特定の実施形態では、抗体の抗原結合断片は、少なくとも 1 つの定常ドメインに共有結合された少なくとも 1 つの可変ドメインを含み得る。本発明の抗体の抗原結合フラグメント内に見出すことができる可変ドメインおよび定常ドメインの非限定的な例示的立体配置としては、(i) V_H - C_H 1、(i i) V_H - C_H 2、(i i i) V_H - C_H 3、(i v) V_H - C_H 1 - C_H 2、(v) V_H - C_H 1 - C_H 2 - C_H 3、(v i) V_H - C_H 2 - C_H 3、(v i i) V_H - C_L、(v i i i) V_L - C_H 1、(i x) V_L - C_H 2、(x) V_L - C_H 3、(x i) V_L - C_H 1 - C_H 2、(x i i) V_L - C_H 1 - C_H 2 - C_H 3、(x i i i) V_L - C_H 2 - C_H 3、および (x i v) V_L - C_L が挙げられる。先に列挙した例示的な立体配置のいずれかを含む、可変ドメインおよび定常ドメインの何らかの立体配置において、可変ドメインおよび定常ドメインは、互いに直接連結されていてもよく、または完全もしくは部分的ヒンジ領域もしくはリンカー領域によって連結されていてもよい。ヒンジ領域は、単一のポリペプチド分子において隣接する可変ドメインおよび / または定常ドメイン間の可撓性または半可撓性の結合をもたらす少なくとも 2 つの（例えば、5、10、15、20、40、60 またはそれより多数の）アミノ酸からなり得る。そのうえ、本発明の抗体の抗原結合断片は、互いとのおよび / または 1 つ以上の単量体 V_H ドメインもしくは V_L ドメイン（例えば、ジスルフィド結合（複数可）により）との非共有結合において、先に列挙した可変ドメイン立体配置および定常ドメイン立体配置のいずれかのホモ二量体またはヘテロ二量体（または他の多量体）を含み得る。

【0047】

抗原結合タンパク質（例えば、抗体および抗原結合断片）は、単一特異性または多重特異性（例えば、二重特異性）であり得る。多重特異性抗原結合タンパク質は、本明細書でさらに論じられる。

【0048】

本発明の実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗体断片）

は、治療部分などの部分（「イムノコンジュゲート」）、例えば、抗マラリア薬、第2の抗PfPRH5抗体、またはPlasmodium falciparum感染の治療に有用な任意の他の治療部分にコンジュゲートされ得る。例えば、以下を参照されたい。

【0049】

本発明はまた、PfPRH5ポリペプチドもしくはその抗原性断片および/または抗PfPRH5抗体もしくは断片に特異的に結合する二次抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、検出可能に標識された二次抗体）と複合体化した、本明細書で論じられる抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を含む複合体も提供する。本発明の実施形態では、複合体はインビトロである（例えば、固体基材に固定化されている）か、または対象の体内にある。本発明の実施形態では、PfPRH5は、固体基材（例えば、ラテラルフロー試験ストリップ）に固定化されるか、またはPlasmodium falciparumなどの細胞の表面上にある。不溶性マトリックス材料（例えば、ガラスまたはアガロースもしくはセファロースなどの多糖類、例えば、ビーズまたはその他の粒子）に共有結合されている固定化された抗PfPRH5抗体およびその抗原結合断片も本発明の一部であり、任意選択的に、固定化された抗体は、PfPRH5もしくはその抗原性断片、または二次抗体もしくはその断片と複合体化する。

10

【0050】

「単離された」抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、およびベクターは、それらが生成される細胞または細胞培養物からの他の生物学的分子を少なくとも部分的に含まない。このような生物学的分子には、核酸、タンパク質、他の抗体もしくは抗原結合断片、脂質、炭水化物、または細胞破片および成長培地などの他の材料が含まれる。単離された抗原結合タンパク質はさらに、宿主細胞からの生物学的分子などの発現系構成成分またはその成長培地を少なくとも部分的に含まない場合がある。一般に、「単離された」という用語は、このような生物学的分子の完全な欠如、または水、緩衝液、もしくは塩の欠如、または抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合断片）を含む医薬製剤の構成成分を指すことを企図するものではない。

20

【0051】

本発明は、本発明の抗原結合タンパク質（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、もしくはH1H29215P2）と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を含む。例えば、本発明は、アミノ酸M1-Y139が欠如しており、残基K140-Q526を含むがK247-L295が欠如しており、変異T216AおよびT299Aを有するPfPRH5変異エピトープ（例えば、PfPRH5ΔNL.6his）（任意選択的に、HisX6タグを含む）に結合する抗原結合タンパク質を含む。

30

40

【0052】

「エピトープ」という用語は、抗原結合タンパク質の特異的抗原結合部位、例えば、パラトープとして既知である抗体分子の可変領域と相互作用する（例えば、PfPRH5ポリペプチド上の）抗原決定基を指す。単一の抗原は、1つ超のエピトープを有し得る。したがって、異なる抗体は、抗原上の異なる領域へ結合し得、異なる生物学的効果を有し得る。「エピトープ」という用語は、Bおよび/またはT細胞が応答する抗原上の部位、および/または抗体により結合される抗原の領域を指す場合もある。エピトープは、構造的または機能的と定義され得る。機能的エピトープは概して、構造エピトープのサブセットで

50

あり、相互作用の親和性に直接寄与する残基を有する。エピトープは、線状または立体構造であってもよい、すなわち、非線状アミノ酸から構成され得る。特定の実施形態では、エピトープは、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基、またはスルホニル基などの分子の化学的に活性のある表面群である決定基を含み得、特定の実施形態では、特異的三次元構造特徴および/または比電荷特徴を有し得る。

【0053】

抗原結合タンパク質、例えば、抗体または断片またはポリペプチドのエピトープを決定するための方法には、アラニン走査変異分析、ペプチドプロット分析 (Reineke (2004) Methods Mol. Biol. 248: 443-63)、ペプチド切断分析、結晶学的研究、およびNMR分析が含まれる。さらに、エピトープ切除、エピトープ抽出、および抗原の化学修飾などの方法を用いることができる (Tomer (2000) Prot. Sci. 9: 487-496)。抗原結合タンパク質 (例えば、抗体または断片またはポリペプチド) が相互作用するポリペプチド内のアミノ酸を同定するために使用され得る別の方法は、質量分析によって検出される水素/重水素交換である。例えば、Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267: 252-259、Engen and Smith (2001) Anal. Chem. 73: 256A-265Aを参照されたい。

【0054】

本発明は、PfRH5、例えば、本明細書で論じられる変異PfRH5エピトープへの結合について、本発明の抗原結合タンパク質、例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2と競合する抗原結合タンパク質を含む。本明細書で使用される場合、「競合する」という用語は、抗原 (例えば、PfRH5またはPfRH5ΔNL.6his) に結合し、別の抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) の抗原への結合を阻害または遮断する抗原結合タンパク質 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) を指す。本用語は、両方の配向における2つの抗原結合タンパク質、例えば、抗体間の競合、すなわち、結合し、第2の抗体の結合を遮断する第1の抗体も含み、その逆も同様である。ある特定の実施形態では、第1の抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) および第2の抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) は、同じエピトープに結合し得る。あるいは、第1および第2の抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) は、異なるが、例えば、重複しているエピトープに結合し得、一方の結合が、例えば、立体障害を介して第2の抗体の結合を阻害または遮断する。抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) 間の競合は、当該技術分野で既知の方法によって、例えば、リアルタイム無標識バイオレイヤー干渉法アッセイによって測定され得る。本発明の実施形態では、第1および第2の抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) 間の競合は、第2の抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) と複合体化したPfRH5タンパク質またはその断片に結合する固定化された第1の抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) (最初はPfRH5タンパク質と複合体化しない) の能力を測定することによって決定される。複合体化していないPfRH5タンパク質と比較して、複合体化したPfRH5タンパク質に結合する第1の抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) の能力の低下は、第1および第2の抗PfRH5抗原結合タンパク質 (例えば、抗体) が競合することを示す。競合の程度は、結合の低下の割合として表すことができる。このような競合は、例えば、Octet RED384 バイオセンサー (Pall ForteBio Corp.)、ELISA (酵素結合免疫吸着アッセイ)、またはSPR (表面プラズモン

10

20

30

40

50

共鳴)で、リアルタイム無標識バイオレイヤー干渉法アッセイを使用して測定することができる。

【0055】

抗PfRH5抗原結合タンパク質(例えば、モノクローナル抗体(mAbs))間の結合競合は、Octet RED384バイオセンサー(Pall ForteBio Corp.)でのリアルタイム無標識バイオレイヤー干渉法アッセイを使用して決定することができる。例えば、2つの抗PfRH5モノクローナル抗体間の競合を決定するために、最初に、抗PfRH5 mAbを、チップを抗PfRH5 mAb(以降「mAb1」と呼ばれる)の溶液に浸すことによって抗hFc抗体でコーティングしたOctetバイオセンサーチップ(Pall ForteBio Corp. 7、#18-5060)上に捕捉することができる。次いで、遮断の正の対照として、抗体を捕捉したバイオセンサーチップを、mAbを遮断する溶液に浸漬することによって、既知の遮断アイソタイプ対照mAb(以降、「遮断mAb」と呼ばれる)で飽和させることができる。mAb2がmAb1と競合するかどうかを決定するために、次いで、バイオセンサーチップを、一定時間ブレインキュベートしたPfRH5ポリペプチドと第2の抗PfRH5 mAb(以降「mAb2」と呼ばれる)との複合溶液に続いて浸漬し、mAb1のPfRH5ポリペプチドへの結合を決定することができる。バイオセンサーチップは、実験の各ステップ間に緩衝液で洗浄され得る。リアルタイム結合応答が実験の過程の間監視され得、各ステップの終了時の結合応答が記録され得る。

10

【0056】

本発明の実施形態では、競合アッセイはバイオセンサープラットフォーム(例えば、Octet HTX)で行われ、1つの抗体がセンサーチップに結合されたPfRH5ポリペプチドに結合/複合体化され、PfRH5への第2の抗体の結合が評価される。事前に複合体化したPfRH5ポリペプチドに結合する第2の抗体の能力が評価され得、結合の低下(例えば、第1の抗体と複合体化していないPfRH5と比較して)または第2の抗体の結合の欠如が検出された場合、第1および第2の抗体は、PfRH5ポリペプチド結合について競合すると決定される。本発明の実施形態では、アッセイは、25およびpH約7、例えば、7.4で、例えば、緩衝液(例えば、HEPES)、塩(例えば、NaCl)、EDTA、界面活性剤(例えば、Tween-20)、および/または非特異的タンパク質(例えば、ウシ血清アルブミン)の存在下で行われる。本発明の実施形態では、PfRH5変異体(例えば、PfRH5ΔNL.6his)への結合は、競合アッセイで評価され、例えば、変異体は、アミノ酸M1-Y139が欠如しており、残基K140-Q526を含むが、K247-L295が欠如しており、変異T216AおよびT299Aを有する、PfRH5である(任意選択的に、HisX6タグを含む)。HisX6またはHis₆タグは、HHHHHH(配列番号365)を含むタグである。

20

30

【0057】

典型的には、何らかの方法で修飾される本発明の抗体または抗原結合断片は、PfRH5に特異的に結合する能力を保持し、例えば、その活性がモルベースで表される場合、そのPfRH5結合活性の少なくとも10%(親抗体と比較した場合)を保持する。好ましくは、本発明の抗体または抗原結合断片は、親抗体としてのPfRH5結合親和性の少なくとも20%、50%、70%、80%、90%、95%、または100%以上を保持する。本発明の抗体または抗原結合断片は、その生物学的活性を実質的に変化させない保存的または非保存的アミノ酸置換(抗体の「保存的変異体」または「機能保存的変異体」と呼ばれる)を含み得ることも企図される。

40

【0058】

本発明の抗PfRH5抗原結合タンパク質は、アミノ酸およびヌクレオチド配列が本明細書に具体的に記載されている免疫グロブリン鎖の変異体を含み得る。

【0059】

免疫グロブリン鎖などのポリペプチドの「変異体」(例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H

50

1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、またはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2 V_H 、 V_L 、HC、またはLC)は、比較がBLASTアルゴリズムによって行われる場合、本明細書に記載されている参照アミノ酸配列(例えば、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、354、10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、または306)と少なくとも約70~99.9%(例えば、70、72、74、75、76、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5、99.9%)同一または類似のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指し、アルゴリズムのパラメーターは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列間で最大の一致が得られるように選択される(例えば、期待しきい値:10、ワードサイズ:3、クエリー範囲における最大一致:0、BLOSUM 62マトリックス、ギャップコスト:存在11、拡張1、条件付き組成スコアマトリックス調整)。

10

20

【0060】

ポリヌクレオチドの「変異体」は、比較がBLASTアルゴリズムによって行われる場合、本明細書に記載されている参照ヌクレオチド配列(例えば、配列番号1、17、33、49、65、81、97、113、129、145、161、177、193、209、225、233、241、249、257、265、273、281、289、297、313、321、329、337、345、353、9、25、41、57、73、89、105、121、137、153、169、185、201、217、または305)と少なくとも約70~99.9%(例えば、70、72、74、75、76、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5、99.9%)同一のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを指し、アルゴリズムのパラメーターは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列間で最大の一致が得られるように選択される(例えば、期待しきい値:10、ワードサイズ:28、クエリー範囲における最大一致:0、一致/不一致スコア:1、-2、ギャップコスト:リニア)。

30

【0061】

本発明の実施形態では、抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体およびその抗原結合断片は、そのアミノ酸配列が、本明細書に、例えば、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは354に記載されている免疫グロブリン重鎖と少なくとも70%(例えば、80%、85%、90%、95%、99%)のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域、および/またはそのアミノ酸配列が、本明細書に、例えば、10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、もしくは306に記載されている免疫グロブリン軽鎖と少なくとも70%(例えば、80%、85%、90%、95%、99%)のアミノ酸配列同一性を有する軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。

40

【0062】

さらに、本発明の抗PfRH5抗原結合タンパク質は、例えば、ミスセンス変異(例えば、保存的置換)、ナンセンス変異、欠失、または挿入などの1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10)の変異を除いて、本明細書に記載されている

50

アミノ酸配列を含む変異免疫グロブリンポリペプチドを含み得る。例えば、本発明は、配列番号 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、または 306 に記載のアミノ酸配列を含むが、このような変異のうちの 1 つ以上を有する免疫グロブリン軽鎖変異体、および / または配列番号 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、234、242、250、258、266、274、282、290、298、314、322、330、338、346、もしくは 354 に記載のアミノ酸配列を含むが、このような変異のうちの 1 つ以上を有する免疫グロブリン重鎖変異体を含む、抗原結合タンパク質を含む。本発明の実施形態では、抗 PfRH5 抗原結合タンパク質は、CDR - L1、CDR - L2、および CDR - L3 を含む免疫グロブリン軽鎖変異体（このような CDR のうちの 1 つ以上（例えば、1 または 2 または 3）は、本明細書に具体的に記載されている配列に対してこのような変異（例えば、保存的置換）のうちの 1 つ以上を有する）、および / または CDR - H1、CDR - H2、および CDR - H3 を含む免疫グロブリン重鎖変異体（このような CDR のうちの 1 つ以上（例えば、1 または 2 または 3）は、本明細書に具体的に記載されている配列に対してこのような変異（例えば、保存的置換）のうちの 1 つ以上を有する）を含む。

10

20

30

40

50

【0063】

本発明はさらに、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、または 99.9% の配列同一性または類似性を有する、本明細書に記載されている 1 つ以上の変異 CDR（例えば、CDR - L1、CDR - L2、CDR - L3、CDR - H1、CDR - H2、および / または CDR - H3 のうちのいずれか 1 つ以上）を含む、変異抗 PfRH5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【0064】

本発明の実施形態はまた、本明細書に具体的に記載される対応する V_H、V_L、H_C、または L_C のアミノ酸配列と 70% 以上（例えば、80%、85%、90%、95%、97%、または 99%）の全体的なアミノ酸配列同一性または類似性を有するアミノ酸配列を含む、変異免疫グロブリン V_H および V_L、または H_C および L_C を含む、抗 PfRH5 抗体およびその抗原結合断片も含むが、このような免疫グロブリンの CDR - L1、CDR - L2、CDR - L3、CDR - H1、CDR - H2、および CDR - H3 は、変異体ではなく、本明細書に記載のアミノ酸配列を含む。したがって、このような実施形態では、このような抗原結合タンパク質内の CDR は、それ自体、変異体ではない。

【0065】

「保存的に修飾された変異体」または「保存的置換」は、類似の特徴（例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性 / 親水性、骨格構造、および剛性）を有する他のアミノ酸によるポリペプチド中のアミノ酸の 1 つ以上の置換がある変異体を指す。このような変化は、抗体または断片の生物学的活性を著しく破壊することなく頻繁に行うことができる。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換が生物学的活性を実質的に変化させないことを認識する（例えば、Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin / Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.) を参照されたい）。さらに、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物学的活性を著しく破壊する可能性が低い。本発明の抗 PfRH5 抗原結合タンパク質は、本明細書に記載のアミノ酸配列を有するが、1 つ以上の保存的に修飾された変形を有する免疫グロブリン鎖を含み得る。

【0066】

類似の化学的特性を備えた側鎖を有するアミノ酸基の例としては、1) 脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン、2) 脂肪族 - ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン、3) アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン、4) 芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン、5) 塩基性側鎖：

リジン、アルギニン、およびヒスチジン、6) 酸性側鎖：アスパラギン酸およびグルタミン酸、ならびに7) 含硫側鎖：システインおよびメチオニンが挙げられる。好ましい保存的アミノ酸置換基は、バリン - ロイシン - イソロイシン、フェニルアラニン - チロシン、リジン - アルギニン、アラニン - バリン、グルタミン酸 - アスパラギン酸、およびアスパラギン - グルタミンである。あるいは、保存的置換とは、Gonnet et al. (1992) Science 256:1443-45に開示されるPAM250対数尤度行列において正の値を有する任意の変化である。

【0067】

本発明の実施形態では、例えば、本明細書に記載のアミノ酸配列の変異体を含む免疫グロブリン鎖を含む、本発明の抗PfRH5抗原結合タンパク質は、次の機能的特性のうちの1つ以上を示す：

- 例えば、寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性によって測定されるとき、ヒト赤血球におけるPlasmodium falciparumのインビトロまたはインビボ成長を阻害し (例えば、非感染赤血球と比較して約51～約69%、または最大100% (例えば、抗PfRH5抗原結合タンパク質が細胞と96時間インキュベートされた場合))、例えば、抗原結合タンパク質は、H1H29100P、H1H29104P、H1H29127P、H1H29143P、またはこのようなタンパク質のうちの2つのその任意の組み合わせである (例えば、表2-1参照されたい)。

- 寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性によって測定されるとき、例えば、リン酸クロロキン (CQ) の存在下で (例えば、約4.81 nMまたは6.58 nMの濃度で)、例えば、CQの不在下で約34～61%、4.81 nMのCQの存在下で約32～51%、または6.58 nMのCQの存在下で約20%～75%の割合で、ヒト赤血球におけるインビトロまたはインビボPlasmodium falciparum株3D7または7G8の成長を阻害する。

- 例えば、本明細書の表5-1および5-2に記載されるように、25 で約4.72 pM～約1.67 nM、および/または37 で約1.10 pM～約1.10 nMのK_DでPfRH5ポリペプチドまたはその抗原性断片、例えば、PfRH5ΔNL.6hisに結合する。

- 例えば、寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性によって測定されるとき、例えば、非感染赤血球と比較して、表4-2に記載されている割合で、約666.67 nMの濃度で、ヒト赤血球におけるインビトロまたはインビボPlasmodium falciparum株D10、Dd2、7G8、W2-mef、3D7、HB3、FCR-1/FVO、Cam3.II、またはRF7の成長を阻害する。

- ベイシジンポリペプチドへのPfRH5ポリペプチド (例えば、約0.5 nMまたは2.0 nMの濃度のPfRH5ΔNL.6his) の結合、例えば、固体マトリックス (例えば、ELISAプレート) に結合しているベイシジンへのPfRH5の結合を (例えば、約1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%または100%) 遮断する (抗PfRH5抗原結合タンパク質は、約100 nMで存在する)。例えば、ベイシジンは、そのアミノ酸Thr25-His205であり、例えば、C末端リンカーDIEGRMD (配列番号363) で表され、その後

にヒトIgG1 (Pro100-Lys330) の一部、および6Xヒスチジンタグが続く。

- 例えば、表面プラズモン共鳴によって測定されるとき、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P

2、H1H29214P2、またはH1H29215P2と同じエピトープに結合し、例えば、アミノ末端残基M1-Y139が欠如しており、残基K140-Q526を含むが、K247-L295が欠如しており、変異T216AおよびT299A(PfRH5ΔNL.6his)を有し、例えば、C末端ヘキサヒスチジンタグをさらに含む、PfRH5に結合する。

●PfRH5ポリペプチド、例えば、PfRH5ΔNL.6hisへの結合について、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2と競合する。

【0068】

本発明は、その身体が、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2などの抗PfRH5抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合断片）を含む、非ヒト霊長類（NHP）（例えば、Aotusサルなどのサル）を含む。例えば、非ヒト霊長類は、抗原結合タンパク質が注射されているか、またはタンパク質を発現するように操作されている場合がある。本発明の実施形態では、非ヒト霊長類はAotus nancyanaeである。本発明の実施形態では、非ヒト霊長類（例えば、サル）は、Plasmodium falciparum（例えば、株3D7）に感染している。

【0069】

本発明は、任意の検出可能な程度までPfRH5の活性を阻害する分子を含む、「中和」または「アンタゴニスト」抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を含む。例えば、中和抗PfRH5抗原結合タンパク質は、Plasmodium falciparumの成長を阻害し、かつ/またはPfRH5/BSG結合を遮断し得る。

【0070】

「H1H29089P」、「H1H29094P」、「H1H29100P」、「H1H29104P」、「H1H29106P」、「H1H29109P」、「H1H29125P」、「H1H29127P」、「H1H29131P」、「H1H29134P」、「H1H29138P」、「H1H29141P」、「H1H29143P」、「H1H29146P2」、「H1H29147P2」、「H1H29149P2」、「H1H29151P2」、「H1H29163P2」、「H1H29166P2」、「H1H29171P2」、「H1H29179P2」、「H1H29183P2」、「H1H29187P2」、「H1H29192P2」、「H1H29196P2」、「H1H29198P2」、「H1H29207P2」、「H1H29209P2」、「H1H29214P2」、または「H1H29215P2」は、本明細書において表1-1に記載されている免疫グロブリン重鎖可変領域（V_Hまたはその変異体）および免疫グロブリン軽鎖可変領域（V_Lまたはその変異体）を含むか、またはそれらのCDR（CDR-H1（また

はその変異体)、C D R - H 2 (またはその変異体)、およびC D R - H 3 (またはその変異体))を含むV_Hおよび/またはそれらのC D R (C D R - L 1 (またはその変異体)、C D R - L 2 (またはその変異体)、およびC D R - L 3 (またはその変異体))を含むV_Lを含む、抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片(多重特異性抗原結合タンパク質を含む)を指し、例えば、免疫グロブリン鎖、可変領域、および/またはC D Rは、下記の特定のアミノ酸配列を含む。本発明の実施形態では、V_Hは、定常免疫グロブリン重鎖(例えば、I g G 1またはI g G 4などのI g G)に連結され、かつ/またはV_Lは、定常免疫グロブリン軽鎖(例えば、カッパまたはラムダ)に連結される。

【0071】

本発明の抗体および抗原結合断片は、本明細書に記載のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖、ならびに抗体または断片に対する細胞およびインビトロ翻訳後修飾を含む。例えば、本発明は、本明細書に記載の重鎖および/または軽鎖アミノ酸配列(例えば、C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、および/またはC D R - L 3)を含むP f R H 5に特異的に結合する抗体およびその抗原結合断片、ならびに1つ以上のアミノ酸残基がグリコシル化されている抗体および断片、1つ以上のA s n残基が脱アミド化されている抗体および断片、1つ以上の残基(例えば、M e t、T r p、および/またはH i s)が酸化されている抗体および断片、N末端G l nがピログルタメート(p y r o E)である抗体および断片、ならびに/またはC末端リジンが欠けている抗体および断片を含む。

【0072】

本発明は、本発明の抗P f R H 5抗原結合タンパク質、例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、またはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2を含む容器(例えば、プラスチックもしくはガラスの、例えばキャップを有するバイアル、またはクロマトグラフィーカラム、中空穴針、もしくはシリンジシリンダー)を提供する。

【0073】

本発明はまた、P f R H 5に特異的に結合する、1つ以上の抗原結合タンパク質(例えば、抗体または抗原結合断片)、例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、もしくはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2、またはその医薬組成物を含む注射器具も提供する。注射器具は、キットにパッケージされてもよい。注射器具は、非経口経路、例えば、筋肉内、皮下、または静脈内を介して対象の体内に物質を導入する器具である。例えば、注射器具は、例えば、注射される流体(例えば、抗体もしくは断片またはその医薬組成物を含む)を保持するためのシリンダーまたはバレル、流体を注射するための皮膚および/または血管を縫い合わせるための針、ならびに流体をシリンダーから押し出して針の穴に通すためのプランジャーを含むシリンジ(例えば、自動注射器などの医薬組成物で予め充填されている)であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

本発明はさらに、本発明の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質、例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、もしくは H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 を対象に投与するための方法を提供し、これには、例えば、非経口的に、抗原結合タンパク質を対象（例えば、ヒト）の体内に導入することが含まれる。例えば、本方法は、シリンジの針で対象の身体を刺し、抗原結合タンパク質を対象の体内、例えば、対象の静脈、動脈、腫瘍、筋肉組織、または皮下組織に注射することを含む。

10

【 0 0 7 5 】

ヒト抗体の調製

トランスジェニックマウスにおいてヒト抗体を生成するための方法は、当該技術分野で知られている。任意のこのような既知の方法は、P f R H 5 に特異的に結合するヒト抗体を作製するために、本発明の文脈において使用され得る。P f R H 5 に特異的に結合する抗体を生成するために、以下のうちのいずれか 1 つを含む免疫原を使用することができる。本発明のある特定の実施形態では、本発明の抗体は、完全長の天然 P f R H 5 で、または弱毒化生もしくは不活性化ウイルスで、またはタンパク質もしくはその断片をコードする DNA で免疫化したマウスから得られる。あるいは、P f R H 5 タンパク質またはその断片は、標準的な生化学的技術を使用して生成され、修飾され、免疫原として使用され得る。本発明の一実施形態では、免疫原は、組換え生成された P f R H 5 タンパク質またはその断片である。本発明のある特定の実施形態では、免疫原は、P f R H 5 ポリペプチドワクチンであり得る。ある特定の実施形態では、1 回以上の追加免疫注射が投与され得る。ある特定の実施形態では、免疫原は、E . c o l i において、またはチャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞などの任意の他の真核細胞もしくは哺乳類細胞において発現された組換え P f R H 5 ポリペプチドであり得る。

20

30

【 0 0 7 6 】

V E L O C I M M U N E（登録商標）技術（例えば、U S 6 , 5 9 6 , 5 4 1、R e g e n e r o n P h a r m a c e u t i c a l s、V E L O C I M M U N E（登録商標）を参照されたい）を使用して、ヒト可変領域と、マウス定常領域と、を有する、P f R H 5 に対する高親和性キメラ抗体を最初に単離することができる。V E L O C I M M U N E（登録商標）技術は、マウスが抗原刺激に対する応答においてヒト可変領域と、マウス定常領域と、を含む、抗体を産生するように、ヒト重鎖可変領域と、ヒト軽鎖可変領域と、を含む、ゲノムが内在性マウス定常領域座に動作可能に連結されたトランスジェニックマウスの生成を包含する。抗体の重鎖および軽鎖の可変領域をコードする DNA を単離し、ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域をコードする DNA に動作可能に連結する。次に、完全ヒト抗体を発現することができる細胞において DNA を発現させる。

40

【 0 0 7 7 】

概して、V E L O C I M M U N E（登録商標）マウスに関心対象の抗原を負荷し、抗体を発現するマウスからリンパ細胞（B 細胞など）を回収する。リンパ細胞を骨髓腫細胞株と融合させて不死化ハイブリドーマ細胞株を調製し得、関心対象の抗原に特異的な抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を同定するためにこのようなハイブリドーマ細胞株をスクリーニングおよび選択する。重鎖および軽鎖の可変領域をコードする DNA を単離し得、重鎖および軽鎖の望ましいアイソタイプ定常領域へ連結することができる。このような抗体タンパク質は、C H O 細胞などの細胞において産生され得る。代替的に、抗原特異的キメラ抗体または軽鎖および重鎖の可変ドメインをコードする DNA を抗原特異的リンパ球

50

から直接単離することができる。

【0078】

関心対象の抗体は、マウスB細胞からも単離することができる。簡潔に、脾細胞を各マウスから採取し、反応性抗体（抗原陽性B細胞）に結合して同定する選別試薬として関心対象の抗原を使用して、B細胞をFACSによって（例えば、US2007/0280945A1に記載されているように）選別する。組換え抗体を発現する細胞を調製するための、抗原陽性B細胞を同定および選別する様々な方法、ならびにPCRにより免疫グロブリン遺伝子発現カセットを構築する様々な方法は、当技術分野で周知である。例えば、WO2014/1460741、米国特許第7884054B2号、およびLiao, et al. June 2009. High-Throughput Isolation of Immunoglobulin Genes from Single Human B Cells and Expression as Monoclonal Antibodies. J Virol Methods 158(1-2):171-9を参照されたい。

10

【0079】

まず、ヒト可変領域とマウス定常領域とを有する高親和性キメラ抗体を単離する。抗体は、親和性、選択性、エピトープなどを含む所望の特徴について特徴付けられ、選択される。マウス定常領域は、本発明の完全ヒト抗体、例えば、野生型または修飾IgG1もしくはIgG4を生成するために所望のヒト定常領域で置換される。選択された定常領域は特異的用途に応じて変化し得るが、高親和性抗原結合特徴および標的特異性特徴は、可変領域に存在する。

20

【0080】

Fc変異体を含む抗PfRH5抗体

本発明のある特定の実施形態によると、例えば、中性pHと比較して酸性pHで、例えば、FcRn受容体への抗体結合を増強または減少させる1つ以上の変異を含むFcドメインを含む、抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片が提供される。例えば、本発明は、FcドメインのC_H2またはC_H3領域に変異を含む抗PfRH5抗体を含み、変異（複数可）は、酸性環境において（例えば、pHが約5.5～約6.0の範囲のエンドソームにおいて）、FcRnに対するFcドメインの親和性を増加させる。そのような突然変異は、動物に投与されたときに抗体の血清半減期の増加をもたらし得る。そのようなFc修飾の非限定的な例には、例えば、250位（例えば、EまたはQ）、250位および428位（例えば、LまたはF）、252位（例えば、L/Y/F/WまたはT）、254位（例えば、SまたはT）、および256位（例えば、S/R/Q/E/DまたはT）での修飾、または428位および/もしくは433位（例えば、H/L/R/S/P/QまたはK）および/もしくは434位（例えば、A、W、H、F、またはY[N434A、N434W、N434H、N434F、またはN434Y]）での修飾、または250位および/もしくは428位での修飾、または307位もしくは308位（例えば、308F、V308F）、および434位での修飾が含まれる。一実施形態において、修飾は428L（例えばM428L）および434S（例えばN434S）の修飾、428L、259I（例えば、V259I）、および308F（例えば、V308F）の修飾、433K（例えば、H433K）および434（例えば、434Y）の修飾、252、254、および256（例えば、252Y、254T、および256E）の修飾、250Qおよび428Lの修飾（例えば、T250QおよびM428L）、307および/または308の修飾（例えば、308Fまたは308P）を含む。さらに別の実施形態において、修飾は、265A（例えば、D265A）および/または297A（例えば、N297A）修飾を含む。

30

40

【0081】

例えば、本発明は、250Qおよび248L（例えば、T250QおよびM248L）、252Y、254T、および256E（例えば、M252Y、S254T、およびT256E）、428Lおよび434S（例えば、M428LおよびN434S）、257I

50

および 3 1 1 I (例えば、P 2 5 7 I および Q 3 1 1 I)、2 5 7 I および 4 3 4 H (例えば、P 2 5 7 I および N 4 3 4 H)、3 7 6 V および 4 3 4 H (例えば、D 3 7 6 V および N 4 3 4 H)、3 0 7 A、3 8 0 A、および 4 3 4 A (例えば、T 3 0 7 A、E 3 8 0 A、および N 4 3 4 A)、ならびに 4 3 3 K および 4 3 4 F (例えば、H 4 3 3 K および N 4 3 4 F) からなる群から選択される変異のうちの 1 つ以上の対または群を含む、F c ドメインを含む抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を含む。

【0082】

前述の F c ドメイン変異の任意の可能な組み合わせを含む、本明細書に記載される V_H および / または V_L を含む、抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片は、本発明の範囲内に企図される。

10

【0083】

本発明はまた、本明細書に記載の V_H と、キメラ重鎖定常 (C_H) 領域と、を含む、抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質、抗体、または抗原結合断片を含み、キメラ C_H 領域は、1 つ超の免疫グロブリンアイソタイプの C_H 領域に由来するセグメントを含む。例えば、本発明の抗体は、ヒト I g G 1 分子、ヒト I g G 2 分子、またはヒト I g G 4 分子に由来する C_H 3 ドメインの一部または全部と組み合わせられた、ヒト I g G 1 分子、ヒト I g G 2 分子、またはヒト I g G 4 分子に由来する C_H 2 ドメインの一部または全部を含む、キメラ C_H 領域を含み得る。特定の実施形態によると、本発明の抗体は、キメラヒンジ領域を有するキメラ C_H 領域を含む。例えば、キメラヒンジは、ヒト I g G 1 ヒンジ領域、ヒト I g G 2 ヒンジ領域、またはヒト I g G 4 ヒンジ領域に由来する「下部ヒンジ」配列 (E U 番号付けによる位置 2 2 8 ~ 2 3 6 のアミノ酸残基) と組み合わせられた、ヒト I g G 1 ヒンジ領域、ヒト I g G 2 ヒンジ領域、またはヒト I g G 4 ヒンジ領域に由来する「上部ヒンジ」アミノ酸配列 (E U 番号付けによる位置 2 1 6 ~ 2 2 7 のアミノ酸残基) を含み得る。特定の実施形態によると、キメラヒンジ領域は、ヒト I g G 1 またはヒト I g G 4 上部ヒンジに由来するアミノ酸残基と、ヒト I g G 2 下部ヒンジに由来するアミノ酸残基と、を含む。本明細書に記載されるようなキメラ C_H 領域を含む抗体は、特定の実施形態では、抗体の治療特性または薬物動態学的特性に悪影響を与えることなく、修飾 F c エフェクター機能を呈し得る。(例えば、WO 2 0 1 4 / 0 2 2 5 4 0 を参照されたい)。

20

【0084】

多重特異性抗原結合多タンパク質

本発明は、抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片、ならびにその使用方法およびこのような抗原結合タンパク質を作製する方法を含む。「抗 P f R H 5」抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片という用語は、P f R H 5 に特異的に結合する少なくとも 1 つの第 1 の抗原結合ドメイン (例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、または H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 からの抗原結合ドメイン) と、異なる抗原または第 1 の抗原結合ドメインとは異なる P f R H 5 のエピトープに結合する少なくとも 1 つの第 2 抗原結合ドメイン (例えば、C D 3、C D 1 6、B S G (ベシジン)、E X P 1、M S P 1、M S P 2、M S P M S P 3、M S P 4、M S P 5、M S P 6、M S P 7、M S P 9、M S P 1 0 G L U R P、S e r a、R A M A、S E A、A M A 1、M T R A P、P T R A M P、A S P、R H 1、R H 2 a、R H 2 b、R H 4、R A P 1、R A P 2、R A P 3、R h o p H 1、R h o p H 2、R h o p H 3、E M A 1 7 5、E M A 1 4 0、および / または E B A 1 8 1) と、を含む、多重特異

30

40

50

性（例えば、二重特異性またはバイパラトピック）分子を含む。本発明の実施形態では、第１および第２のエピトープは重複する。本発明の別の実施形態では、第１および第２のエピトープは重複しない。

【００８５】

本発明の実施形態では、多重特異性抗原結合タンパク質は、P f R H 5、および細胞傷害性Ｔ細胞、ＮＫ細胞、単核食細胞、または好中球などの免疫細胞の活性化を引き起こす抗原、例えば、C D 3もしくはC D 1 6に結合する。

【００８６】

「H 1 H 2 9 0 8 9 P」、「H 1 H 2 9 0 9 4 P」、「H 1 H 2 9 1 0 0 P」、「H 1 H 2 9 1 0 4 P」、「H 1 H 2 9 1 0 6 P」、「H 1 H 2 9 1 0 9 P」、「H 1 H 2 9 1 2 5 P」、「H 1 H 2 9 1 2 7 P」、「H 1 H 2 9 1 3 1 P」、「H 1 H 2 9 1 3 4 P」、「H 1 H 2 9 1 3 8 P」、「H 1 H 2 9 1 4 1 P」、「H 1 H 2 9 1 4 3 P」、「H 1 H 2 9 1 4 6 P 2」、「H 1 H 2 9 1 4 7 P 2」、「H 1 H 2 9 1 4 9 P 2」、「H 1 H 2 9 1 5 1 P 2」、「H 1 H 2 9 1 6 3 P 2」、「H 1 H 2 9 1 6 6 P 2」、「H 1 H 2 9 1 7 1 P 2」、「H 1 H 2 9 1 7 9 P 2」、「H 1 H 2 9 1 8 3 P 2」、「H 1 H 2 9 1 8 7 P 2」、「H 1 H 2 9 1 9 2 P 2」、「H 1 H 2 9 1 9 6 P 2」、「H 1 H 2 9 1 9 8 P 2」、「H 1 H 2 9 2 0 7 P 2」、「H 1 H 2 9 2 1 4 P 2」、または「H 1 H 2 9 2 1 5 P 2」は、それぞれ、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、もしくはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2のH C D RおよびL C D R、V_HおよびV_L、またはH CおよびL C（本明細書に記載されるその変異体を含む）と、異なるエピトープに結合する１つ以上の抗原結合ドメインと、を含む、多重特異性分子、例えば、抗体または抗原結合断片を含む。

【００８７】

本発明の実施形態では、多重特異性分子に含まれ得る、P f R H 5に特異的に結合する抗原結合ドメインは、以下を含む：

(1)

(i) H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、およびH 1 H 2 9 2 1 5 P 2から選択される免疫グロブリン重鎖由来のC D R - H 1、C D R - H 2、およびC D R - H 3を含む、重鎖可変ドメイン配列、ならびに

(i i) それぞれ、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8

P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 から選択される免疫グロブリン重鎖由来の C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3 を含む、軽鎖可変ドメイン配列、

または

(2)

(i) H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、
H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 から選択される、重鎖可変ドメイン (V_H) 配列、ならびに

10

(i i) それぞれ、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、
H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 から選択される、軽鎖可変ドメイン (V_L) 配列、

20

ならびに異なるエピトープに結合する 1 つ以上の抗原結合ドメイン。

【 0 0 8 8 】

本発明の実施形態では、多重特異性抗体または断片は、2 つ超の異なる結合特異性 (例えば、三重特異性分子)、例えば、第 1 および / または第 2 の抗原結合ドメインと同じまたは異なる 1 つ以上の追加の抗原結合ドメインを含む。

【 0 0 8 9 】

本発明の一実施形態では、二重特異性抗原結合断片は、第 1 のエピトープ (例えば、P f R H 5) に対して結合特異性を有する第 1 の s c F v (例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 の V_H および V_L を含む) と、第 2 の異なるエピトープに対して結合特異性を有する第 2 の s c F v と、を含む。
例えば、本発明の実施形態では、第 1 および第 2 の s c F v は、リンカー、例えば、ペプチドリンカー (例えば、(G G G G S)_n (配列番号 3 6 4) などの G S リンカーであり、配列中、n は、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である) で繋がれている。他の二重特異性抗原結合断片は、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、
H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 の V_H および V_L を含む) と、第 2 の異なるエピトープに対して結合特異性を有する第 2 の s c F v と、を含む。

30

40

50

6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、およびH 1 H 2 9 2 1 5 P 2の重鎖および軽鎖C D Rを含む二重特異性I g G抗体、ならびに異なるエピトープに結合する別の抗体のF (a b)₂を含む。

【 0 0 9 0 】

免疫結合体

本発明は、トキソイド（例えば、ジフテリアトキソイドまたは破傷風トキソイド）などの別の部分、例えば治療部分（「イムノコンジュゲート」）、またはP l a s m o d i u m f a l c i p a r u m感染を治療するための抗寄生虫薬にコンジュゲートされた抗P f R H 5抗原結合タンパク質、例えば、抗体もしくは抗原結合断片を包含する。本発明の実施形態では、抗P f R H 5抗体または断片は、本明細書に記載のさらなる治療剤のいずれかにコンジュゲートされる。本明細書で使用される場合、「イムノコンジュゲート」という用語は、別の分子に化学的または生物学的に連結されている抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を指す。

10

【 0 0 9 1 】

治療方法

本発明は、治療有効量の抗P f R H 5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片（例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、またはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2）を、このような治療または予防を必要とする対象（例えば、ヒト）に投与することにより、P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m感染（例えば、マラリア）を治療または予防するための方法を提供する。「マラリア」は、寄生虫P l a s m o d i u m f a l c i p a r u mによる宿主の感染によって引き起こされる、感染した雌の蚊（例えば、A n o p h e l e s m o s q u i t o s）の咬傷によって頻繁に伝染する疾患である。「P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m感染」という用語は、P l a s m o d i u m f a l c i p a r u mによる対象の身体への侵入を指し、マラリアを包含する。

20

30

【 0 0 9 2 】

P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m感染を治療または予防するための抗P f R H 5抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片（例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、またはH 1 H 2 9 2 1 5 P 2）の有効量または治療有効量は、治療対象における感染の1つ以上の兆候および/または症状を、このような兆候および/もしくは症状の後退または排除を誘導することによるか、あるいはこのような兆候および/もしくは症状の進行を阻害することによるかにかかわらず、軽減するのに十分な抗体または断片の量を指す。投与の量は、投与される対象の年齢および大きさ、標的疾患、状態、投与経路などによって変動し得る。本発明の実施形態では、例えば成人の対象におけるP l a s m o d i u m f a l c i p a r u m感染を治療または予防するための、本発明の抗P f R H 5抗原結合タンパク質、例えば、抗体またはその抗原結合断

40

50

片の有効量または治療有効量は、約 $1\text{ mg/kg} \sim 150\text{ mg/kg}$ である。感染の重症度に応じて、治療の頻度および期間を調整することができる。ある特定の実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、初期用量で投与され得、その後、1回以上の二次用量が続く。ある特定の実施形態では、初期用量に続いて、初期用量とほぼ同じか、またはそれ未満であり得る量で、抗原結合タンパク質の2回目または複数の後続用量の投与が行われ得、後続用量は、少なくとも1日～3日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間、少なくとも10週間、少なくとも12週間、または少なくとも14週間離れている。

【0093】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、例えば、*Plasmodium falciparum* 感染の予防および/または治療を必要とする哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ヤギ、ウサギ）、好ましくは、ヒトを指す。対象は、*Plasmodium falciparum* 感染を有するか、または *Plasmodium falciparum* 感染を発症する素因があるか、またはこのような感染を発症するリスクが高い可能性がある。*Plasmodium falciparum* 感染を発症する素因がある対象、または *Plasmodium falciparum* 感染に罹患するリスクが高い可能性がある対象には、例えば自己免疫疾患による免疫系が低下したそれらの対象、免疫抑制療法を受けているそれらの個人、ヒト免疫不全症（HIV）もしくは後天性免疫不全症候群（AIDS）に苦しんでいるそれらの個人、白血球を枯渇もしくは破壊するある特定の形態の貧血、放射線もしくは化学療法を受けているそれらの個人、または炎症性疾患に苦しんでいるそれらの個人が含まれる。さらに、極端に若いまたは老齢の対象は、素因がある可能性がある。特に熱帯、南アメリカ、中央アメリカ、アフリカ、東南アジア、および東地中海地域で蚊に接触または接近するあらゆる個人は、*Plasmodium falciparum* 感染を発症するリスクが高くなる。

【0094】

「治療する」または「治療すること」は、対象における感染の1つ以上の兆候または症状が低減または排除されるように、抗 PfPR5 抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体または抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）を、*Plasmodium falciparum* 感染を有する対象に投与することを企図し、例えば、*Plasmodium falciparum* は、対象の身体から低減または実質的に排除される（例えば、完全に排除される）。

【0095】

Plasmodium falciparum 感染の兆候および症状には以下が含まれる：

- 貧血、
- 血便、
- 悪寒、発熱、発汗、
- 昏睡、
- けいれん、
- 頭痛、
- 黄疸、

- 筋肉痛、
- 悪心および嘔吐、
- 脾臓の肥大、
- 黄疸、
- 肝臓の肥大、
- 呼吸数の増加、
- 血流、肝臓、または赤血球中の *Plasmodium falciparum*、
- 貧血、
- 溶血、
- 血流中の遊離ヘモグロビン、
- ヘモグロビン尿、
- 急性腎不全、
- 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、
- 低血圧、
- 代謝性アシドーシス、ならびに
- 低血糖。

10

【0096】

本発明はまた、*Plasmodium falciparum* 感染を予防するために、抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体またはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、または H1H29215P2）を、このような感染のリスクがある（例えば、素因のある、またはリスクが高い）対象に予防的に投与することも包含する。「予防する」または「予防すること」は、対象の身体に感染が現れる可能性を阻害するかもしれない減少させるか、または感染が発生した場合、重症度を低下させるように、抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体または抗原結合断片を、*Plasmodium falciparum* に感染していない対象に投与することを企図する。

20

30

【0097】

組み合わせおよび医薬組成物

本発明は、抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質および 1 つ以上の成分を含む組成物、ならびにその使用方法およびこのような組成物を作製する方法を提供する。

【0098】

抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体およびその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、または H1H29215P2）の医薬組成物を調製するために、抗原結合タンパク質は、医薬的に許容される担体または賦形剤と混合される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National F

40

50

ormulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984); Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.を参照されたい。本発明の実施形態では、医薬組成物は無菌である。このような組成物は本発明の一部である。

10

【0099】

本発明の医薬組成物は、医薬的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、および/または安定剤、例えば、水、緩衝剤、安定剤、保存剤、等張化剤、非イオン性界面活性剤、抗酸化剤、および/または他の様々な添加剤を含む。

20

【0100】

本発明の範囲は、抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）を含む、乾燥、例えば、凍結乾燥組成物、または医薬的に許容される担体を含むが、実質的に水を欠くその医薬組成物を含む。

30

【0101】

本発明のさらなる実施形態では、本明細書に開示される抗PfRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体またはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）に関連する、対象に投与されるさらなる治療剤は、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (Nov. 1, 2002))に従って対象に投与される。

40

【0102】

抗原結合タンパク質またはその組成物の投与様式は変動し得る。投与経路には、経口、直腸、経粘膜、腸、非経口、筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接脳室内、静脈内、

50

腹腔内、鼻腔内、眼内、吸入、吹送、局所、皮膚、経皮、または動脈内が含まれる。

【0103】

本発明は、抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体またはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）を、対象に投与するための方法を提供し、これには、タンパク質もしくは医薬組成物またはそれらの組み合わせを対象の体内に導入することが含まれる。例えば、本方法は、シリンジの針で対象の身体を刺し、抗原結合タンパク質もしくは医薬組成物またはそれらの組み合わせを対象の体内、例えば、対象の静脈、動脈、腫瘍、筋肉組織、または皮下組織に注射することを含む。

10

【0104】

本発明は、抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）、または医薬的に許容される担体を含む医薬組成物、またはそれらの組み合わせのいずれかを含む容器（例えば、プラスチックもしくはガラスの、例えばキャップを有するバイアル、またはクロマトグラフィーカラム、中空穴針、もしくはシリンジシリンダー）を提供する。

20

30

【0105】

本発明は、1つ以上のさらなる治療剤に関連する、抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体またはその抗原結合断片（例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2）を含む組み合わせを含む。抗PfPRH5抗原結合タンパク質およびさらなる治療剤は、単一の組成物または別個の組成物であり得る。例えば、本発明の実施形態では、さらなる治療剤は、抗寄生虫剤または抗マラリア治療剤である。本発明の実施形態では、さらなる治療剤は、クロロキン、アトバクオン、および/またはプログアニル、アルテメテル、および/またはルメファントリン、メフロキン、キニーネ、キニジン、ドキシサイクリン（任意選択的にキニーネと組み合わせる）、および/またはクリンダマイシン（任意選択的にキニーネと組み合わせる）である。本発明の実施形態では、さらなる治療剤は、抗マラリアワクチン、例えば、RTS, S/AS01（Mosquirixとして販売されている）などのワクチンである。さらなる治療剤に関連する、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P

40

50

、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P
、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P
、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147
P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H2
9166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、
H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H2919
8P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、または
H1H29215P2を投与することによる、治療または予防を必要とする対象において
Plasmodium falciparum感染を治療または予防する方法は、本発明
の一部である。

10

【0106】

本発明は、互いに会合した本発明の抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合
タンパク質）のうちの2つ以上（例えば、2、3、または4）を含む組み合わせを含む。
例えば、H1H29089PがAb1の場合、H1H29094PがAb2の場合、H1
H29100PがAb3の場合、H1H29104PがAb4の場合、H1H29106
PがAb5の場合、H1H29109PがAb6の場合、H1H29125PがAb7の
場合、H1H29127PがAb8の場合、H1H29131PがAb9の場合、H1H
29134PがAb10の場合、H1H29138PがAb11の場合、H1H2914
1PがAb12の場合、H1H29143PがAb13の場合、H1H29146P2が
Ab14の場合、H1H29147P2がAb15の場合、H1H29149P2がAb
16の場合、H1H29151P2がAb17の場合、H1H29163P2がAb18
の場合、H1H29166P2がAb19の場合、H1H29171P2がAb20の場
合、H1H29179P2がAb21の場合、H1H29183P2がAb22の場合、
H1H29187P2がAb23の場合、H1H29192P2がAb24の場合、H1
H29196P2がAb25の場合、H1H29198P2がAb26の場合、H1H2
9207P2がAb27の場合、H1H29214P2がAb28の場合、H1H292
15P2がAb29の場合、およびH1H29209PがAb30の場合、本発明のこの
ような組成物は、互に関連する、本発明の以下の抗原結合タンパク質（例えば、抗体お
よび/または抗原結合タンパク質）を含む組み合わせを含む：

20

【化 1 - 1】

Ab1 & Ab2	Ab1 & Ab18	Ab2 & Ab7	Ab2 & Ab23	Ab3 & Ab13	Ab3 & Ab29	Ab4 & Ab20	Ab5 & Ab12	Ab5 & Ab28	Ab6 & Ab21	
Ab1 & Ab3	Ab1 & Ab19	Ab2 & Ab8	Ab2 & Ab24	Ab3 & Ab14	Ab4 & Ab5	Ab4 & Ab21	Ab5 & Ab13	Ab5 & Ab29	Ab6 & Ab22	
Ab1 & Ab4	Ab1 & Ab20	Ab2 & Ab9	Ab2 & Ab25	Ab3 & Ab15	Ab4 & Ab6	Ab4 & Ab22	Ab5 & Ab14	Ab6 & Ab7	Ab6 & Ab23	
Ab1 & Ab5	Ab1 & Ab21	Ab2 & Ab10	Ab2 & Ab26	Ab3 & Ab16	Ab4 & Ab7	Ab4 & Ab23	Ab5 & Ab15	Ab6 & Ab8	Ab6 & Ab24	10
Ab1 & Ab6	Ab1 & Ab22	Ab2 & Ab11	Ab2 & Ab27	Ab3 & Ab17	Ab4 & Ab8	Ab4 & Ab24	Ab5 & Ab16	Ab6 & Ab9	Ab6 & Ab25	
Ab1 & Ab7	Ab1 & Ab23	Ab2 & Ab12	Ab2 & Ab28	Ab3 & Ab18	Ab4 & Ab9	Ab4 & Ab25	Ab5 & Ab17	Ab6 & Ab10	Ab6 & Ab26	
Ab1 & Ab8	Ab1 & Ab24	Ab2 & Ab13	Ab2 & Ab29	Ab3 & Ab19	Ab4 & Ab10	Ab4 & Ab26	Ab5 & Ab18	Ab6 & Ab11	Ab6 & Ab27	20
Ab1 & Ab9	Ab1 & Ab25	Ab2 & Ab14	Ab3 & Ab4	Ab3 & Ab20	Ab4 & Ab11	Ab4 & Ab27	Ab5 & Ab19	Ab6 & Ab12	Ab6 & Ab28	
Ab1 & Ab10	Ab1 & Ab26	Ab2 & Ab15	Ab3 & Ab5	Ab3 & Ab21	Ab4 & Ab12	Ab4 & Ab28	Ab5 & Ab20	Ab6 & Ab13	Ab6 & Ab29	
Ab1 & Ab11	Ab1 & Ab27	Ab2 & Ab16	Ab3 & Ab6	Ab3 & Ab22	Ab4 & Ab13	Ab4 & Ab29	Ab5 & Ab21	Ab6 & Ab14	Ab7 & Ab8	
Ab1 & Ab12	Ab1 & Ab28	Ab2 & Ab17	Ab3 & Ab7	Ab3 & Ab23	Ab4 & Ab14	Ab5 & Ab6	Ab5 & Ab22	Ab6 & Ab15	Ab7 & Ab9	30
Ab1 & Ab13	Ab1 & Ab29	Ab2 & Ab18	Ab3 & Ab8	Ab3 & Ab24	Ab4 & Ab15	Ab5 & Ab7	Ab5 & Ab23	Ab6 & Ab16	Ab7 & Ab10	
Ab1 & Ab14	Ab2 & Ab3	Ab2 & Ab19	Ab3 & Ab9	Ab3 & Ab25	Ab4 & Ab16	Ab5 & Ab8	Ab5 & Ab24	Ab6 & Ab17	Ab7 & Ab11	
Ab1 & Ab15	Ab2 & Ab4	Ab2 & Ab20	Ab3 & Ab10	Ab3 & Ab26	Ab4 & Ab17	Ab5 & Ab9	Ab5 & Ab25	Ab6 & Ab18	Ab7 & Ab12	
Ab1 & Ab16	Ab2 & Ab5	Ab2 & Ab21	Ab3 & Ab11	Ab3 & Ab27	Ab4 & Ab18	Ab5 & Ab10	Ab5 & Ab26	Ab6 & Ab19	Ab7 & Ab13	40
Ab1 & Ab17	Ab2 & Ab6	Ab2 & Ab22	Ab3 & Ab12	Ab3 & Ab28	Ab4 & Ab19	Ab5 & Ab11	Ab5 & Ab27	Ab6 & Ab20	Ab7 & Ab14	

【化 1 - 2】

Ab7 & Ab15	Ab8 & Ab10	Ab8 & Ab26	Ab9 & Ab22	Ab10 & Ab17	Ab10 & Ab29	Ab11 & Ab23	Ab12 & Ab18	Ab13 & Ab14	Ab13 & Ab26	
Ab7 & Ab16	Ab8 & Ab11	Ab8 & Ab27	Ab9 & Ab23	Ab10 & Ab18	Ab11 & Ab12	Ab11 & Ab24	Ab12 & Ab19	Ab13 & Ab15	Ab13 & Ab27	
Ab7 & Ab17	Ab8 & Ab12	Ab8 & Ab28	Ab9 & Ab24	Ab10 & Ab19	Ab11 & Ab13	Ab11 & Ab25	Ab12 & Ab20	Ab13 & Ab16	Ab13 & Ab28	10
Ab7 & Ab19	Ab8 & Ab14	Ab9 & Ab10	Ab9 & Ab26	Ab10 & Ab20	Ab11 & Ab14	Ab11 & Ab26	Ab12 & Ab21	Ab13 & Ab17	Ab13 & Ab29	
Ab7 & Ab20	Ab8 & Ab15	Ab9 & Ab11	Ab9 & Ab27	Ab10 & Ab21	Ab11 & Ab15	Ab11 & Ab27	Ab12 & Ab22	Ab13 & Ab18	Ab14 & Ab15	20
Ab7 & Ab22	Ab8 & Ab17	Ab9 & Ab13	Ab9 & Ab29	Ab10 & Ab22	Ab11 & Ab16	Ab11 & Ab28	Ab12 & Ab23	Ab13 & Ab19	Ab14 & Ab16	
Ab7 & Ab23	Ab8 & Ab18	Ab9 & Ab14	Ab10 & Ab11	Ab10 & Ab23	Ab11 & Ab17	Ab11 & Ab29	Ab12 & Ab24	Ab13 & Ab20	Ab14 & Ab17	
Ab7 & Ab24	Ab8 & Ab19	Ab9 & Ab15	Ab10 & Ab12	Ab10 & Ab24	Ab11 & Ab18	Ab12 & Ab13	Ab12 & Ab25	Ab13 & Ab21	Ab14 & Ab18	30
Ab7 & Ab26	Ab8 & Ab21	Ab9 & Ab17	Ab10 & Ab13	Ab10 & Ab25	Ab11 & Ab19	Ab12 & Ab14	Ab12 & Ab26	Ab13 & Ab22	Ab14 & Ab19	
Ab7 & Ab27	Ab8 & Ab22	Ab9 & Ab18	Ab10 & Ab14	Ab10 & Ab26	Ab11 & Ab20	Ab12 & Ab15	Ab12 & Ab27	Ab13 & Ab23	Ab14 & Ab20	
Ab7 & Ab28	Ab8 & Ab23	Ab9 & Ab19	Ab10 & Ab15	Ab10 & Ab27	Ab11 & Ab21	Ab12 & Ab16	Ab12 & Ab28	Ab13 & Ab24	Ab14 & Ab21	40
Ab8 & Ab9	Ab8 & Ab25	Ab9 & Ab21	Ab10 & Ab16	Ab10 & Ab28	Ab11 & Ab22	Ab12 & Ab17	Ab12 & Ab29	Ab13 & Ab25	Ab14 & Ab22	

【化 1 - 3】

Ab14 & Ab23	Ab15 & Ab21	Ab16 & Ab20	Ab17 & Ab20	Ab18 & Ab21	Ab19 & Ab23	Ab20 & Ab26	Ab22 & Ab23	Ab23 & Ab29	Ab26 & Ab29	
Ab14 & Ab24	Ab15 & Ab22	Ab16 & Ab21	Ab17 & Ab21	Ab18 & Ab22	Ab19 & Ab24	Ab20 & Ab27	Ab22 & Ab24	Ab24 & Ab25	Ab27 & Ab28	
Ab14 & Ab25	Ab15 & Ab23	Ab16 & Ab22	Ab17 & Ab22	Ab18 & Ab23	Ab19 & Ab25	Ab20 & Ab28	Ab22 & Ab25	Ab24 & Ab26	Ab27 & Ab29	10
Ab14 & Ab26	Ab15 & Ab24	Ab16 & Ab23	Ab17 & Ab23	Ab18 & Ab24	Ab19 & Ab26	Ab20 & Ab29	Ab22 & Ab26	Ab24 & Ab27	Ab28 & Ab29	
Ab14 & Ab27	Ab15 & Ab25	Ab16 & Ab24	Ab17 & Ab24	Ab18 & Ab25	Ab19 & Ab27	Ab21 & Ab22	Ab22 & Ab27	Ab24 & Ab28	Ab1 & Ab30	
Ab14 & Ab28	Ab15 & Ab26	Ab16 & Ab25	Ab17 & Ab25	Ab18 & Ab26	Ab19 & Ab28	Ab21 & Ab23	Ab22 & Ab28	Ab24 & Ab29	Ab2 & Ab30	20
Ab14 & Ab29	Ab15 & Ab27	Ab16 & Ab26	Ab17 & Ab26	Ab18 & Ab27	Ab19 & Ab29	Ab21 & Ab24	Ab22 & Ab29	Ab25 & Ab26	Ab3 & Ab30	
Ab15 & Ab16	Ab15 & Ab28	Ab16 & Ab27	Ab17 & Ab27	Ab18 & Ab28	Ab20 & Ab21	Ab21 & Ab25	Ab23 & Ab24	Ab25 & Ab27	Ab4 & Ab30	
Ab15 & Ab17	Ab15 & Ab29	Ab16 & Ab28	Ab17 & Ab28	Ab18 & Ab29	Ab20 & Ab22	Ab21 & Ab26	Ab23 & Ab25	Ab25 & Ab28	Ab5 & Ab30	30
Ab15 & Ab18	Ab16 & Ab17	Ab16 & Ab29	Ab17 & Ab29	Ab19 & Ab20	Ab20 & Ab23	Ab21 & Ab27	Ab23 & Ab26	Ab25 & Ab29	Ab6 & Ab30	
Ab15 & Ab19	Ab16 & Ab18	Ab17 & Ab18	Ab18 & Ab19	Ab19 & Ab21	Ab20 & Ab24	Ab21 & Ab28	Ab23 & Ab27	Ab26 & Ab27	Ab7 & Ab30	
Ab15 & Ab20	Ab16 & Ab19	Ab17 & Ab19	Ab18 & Ab20	Ab19 & Ab22	Ab20 & Ab25	Ab21 & Ab29	Ab23 & Ab28	Ab26 & Ab28	Ab8 & Ab30	
									Ab9 & Ab30	40
									Ab10 & Ab30	

【化 1 - 4】

Ab11	Ab13	Ab15	Ab17	Ab19	Ab21	Ab23	Ab25	Ab27	Ab29
&	&	&	&	&	&	&	&	&	&
Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30
Ab12	Ab14	Ab16	Ab18	Ab20	Ab22	Ab24	Ab26	Ab28	
&	&	&	&	&	&	&	&	&	
Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	Ab30	

【0107】

10

本発明の実施形態では、本組成物は、2つ以上の非競合抗原結合タンパク質を含む。本発明の抗 PfPRH5 抗体間の交差競合を下の表 6 - 1 に要約する。

【0108】

「に関連する」という用語は、構成成分、抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体またはその抗原結合断片は、クロロキンなどの別の薬剤とともに、例えば、同時送達のために単一の組成物に製剤化されるか、または別個に2つ以上の組成物に製剤化され得る（例えば、各構成成分を含むキット）ことを示す。各構成成分は、他の構成成分が投与されるときとは異なる時に対象に投与することができ、例えば、各投与は、所与の期間にわたって間隔を置いて（例えば、別個にまたは連続的に）非同時に与えられてもよい。さらに、別個の構成成分は、同じ経路または異なる経路によって対象に投与され得る。

20

【0109】

試験および診断

マラリアの早期診断は、肯定的な臨床成果を得るのに役立つ。本発明は、対象における *Plasmodium falciparum* 感染（例えば、マラリア）を治療する方法を提供し、これには、対象における感染を診断することと、対象が感染していると診断された場合、治療有効量の抗 PfPRH5 抗原結合タンパク質、例えば、抗体または抗原結合断片を対象に投与することと、が含まれる。例えば、Moody, Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites, Clinical Microbiology Reviews 15(1): 66 - 78 (2002) を参照されたい。

30

【0110】

Plasmodium falciparum 感染は、顕微鏡で（例えば、蛍光顕微鏡）診断することができる。例えば、*Plasmodium falciparum* は、顕微鏡下で、例えば、顕微鏡スライド（例えば、厚層血液膜または薄層血液膜）上の「血液塗抹標本」として広げた対象の少量の血液を検査することによって同定され得る。検査の前に、標本を染色する（例えば、ギムザ染色で）ことができる。本発明は、*Plasmodium falciparum* 感染（本明細書で論じられるような）を治療するための方法を含み、感染は、顕微鏡で診断される。

【0111】

40

本発明の実施形態では、対象からの試料における *Plasmodium falciparum* の存在は、*Plasmodium falciparum* 乳酸脱水素酵素を検出することによって検出される。既知の非感染試料の対照試料よりも高い LDH が試験試料において検出された場合、試験試料は、*Plasmodium falciparum* を含んでいると決定される。例えば、Miura, H. Zhou, A. Diouf, S. E. Moretz, M. P. Fay, L. H. Miller, L. B. Martin, M. A. Pierce, R. D. Ellis, G. E. D. Mullen, C. A. Long. Anti-Apical-Membrane-Antigen-1 antibody is more effective than anti-42-kilodalton-Merozoite-Surface-Protein-1 antibody in inhibi

50

ting *Plasmodium falciparum* growth, as determined by the in vitro growth inhibition assay. Clin Vaccine Immunol. 16, 963-968 (2009). PMID: PMC2708396を参照されたい。

【0112】

*Plasmodium falciparum*の核酸の存在は、例えば、小サブユニット18S rRNAおよび/またはスポロゾイト周囲(CS)遺伝子を検出するために、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を使用して検出することもできる。

【0113】

*Plasmodium falciparum*感染は、対象の体内の寄生虫の抗原を検出することによっても診断することができる。例えば、本発明の実施形態では、抗原は、例えば、迅速な診断試験を使用して、免疫原的に検出される。例えば、Van der Palen et al. Test characteristics of two rapid antigen detection tests (SD FK50 and SD FK60) for the diagnosis of malaria in returned travelers, Malaria Journal 8:90 (2009)、または米国特許第5712170号を参照されたい。

【0114】

抗PfPRH5抗原結合タンパク質、例えば、本発明の抗体またはその抗原結合断片(例えば、H1H29089P、H1H29094P、H1H29100P、H1H29104P、H1H29106P、H1H29109P、H1H29125P、H1H29127P、H1H29131P、H1H29134P、H1H29138P、H1H29141P、H1H29143P、H1H29146P2、H1H29147P2、H1H29149P2、H1H29151P2、H1H29163P2、H1H29166P2、H1H29171P2、H1H29179P2、H1H29183P2、H1H29187P2、H1H29192P2、H1H29196P2、H1H29198P2、H1H29207P2、H1H29209P2、H1H29214P2、またはH1H29215P2)は、試料(例えば、血液などの体液)中のPfPRH5(例えば、PfPRH5タンパク質を含む*Plasmodium falciparum*細胞)を検出および/または測定するために使用され得る。PfPRH5の例示的アッセイは、例えば、試料を本発明の抗PfPRH5抗原結合タンパク質と接触させることを含み得、例えば、抗PfPRH5抗原結合タンパク質は、検出可能な標識またはレポーター分子で標識される。PfPRH5と複合体化した抗PfPRH5抗原結合タンパク質が検出された場合、これは、試料中におけるPfPRH5の存在、ならびに/または試料中および対象の体内における*Plasmodium falciparum*の存在を示す。

【0115】

例えば、本発明は、ラテラルフロー「イムノクロマトグラフィー」抗原検出試験を使用して、PfPRH5ポリペプチドまたはこのようなポリペプチド(例えば、*Plasmodium falciparum*)を含む細胞を検出するための方法を含む。このようなラテラルフロー試験は、検出可能に標識された抗原結合タンパク質(例えば、抗体およびその抗原結合断片)の捕捉を利用して、基材のストリップ上に可視バンドを生成する。*Plasmodium falciparum*マラリアの診断試験では、標識された抗原結合タンパク質が最初に寄生虫抗原PfPRH5に結合し、結果として生じる複合体が結合した抗原結合タンパク質のバンドによってストリップ上に捕捉され、可視線(試験ライン)を形成する。対照ラインは、抗体-標識コンジュゲートの完全性に関する情報を提供するが、寄生虫抗原を検出する能力は確認しない。

【0116】

本発明は、基材を横切って横方向に配置された以下の領域を含む基材(例えば、ニトロセルロース)を含む、試料におけるPfPRH5(例えば、*Plasmodium falciparum*細胞)の存在を検出するためのラテラルフロー試験ストリップを提供する

:

(i) 試料導入場所 (試料ゾーン)、

(i i) 例えば、色素で検出可能に標識されるが、基材に固定化されていない、第 1 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質 (例えば、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、または H 1 H 2 9 2 1 5 P 2) を含むコンジュゲートパッド、

(i i i) 検出可能に標識されておらず、P f R H 5 への結合に関して第 1 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質と顕著に競合しないが、基材に固定化されている第 2 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質を含む試験ライン、および

(i v) 第 1 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質 (例えば、抗体もしくは抗原結合断片またはプロテイン - A) に結合する、基材に固定化された二次抗原結合タンパク質を含む対照ライン。

【 0 1 1 7 】

本発明の実施形態では、

(i) 液体を含む試料が試料パッドに配置されると、試料 (およびその中に含まれるすべての P f R H 5 ポリペプチド) は、毛細管現象により、基材を横切ってコンジュゲーションパッドに拡散し、次に試験ライン、そして次に対照ラインに拡散する、

(i i) コンジュゲートパッドに達した P f R H 5 ポリペプチドは、検出可能に標識された第 1 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質と複合体を形成し、その複合体は試験ラインにさらに拡散し、さらなる複合体が第 2 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質で形成される (P f R H 5 が該第 1 および第 2 の抗原結合タンパク質によって結合され、試験ライン内に固定化される三重複合体を形成する)、

(i i i) 試験ラインに固定化されない任意の過剰な第 1 の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質は、対照ラインに拡散し続け、二次抗原結合タンパク質に結合し、それにより対照ラインで固定化される、かつ / または

(i v) 試料中の P f R H 5 の存在を示す陽性試験は、試験ラインにおける検出可能な標識の存在によって示され、試料において検出可能なレベルの P f R H 5 が欠如していることを示す陰性試験は、試験ラインに検出可能な標識が存在しないことによって示され、対照ラインの検出可能な標識は、試験システムが適切に動作していることを示す。

【 0 1 1 8 】

本発明の実施形態では、検出可能な標識は、色素 (例えば、インディゴブルー)、酵素、フェリチン、蛍光もしくは着色マイクロ粒子 / ビーズ、またはナノ粒子 / ビーズ、またはコロイド金属 (例えば、金、セレン色素 (例えば、リボソームにおいて)、または銀、例えば、そのコロイド粒子) である。本発明の実施形態では、検出可能な標識は、視覚的に検出可能である。

【 0 1 1 9 】

本発明の実施形態では、基材は、流体の流れを支持することができる不溶性材料、例えば、ガラスファイバ濾紙、天然高分子材料、セルロースベースの材料、濾紙、クロマトグラフ紙、ニトロセルロース、酢酸セルロース、ポリ (塩化ビニル)、ポリアクリルアミド、または架橋デキストランである。

【 0 1 2 0 】

本発明はまた、試料 (例えば、血液などの体液) が P f R H 5 (例えば、P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m などの P f R H 5 を含む細胞) を含むかどうかを決定するための方法も提供し、これには、本明細書に記載されるように、ラテラルフロー装置の

試料ゾーンを、試料と接触させ、毛管流が基材を横切って試料を対照ラインに運ぶのを待ち、任意選択的に、一定期間待ち、試験および対照ラインを観察することが含まれ、試験ラインにおける検出可能な標識の存在は、試料に P f R H 5 が含まれていることを示し、対照ラインにおける検出可能な標識の存在は、ラテラルフロー試験ストリップが正しく機能していることを示す。対照ラインに検出可能な標識が存在して、試験ラインに検出可能な標識が存在しないのは、試料に P f R H 5 が存在しないことを示す。本発明の実施形態では、本方法は、試験が、試料中に P f R H 5 が存在し、フロー試験ストリップが正しく機能していることを示す場合、試料を採取した対象を、治療有効量の抗 P f R H 5 抗原結合タンパク質（例えば、抗体または抗原結合断片）で治療することをさらに含む。

【実施例】

【0121】

以下の実施例は、本発明の方法および組成物をどのように作製および使用するかに関する完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されており、本発明者らが本発明とみなすことの範囲を限定することを企図するものではない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するための努力はなされたが、いくつかの実験上の誤差および偏差が考慮されるべきである。別段に示されない限り、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏度であり、室温は約 25 であり、圧力は大気圧またはそれに近い。

【0122】

実施例 1: P f R H 5 に結合するヒト抗体の生成

P . f a l c i p a r u m R H 5 (P f R H 5) に対するヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン重鎖およびカッパ軽鎖可変領域をコードする DNA を含む V E L O C I M M U N E (登録商標) マウスにおいて生成された。マウスを、組換え R H 5 タンパク質 (P f R H 5 Δ N L) で免疫化した。一部のマウスは、組換え P f R H 5 タンパク質 (P f R H 5 Δ N L . 6 h i s)、その後、3 D 7 株から単離された P . f a l c i p a r u m メロゾイトの追加免疫で免疫化された。抗体の免疫応答を、P f R H 5 特異的免疫測定法によって監視した。所望の免疫応答が達成されたときに、米国特許第 7 5 8 2 2 9 8 号 (参照によりその全体が本明細書に具体的に組み込まれる) に記載されているように、脾細胞を採取し、骨髄腫細胞に融合することなく、抗体を抗原陽性マウス B 細胞から直接単離した。この方法を使用して、いくつかの完全ヒト抗 P f R H 5 抗体 (すなわち、ヒト可変ドメインおよびヒト定常ドメインを有する抗体) を得、この様式で生成された例示的抗体を、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 0 9 4 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 0 4 P、H 1 H 2 9 1 0 6 P、H 1 H 2 9 1 0 9 P、H 1 H 2 9 1 2 5 P、H 1 H 2 9 1 2 7 P、H 1 H 2 9 1 3 1 P、H 1 H 2 9 1 3 4 P、H 1 H 2 9 1 3 8 P、H 1 H 2 9 1 4 1 P、H 1 H 2 9 1 4 3 P、H 1 H 2 9 1 4 6 P 2、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 4 9 P 2、H 1 H 2 9 1 5 1 P 2、H 1 H 2 9 1 6 3 P 2、H 1 H 2 9 1 6 6 P 2、H 1 H 2 9 1 7 1 P 2、H 1 H 2 9 1 7 9 P 2、H 1 H 2 9 1 8 3 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 1 H 2 9 1 9 2 P 2、H 1 H 2 9 1 9 6 P 2、H 1 H 2 9 1 9 8 P 2、H 1 H 2 9 2 0 7 P 2、H 1 H 2 9 2 0 9 P 2、H 1 H 2 9 2 1 4 P 2、および H 1 H 2 9 2 1 5 P 2 と指定した。

【0123】

この実施例の方法に従って生成された例示的な抗体の生物学的特性を、以下に記載の実施例において詳細に記載する。抗体免疫グロブリン鎖の配列を以下に示す。

10

20

30

40

【表 1】

表 1 - 1. 本発明の免疫グロブリン鎖配列*

抗体 #	名前	V _H		CDR-H1		CDR-H2		CDR-H3		V _L		CDR-L1		CDR-L2		CDR-L3	
		DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP	DNA	PEP
1	H1H29089P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2	H1H29094P	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
3	H1H29100P	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
4	H1H29104P	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
5	H1H29106P	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
6	H1H29109P	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
7	H1H29125P	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
8	H1H29127P	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
9	H1H29131P	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
10	H1H29134P	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
11	H1H29138P	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176
12	H1H29141P	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192
13	H1H29143P	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208
14	H1H29146P2	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224
15	H1H29147P2	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
16	H1H29149P2	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248
17	H1H29151P2	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256
18	H1H29163P2	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264
19	H1H29166P2	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272
20	H1H29171P2	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280
21	H1H29179P2	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288
22	H1H29183P2	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296
23	H1H29187P2	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304
24	H1H29192P2	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312
25	H1H29196P2	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328
26	H1H29198P2	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336
27	H1H29207P2	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344
28	H1H29214P2	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352
29	H1H29215P2	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360
30	H1H29209P2	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368

*V_H、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、V_L、CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 に対応する番号は、本明細書に記載の配列番号を指す。
「PEP」はアミノ酸配列を指し、「DNA」はヌクレオチド配列を指す。

【 0 1 2 4 】

表 1 - 1 に要約されている免疫グロブリン配列およびそれらの対応する配列番号を以下

10

20

30

40

50

に示す。以下の配列は、参照により本明細書に組み込まれる配列表にもある。

配列番号 1

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

10

配列番号 2

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

配列番号 3

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

配列番号 4

G Y S F T S Y W ;

配列番号 5

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

配列番号 6

I Y P G D S D T ;

配列番号 7

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

配列番号 8

A R Q D I T G T T G F D Y ;

30

配列番号 9

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

40

配列番号 10

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

配列番号 11

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

配列番号 12

Q S I R N Y ;

配列番号 13

G C T G C A T C C ;

50

配列番号 1 4

A A S ;

配列番号 1 5

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

配列番号 1 6

Q Q S Y S T P F T ;

配列番号 1 7

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

10

配列番号 1 8

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

20

配列番号 1 9

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

配列番号 2 0

G F T F S S Y A ;

配列番号 2 1

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

配列番号 2 2

I S Y D G S N K ;

30

配列番号 2 3

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

配列番号 2 4

A K E R L F G V V S Y Y G M D V ;

配列番号 2 5

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

40

配列番号 2 6

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

配列番号 2 7

50

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

配列番号 28

Q D I N R D ;

配列番号 29

G A T G C A T C C ;

配列番号 30

D A S ;

配列番号 31

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

配列番号 32

Q Q Y K N L P Y T ;

配列番号 33

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

配列番号 34

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

配列番号 35

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

配列番号 36

G G S I S S S S Y Y ;

配列番号 37

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

配列番号 38

I Y Y S G S T ;

配列番号 39

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

配列番号 40

A R Q D R E A L F D Y ;

配列番号 41

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

配列番号 42

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

10

20

30

40

50

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

配列番号 4 3

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

配列番号 4 4

Q R I G S S ;

配列番号 4 5

T A T G C T T C C ;

配列番号 4 6

Y A S ;

配列番号 4 7

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

配列番号 4 8

H Q S S T L P T ;

配列番号 4 9

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

配列番号 5 0

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

配列番号 5 1

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

配列番号 5 2

G F R F D D Y A ;

配列番号 5 3

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

配列番号 5 4

I N W N S G G K ;

配列番号 5 5

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

配列番号 5 6

A K D R G I A A R L L S R D A F D M ;

配列番号 5 7

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

10

20

30

40

50

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

配列番号 5 8

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

配列番号 5 9

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

配列番号 6 0

Q D V S S Y ;

配列番号 6 1

G C T G C A T C C ;

配列番号 6 2

A A S ;

配列番号 6 3

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

配列番号 6 4

Q H L N T Y P Y T ;

配列番号 6 5

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

配列番号 6 6

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

配列番号 6 7

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

配列番号 6 8

S F T F S S Y G ;

配列番号 6 9

A T A A G T T A T G A T G G A A G T A A T A A A ;

配列番号 7 0

I S Y D G S N K ;

配列番号 7 1

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

配列番号 7 2

A R E V R R Y Y Y Y G M D V ;

配列番号 7 3

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

10

20

30

40

50

CTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGGCGAGTCA
GGACATTAGTAATTATTTAAATTGGTATCTGCAAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTCCGATGCATCCAATT
TGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATC
TGGGACAGATTTTACTTTTCAACCATCAGCAGCCTGCAAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATAATAATC
TCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA
ACGA ;

配列番号 7 4

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQDISNYLNWYLQKP
GKAPKLLISDASNLEETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQYNNLPLTFGGGTTKVEIKR ;

10

配列番号 7 5

CAG GAC ATT AGT AAT TAT ;

配列番号 7 6

Q D I S N Y ;

配列番号 7 7

GAT GCA TCC ;

配列番号 7 8

DAS ;

20

配列番号 7 9

CAA CAG TAT AAT AAT CTC CCG CTC ACT ;

配列番号 8 0

Q Q Y N N L P L T ;

配列番号 8 1

GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCTTGGTACAGC
CTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGTCTCTGGATT
CACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGGCAAGCT
CCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTTGA
ATAGTGGTGACATAGACTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCG
ATTCACCATTTTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT
CTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGT
ATTACTGTGCAAAAGATACCCTCTCAGGGACTGGAACCTAC
GTGGTACTATTTTGACTACTGGGGGCCAGGGAACCCCTGGTC
ACCGTCTCCTCA ;

30

配列番号 8 2

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTTFDDYAMHWVRQA
PGKGLEWVSGISWNSGDIIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCAKDTLSGTGTTWYYFDYWGGQGLV
TVSS ;

40

配列番号 8 3

GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ;

配列番号 8 4

G F T F D D Y A ;

配列番号 8 5

ATT AGT TGG AAT AGT GGT GAC ATA ;

配列番号 8 6

I S W N S G D I ;

配列番号 8 7

GCA AAA GAT ACC CTC TCA GGG ACT GGA ACT

50

ACG TGG TAC TAT TTT GAC TAC ;

配列番号 8 8

A K D T L S G T G T T W Y Y F D Y ;

配列番号 8 9

GACATCCAGTTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCTGGGGCCAGTCA
GGGTATTAGCAGTTATTTAATCTGGTATCAGCAAAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTT
TGCAAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGAAATTCACCTCTCACAAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGTCAACTTATTACTGTCAACAGGTGAATAGTT
ACCCCTCTCACTTTTCGGCGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA
ACGA ;

配列番号 9 0

DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCWA SQGISSYL I WYQQKP
GKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLT ISSLQP
EDFATYYCQQVNSYPLTFGGG TKVEIKR ;

配列番号 9 1

CAG GGT ATT AGC AGT TAT ;

配列番号 9 2

Q G I S S Y ;

配列番号 9 3

GCT GCA TCC ;

配列番号 9 4

AAS ;

配列番号 9 5

CAA CAG GTG AAT AGT TAC CCT CTC ACT ;

配列番号 9 6

Q Q V N S Y P L T ;

配列番号 9 7

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCTCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGATT
CACCTTTCAGTAGTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATGGCAGTTATATCATATG
ATGGAAGTAATAAATATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTT
CTGCAAAATGAACAGCCTGAGACCTGAAGACACGGCTGTAT
ATTACTGTGCGCAAGATGGCAGCTCGGCGATTTTACTATTT
CTACGGGTATGGACGTCTGGGGGCCAAGGGACCAACGGTCAAC
GTCTCCTCA ;

配列番号 9 8

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQA
PGKGLEWMAVISYDGSNKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLF
LQMNSLRPEDTAVYYCAQDGS SA IYYFYGM DVWGQGTTVT
VSS ;

配列番号 9 9

GGA TTC ACC TTC AGT AGT TAT GGC ;

配列番号 1 0 0

G F T F S S Y G ;

配列番号 1 0 1

ATA TCA TAT GAT GGA AGT AAT AAA ;

配列番号102

ISYD GSNK ;

配列番号103

GCG CAA GAT GGC AGC TCG GCG ATT TAC TAT
TTC TAC GGT ATG GAC GTC ;

配列番号104

AQDGS SAIYYFYGM DV ;

配列番号105

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCAT
CTATAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCA
GGACATCAACAATTATTTAGCCTGGTTTTCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT
TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTTCAGCAGGCAGTGGATC
TGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTTCGAACCTTATTACTGCCTTTCAGTATAATAGTT
ACCATCCCCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA
ACGA ;

配列番号106

DIQMTQSPSSLSASISIGDRVITICRASQDINNYYLAWFQQKP
GKAPKSLIYAASSSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCLQYNSYHPTFGQGTKLEIKR ;

配列番号107

CAG GAC ATC AAC AAT TAT ;

配列番号108

QDINN Y ;

配列番号109

GCT GCA TCC ;

配列番号110

AAS ;

配列番号111

CTT CAG TAT AAT AGT TAC CAT CCC ACT ;

配列番号112

LQYN SYHP T ;

配列番号113

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCGTCTGGATT
CACCTTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTATG
ATGGAAGTAATAAATATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCCGAGGACACGGCTGTGT
ATTTCTGTGCGAGAGGGGAACATTACTATGGTTTCGGGGGCC
GTTTCGACCCCTGGGGGCCAGGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCC
TCA ;

配列番号114

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQA
PGKGLEWVA AIWYDGSNKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLR AEDTAVYFCARGEHY YGSGPFD P W G Q G T L V T V S
S ;

10

20

30

40

50

配列番号 1 1 5

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

配列番号 1 1 6

G F T F S S Y G ;

配列番号 1 1 7

A T A T G G T A T G A T G G A A G T A A T A A A ;

配列番号 1 1 8

I W Y D G S N K ;

配列番号 1 1 9

G C G A G A G G G G A A C A T T A C T A T G G T T C G G G G 10

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

配列番号 1 2 0

A R G E H Y Y G S G P F D P ;

配列番号 1 2 1

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C A T
C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C G G G C A A G T C A
G A G C A T T A G C A A C T A T T T T A A A T T G G T A T C A G C A G A A A C C A
G G G A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T T T G C T G C A T C C A G T T
T A C A A A G T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G T G G C A G T G G A T C
T G G G A C A G A T T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G T C T G C A A C C T 20
G A A G A T T T T T G C A A C T T A C T A C T G T C A A C A G A G T T A C A G T T
C C C C G C T C A C T T T T C G G C G G A G G G A C C A A G G T G G A G A T C A A
A C G A ;

配列番号 1 2 2

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

配列番号 1 2 3

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

配列番号 1 2 4

Q S I S N Y ;

配列番号 1 2 5

G C T G C A T C C ;

配列番号 1 2 6

A A S ;

配列番号 1 2 7

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

配列番号 1 2 8

Q Q S Y S S P L T ;

配列番号 1 2 9

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

10

20

30

40

50

配列番号 1 3 0

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

配列番号 1 3 1

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

配列番号 1 3 2

G G S I S S F G Y Y ;

配列番号 1 3 3

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

配列番号 1 3 4

I Y Y S G S I ;

配列番号 1 3 5

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

配列番号 1 3 6

A R E R D Y G D Y F D Y ;

配列番号 1 3 7

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

配列番号 1 3 8

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

配列番号 1 3 9

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

配列番号 1 4 0

Q S V S S N ;

配列番号 1 4 1

G G T G C A T C C ;

配列番号 1 4 2

G A S ;

配列番号 1 4 3

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

配列番号 1 4 4

Q Q Y N N W P L T ;

配列番号 1 4 5

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

10

20

30

40

50

ATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGT
ATTACTGTGCGAGAGATCAGGATTACTATGGTTTCGGGGAG
TTCCTACGGTATGGACGTCCTGGGGGCCAAGGGACCAACGGTC
ACCGTCTCCTCA ;

配列番号 1 4 6

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSSYGIIHWVRQA
PGKGLEWVALIWYDGSNKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLR AEDTAVYYCARDQDY YGS GSSSYGMDVWGQGTTV
TVSS ;

10

配列番号 1 4 7

GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT GGC ;

配列番号 1 4 8

G F T F S S Y G ;

配列番号 1 4 9

ATA TGG TAT GAT GGA AGT AAT AAA ;

配列番号 1 5 0

I W Y D G S N K ;

配列番号 1 5 1

GCG AGA GAT CAG GAT TAC TAT GGT TCG GGG
AGT TCC TAC GGT ATG GAC GTC ;

20

配列番号 1 5 2

A R D Q D Y Y G S G S S Y G M D V ;

配列番号 1 5 3

GACATCCAGATGACCCAGTCCGCCAGCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA
GAGCATTTAGCAGCTATTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGGCCCTTAAGCGCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT
TGCAAAGGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC
TGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGTCAACTTTACTACTGTCAACAGAGTTTACAGTA
CCCCCTCTCACTTTTGGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA
ACGA ;

30

配列番号 1 5 4

DIQMTQSPASLSASVGDRTITCRASQSIS SYLNWYQQKP
GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGGTKLEIKR ;

配列番号 1 5 5

CAG AGC ATT AGC AGC TAT ;

配列番号 1 5 6

Q S I S S Y ;

配列番号 1 5 7

GCT GCA TCC ;

配列番号 1 5 8

AA S ;

配列番号 1 5 9

CAA CAG AGT TAC AGT ACC CCT CTC ACT ;

配列番号 1 6 0

Q Q S Y S T P L T ;

配列番号 1 6 1

50

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

10

配列番号 1 6 2

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

配列番号 1 6 3

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

配列番号 1 6 4

G F T F S T Y G ;

配列番号 1 6 5

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

配列番号 1 6 6

I W Y D G T N K ;

配列番号 1 6 7

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

配列番号 1 6 8

A R D P S G G D H Y Y Y Y G M D V ;

配列番号 1 6 9

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

配列番号 1 7 0

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

配列番号 1 7 1

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

配列番号 1 7 2

Q D I S N Y ;

配列番号 1 7 3

G A T G C A T C C ;

配列番号 1 7 4

D A S ;

40

50

配列番号 175

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

配列番号 176

Q Q Y D N I P I T ;

配列番号 177

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

配列番号 178

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

配列番号 179

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

配列番号 180

G F T F S S Y G ;

配列番号 181

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

配列番号 182

I S F D E R N K ;

配列番号 183

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

配列番号 184

A S E V G Y S F G H D A F D I ;

配列番号 185

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

配列番号 186

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

配列番号 187

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

配列番号 188

10

20

30

40

50

Q D I S N Y ;

配列番号 189

G A T G C A T C C ;

配列番号 190

D A S ;

配列番号 191

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

配列番号 192

Q Q Y D N F P L T ;

配列番号 193

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

配列番号 194

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

配列番号 195

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

配列番号 196

G F T F N N Y A ;

配列番号 197

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

配列番号 198

I S G S G D S T ;

配列番号 199

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

配列番号 200

A K D Q G L Y Y Y G S G S F D Y ;

配列番号 201

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

配列番号 202

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

10

20

30

40

50

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

配列番号 2 0 3

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

配列番号 2 0 4

Q S I S S Y ;

配列番号 2 0 5

G C T G C A T C C ;

配列番号 2 0 6

A A S ;

配列番号 2 0 7

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

配列番号 2 0 8

Q Q S Y S T P F T ;

配列番号 2 0 9

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

配列番号 2 1 0

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

配列番号 2 1 1

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

配列番号 2 1 2

G F A F S D S A ;

配列番号 2 1 3

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

配列番号 2 1 4

I R N K A N R F A T ;

配列番号 2 1 5

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

配列番号 2 1 6

A R H G H D T L T E G Y G M D V ;

軽鎖 # 1 - 配列番号 2 1 7

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

10

20

30

40

50

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

軽鎖 # 1 - 配列番号 2 1 8

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

配列番号 2 1 9

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

配列番号 2 2 0

Q S I S S Y ;

配列番号 2 2 1

G C T G C A T C C ;

配列番号 2 2 2

A A S ;

配列番号 2 2 3

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

配列番号 2 2 4

Q Q S Y S T P P I T ;

配列番号 2 2 5

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

配列番号 2 2 6

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

配列番号 2 2 7

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

配列番号 2 2 8

G G T F S S Y T ;

配列番号 2 2 9

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

配列番号 2 3 0

I I P L Y G T A ;

配列番号 2 3 1

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

配列番号 2 3 2

A S T L E L R A F D A F D I ;

配列番号 2 3 3

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

10

20

30

40

50

CTTCACAGACCCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGG
CTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCT
ATTACAGTGGAAAGCACCTACTACAACCCGTCCTCTCAAGAG
TCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAAGTTTC
TCCCTGAAGCTGGGGCTCTGTGTGACTGCCGCGGGACACGGCCG
TGTAATTACTGTGCGCGAGGCTCCTCCTTATAACTGGTTTGA
CTACTGGGGGCCAGGGAACCCCTGGGTCACCGTCTCCTCA ;

配列番号 2 3 4

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWNWIR
QHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQF
SLKLGSVTAADTAVYYCARAPPYNWFDYWGGQGTLLVTVSS ;

10

配列番号 2 3 5

GGT GGC TCC ATC AGC AGT GGT GGT TAC TAC ;

配列番号 2 3 6

G G S I S S G G Y Y ;

配列番号 2 3 7

ATC TAT TAC AGT GGA AGC ACC ;

配列番号 2 3 8

I Y Y S G S T ;

20

配列番号 2 3 9

GCG CGA GCT CCT CCT TAT AAC TGG TTT GAC
TAC ;

配列番号 2 4 0

A R A P P Y N W F D Y ;

配列番号 2 4 1

CAGGTGCAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCTTGGTCAAGC
CTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCCTCTGGATT
CACCTTTCAGTGACTACTACATGAAGTGGGTCCGCCAGGGCT
CCAGGGAAGGGGGCTGGAATGGGTTTTCATACATTAGTAATA
GTGGTAATAACCCAATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGGCCG
GTTCAACCATCTCCAGGGACAATGCCAAGAACTCCCTGTTT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGAGGCCGAGGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTACGAGAGAGGGACTCGAATATAGCAGCTCGGA
GCCCTTTGACTACTGGGGGCCAGGGAACCCCTGGGTCACCGTC
TCCTCA ;

30

配列番号 2 4 2

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMNWVRQA
PGKGLEWVSYISNSGNTQYYADSVKGRFTISRDNANKNSLF
LQMNSLRAEDTAVYYCTREGLEYSSSEPFDDYWGGQGTLLVTV
SS ;

40

配列番号 2 4 3

GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ;

配列番号 2 4 4

G F T F S D Y Y ;

配列番号 2 4 5

ATT AGT AAT AGT GGT AAT ACC CAA ;

配列番号 2 4 6

I S N S G N T Q ;

配列番号 2 4 7

50

ACG AGA GAG GGA CTC GAA TAT AGC AGC TCG
GAG CCC TTT GAC TAC ;

配列番号 2 4 8

T R E G L E Y S S S E P F D Y ;

配列番号 2 4 9

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGCTGAAGTGAAAGAAAGC
CTGGGGCCTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAAGACTTCTGGATA
CACCTTTCACCGCCTACTACATACACTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCCTA
ACAAATGGTGACACAAACTATGCACCTGAGGTTTTCAGGGCAG
GGTCACCATGACCAAGGGACATGTCCATCAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGCGCGGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTATTGTGCGAGAGATGATCTAGCAGCAGCGGGTATCGG
CTGGTTTCGACTCCTGGGGGCCAGGGGAACCCCTGGTCAACCGTC
TCCTCA ;

配列番号 2 5 0

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTAYYIHWVRQA
PGQGLEWMGWINPNNGDNTYALRFQGRVTMTTRDMSINTAY
MELRGLRSDDTAVYYCARDDLAAAGIGWFDSWGQGTLLVTV
SS ;

配列番号 2 5 1

GGA TAC ACC TTC ACC GCC TAC TAC ;

配列番号 2 5 2

G Y T F T A Y Y ;

配列番号 2 5 3

ATC AAC CCT AAC AAT GGT GAC ACA ;

配列番号 2 5 4

I N P N N G D T ;

配列番号 2 5 5

GCG AGA GAT GAT CTA GCA GCA GCG GGT ATC
GGC TGG TTC GAC TCC ;

配列番号 2 5 6

A R D D L A A A G I G W F D S ;

配列番号 2 5 7

GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCTTGTCTACAGC
CTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATT
CACCTTTGATGATTATGCCATGCACCTGGGTCCGGCAAGCT
CCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTTTGA
ATAGTGAAAGGTATAGGCTATGCGGACTCTGTGTAGGGGCGG
ATTCAACCATTTTCCAGAGACAACGCCCAAGAACTCCCTGTAT
CTCCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGT
ATTACTGTGCAAAAGCCCCGTATAGTGGGACCTACTTTCGA
ATACTTCCGCCCACTGGGGGCCAGGGGCACCCCTGGTCAACCGTC
TCCTCA ;

配列番号 2 5 8

EVQLVESGGGLLQPGRSLRLSCVASGFTFDDYAMHWVRQA
PGKGLEWVSGISWNSESISGYADSVRGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLR AEDTALYYCAKAPYSGTIFYEYFRHWGQGTLLVTV
SS ;

配列番号 2 5 9

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

配列番号 260

G F T F D D Y A ;

配列番号 261

A T T A G T T G G A A T A G T G A A A G T A T A ;

配列番号 262

I S W N S E S I ;

配列番号 263

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

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

配列番号 264

A K A P Y S G T Y F E Y F R H ;

配列番号 265

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

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

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

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

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

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

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

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

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

配列番号 266

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

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

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

配列番号 267

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

配列番号 268

G F T F S S Y G ;

配列番号 269

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

配列番号 270

I S Y D G S N K ;

配列番号 271

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

G A T A T C ;

配列番号 272

A K D D W N Y D A F D I ;

配列番号 273

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

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

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

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

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

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

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

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

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

T C A ;

10

20

30

40

50

配列番号 274

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

配列番号 275

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

配列番号 276

G G S I S S S G Y Y ;

配列番号 277

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

配列番号 278

I Y Y S G S T ;

配列番号 279

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

配列番号 280

A R V D Y G S G S S F D Y ;

配列番号 281

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

配列番号 282

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

配列番号 283

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

配列番号 284

G Y T F T S Y G ;

配列番号 285

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

配列番号 286

I S G F N G R T ;

配列番号 287

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

配列番号 288

A R D G L E K L G D Y ;

配列番号 289

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

10

20

30

40

50

ATGGAAGTTATATAAATATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCG
 ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCTAAGAACACGCTGTTT
 CTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTAT
 ATTATTGTGCGAGAGATGATTACTATGCTTTCGGGGACCAAG
 CGTGGACGTATGGGGGCCCAAGGGACCCACGGTTCACCGTCTCC
 TCA ;

配列番号 290

QVQLVESGGGVVQPGRFLRLSCAASGFTTFSNSGMHWVRQA
 PGKGLEWVAGIWHDGSYKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLF
 LQMNSLR AEDTAVYYCARDDYYASGTSVDVWGQGTTVTVS
 S ;

10

配列番号 291

GGA TTC ACC TTC AGT AAC TCT GGC ;

配列番号 292

G F T F S N S G ;

配列番号 293

ATA TGG CAT GAT GGA AGT TAT AAA ;

配列番号 294

I W H D G S Y K ;

配列番号 295

GCG AGA GAT GAT TAC TAT GCT TCG GGG ACC
 AGC GTG GAC GTA ;

20

配列番号 296

A R D D Y Y A S G T S V D V ;

配列番号 297

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC
 CTGGGGGCCTCAGTGAGGGTCTCCTGTCATGGCCCTCTGGATA
 CACCTTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCC
 CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCCTA
 ACAGTGGTGGCACAA AATATGCACAGAAGTTTTCAGGGCAG
 GGTCACCATGACCAGGGACACGTC CATCAGCACAGCCTAC
 ATGGAGCTGAGCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTAT
 ATTACTGTGCGAGAGAAAGAAAGTTCGACGATTTTTTGGAGTGG
 TTACCTTTGACTACTGGGGGCCAGGGGAACCCCTGGTTCACCGTC
 TCCTCA ;

30

配列番号 298

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCMASGYTFTGYMHWRQA
 PGQG LEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAY
 MELSLRLRSDDTAVYYCAREEVDDFWSGYLDYWGQGTLLVTV
 SS ;

40

配列番号 299

GGA TAC ACC TTC ACC GGC TAC TAT ;

配列番号 300

G Y T F T G Y Y ;

配列番号 301

ATC AAC CCT AAC AGT GGT GGC ACA ;

配列番号 302

I N P N S G G T ;

配列番号 303

GCG AGA GAA GAA GTC GAC GAT TTT TGG AGT

50

GGT TAC CTT GAC TAC ;

配列番号304

A R E E V D D F W S G Y L D Y ;

軽鎖#2 - 配列番号305

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

軽鎖#2 - 配列番号306

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

配列番号307

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

配列番号308

Q S V S S S Y ;

配列番号309

GGT GCA TCC ;

配列番号310

G A S ;

配列番号311

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

配列番号312

Q Q Y G S S P W T ;

配列番号313

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

配列番号314

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

配列番号315

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

配列番号316

G F A V N G D Y ;

配列番号317

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

配列番号318

I Y S S G N T ;

配列番号 3 1 9

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

配列番号 3 2 0

A R D F P P M S G A D Y ;

配列番号 3 2 1

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

配列番号 3 2 2

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

配列番号 3 2 3

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

配列番号 3 2 4

G Y T L T E L S ;

配列番号 3 2 5

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

配列番号 3 2 6

F D P E H G K I ;

配列番号 3 2 7

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

配列番号 3 2 8

A T F Y N W N S Y Y F G M D V ;

配列番号 3 2 9

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

配列番号 3 3 0

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

10

20

30

40

50

V T V S S ;

配列番号 3 3 1

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

配列番号 3 3 2

G F T F S S Y A ;

配列番号 3 3 3

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

配列番号 3 3 4

V S G S A D I T ;

配列番号 3 3 5

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

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

配列番号 3 3 6

A K D K V Y N W N Y G I Y Y G M D V ;

配列番号 3 3 7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

T C A ;

配列番号 3 3 8

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

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

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

S ;

配列番号 3 3 9

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

配列番号 3 4 0

G G S I S S S S Y Y ;

配列番号 3 4 1

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

配列番号 3 4 2

I Y Y S G S T ;

配列番号 3 4 3

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

T T T G A C T A C ;

配列番号 3 4 4

A R Q G R W E R E N F D Y ;

配列番号 3 4 5

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

配列番号 3 4 6

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

配列番号 3 4 7

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

配列番号 3 4 8

D E S F S D Y Y ;

配列番号 3 4 9

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

配列番号 3 5 0

I T H S G S T ;

配列番号 3 5 1

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

配列番号 3 5 2

A R G G D Y G G L L D Y ;

配列番号 3 5 3

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

配列番号 3 5 4

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

配列番号 3 5 5

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

配列番号 3 5 6

G G S I S S R S H Y ;

配列番号 3 5 7

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

配列番号 3 5 8

I Y Y S G S T ;

配列番号 3 5 9

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

配列番号 3 6 0

A R L G W Y A E E A F E I

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

50

実施例 2：抗 PfRH5 抗体が *P. falciparum* 寄生虫のヒト赤血球のインビトロ侵入および成長を阻害する能力を評価するための成長阻害アッセイ。

この実施例では、*Plasmodium falciparum* の 1 株 (Dd2) を用いた標準的な成長阻害アッセイにおいて、本発明の 4 つの PfRH5 特異的 mAb のセットを、単独で、および組み合わせて試験した。

【0126】

実験手順

最初に、*P. falciparum* 株 Dd2 (BEI Resources) を、アッセイ開始の 20 ~ 24 時間前に、3 ~ 5 % のヘマトクリットおよび 1 ~ 2 % の寄生虫血症で、標準的なプロトコルに従って 5 % の D - ソルビトールと同調させた。感染ヒト赤血球を、0.4 ~ 0.7 % の開始寄生虫血症および 2 % のヘマトクリットで調製した。感染赤血球を、各抗体または抗体の組み合わせに関して 1 : 5 の段階希釈で 666.67 nM の濃度から開始する PfRH5 特異的抗体または対照抗体と組み合わせた。使用した抗体はすべてヒト IgG1 であった。寄生虫を、シゾン期に達するまで (1 つの完全な生活環) 40 ~ 48 時間成長させた。冷 PBS で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。最終的な寄生虫血症は、寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定することによって決定された (Miura, H. Zhou, A. Diouf, SE. Moretz, MP. Fay, LH. Miller, LB. Martin, MA. Pierce, RD. Ellis, GED. Mullen, CA. Long. Anti - Apical - Membrane - Antigen - 1 antibody is more effective than anti - 42 - kilodalton - Merozoite - Surface - Protein - 1 antibody in inhibiting *Plasmodium falciparum* growth, as determined by the in vitro growth inhibition assay. Clin Vaccine Immunol. 16, 963 - 968 (2009). PMID: PMC2708396)。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。

10

20

【0127】

結果の要約および結論

PfRH5 特異的抗体は、上記のように、実験室適応株の成長阻害アッセイにおいて、インビトロで生成および試験された。表 2 - 1 は、PfRH5 特異的抗体、および PfRH5 特異的抗体の組み合わせのサブセットの最大成長阻害パーセントを示す。個々の抗体および抗体の組み合わせは、約 51 ~ 69 % の範囲で、同様の最大成長阻害パーセントを示した。

30

【表 2】

表 2-1. *Plasmodium falciparum* 株 Dd2 由来の PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害活性の要約*

mAb /組み合わせ mAb	最大成長阻害 (%)
	Dd2
H1H29127P + H1H29100P	66.33
H1H29127P + H1H29143P	51.37
H1H29127P + H1H29104P	56.96
H1H29100P + H1H29143P	68.70
H1H29100P + H1H29104P	54.04
H1H29143P + H1H29104P	58.54
H1H29100P	65.73
H1H29104P	54.12
H1H29127P	56.87
H1H29143P	56.00
ネコアレルギー抗原-Fel d 1 に特異的なヒト IgG1 陰性対照抗体	-0.93

*非感染ヒト赤血球と比較した PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害。成長阻害アッセイは、0.4~0.7% の寄生虫血症の *P.falciparum* (成熟トロホゾイトまたは初期シゾン) 感染赤血球で行われた。抗体を感染赤血球と組み合わせた。寄生虫を、シゾン期に達するまで 40~48 時間 (タイミングは寄生虫株に依存する) 成長させた。冷 PBS で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。洗浄直後に寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定した。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。成長阻害アッセイの代表的な 1 つのアッセイの結果を上を示す。

【0128】

実施例 3: クロロキンと組み合わせて抗 PfRH5 抗体が *P. falciparum* 寄生虫のヒト赤血球のインビトロ侵入および成長を阻害する能力を評価するための成長阻害アッセイ。

この実施例では、2 つの実験室株を用いた標準的な成長阻害アッセイにおいて、本発明の 4 つの PfRH5 特異的 mAb のサブセットを、単独で、および一般的に使用される抗マラリア薬であるクロロキン (CQ) と組み合わせて試験した。Plasmodium falciparum 寄生虫の 1 株である 3D7 は、クロロキンに感受性であるが、株 7G8 は薬剤に耐性がある。

【0129】

実験手順

最初に、各 *P. falciparum* 株 (BEI Resources) を、アッセイ開始の 20~24 時間前に、3~5% のヘマトクリットおよび 1~2% の寄生虫血症で、標準的なプロトコルに従って 5% の D-ソルビトールと同調させた。感染ヒト赤血球を、0.4~0.7% の開始寄生虫血症および 2% のヘマトクリットで調製した。感染赤血球を、各 IgG1 抗体に関して 1:5 の段階希釈で 666, 67 nM の濃度から開始する PfRH5 特異的抗体または対照抗体、および 4.91 または 6.58 nM の 2 つの濃度のうちの 1 つのクロロキンと組み合わせた。2 つの濃度は、感受性 3D7 株を用いたクロロキンの IC₂₅ に基づいて 4.91 nM、および IC₅₀ に基づいて 6.58 nM に選択された。寄生虫を、シゾン期に達するまで (1 つの完全な生活環) 40~48 時間成長させた。冷 PBS で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。最終的な寄生虫血症は、寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定することによって決定された。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。

【0130】

結果の要約および結論

表 3-1 は、各抗体単独および抗体 / クロロキンの組み合わせの最大成長阻害パーセントを示す。クロロキンと PfRH5 特異的抗体とを組み合わせることにより、3D7 株において抗体単独で得られる最大成長阻害パーセントがさらに増加した。抗体単独での最大成長阻害は約 34~61% であったが、mAb への 4.81 nM の CQ の添加は同様の最

大成長阻害（32～51％）を示した。6.58 nMのCQをmAbに添加することにより、成長阻害の範囲が少なくとも20％から59～75％に増加した。一方、個々の抗体および抗体／薬物の組み合わせは、7G8株と同様の最大成長阻害パーセントを示した（mAb単独：47～51％、mAb＋4.81 nMのCQ：44～53％、mAb＋6.58 nMのCQ：30～52％）。

【表3】

表3－1. 様々な *Plasmodium falciparum* 株からの PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害活性の要約*。

リン酸クロロキン	mAb	最大成長阻害 (%)	
		3D7	7G8
N/A	H1H29089P	61.06	51.10
	H1H29100P	58.02	48.85
	H1H29147P2	34.93	47.34
	H1H29187P2	47.58	49.30
4.81 nM	H1H29089P	51.32	48.69
	H1H29100P	46.64	53.76
	H1H29147P2	31.45	44.22
	H1H29187P2	44.53	48.70
6.58 nM	H1H29089P	75.59	52.78
	H1H29100P	71.21	50.67
	H1H29147P2	59.11	29.96
	H1H29187P2	71.20	38.95

*非感染ヒト赤血球と比較した PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害。成長阻害アッセイは、0.4～0.7％の寄生虫血症の *P.falciparum* (成熟トロフォゾイトまたは初期シゾン) 感染赤血球で行われた。抗体を感染赤血球と組み合わせた。寄生虫を、シゾン期に達するまで40～48時間（寄生虫株に依存）成長させた。冷PBSで3回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。洗浄直後に寄生虫乳酸脱水素酵素活性を測定した。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。成長阻害アッセイの代表的な1つのアッセイの結果を上を示す。

【0131】

実施例4：抗PfRH5抗体が*P.falciparum*寄生虫のヒト赤血球のインビトロ侵入および成長を阻害する能力を評価するための成長阻害アッセイ。

この実施例では、標準的な成長阻害アッセイにおいて、本発明の30のPfRH5特異的mAbのセットを、いくつかの一般的な実験室株（様々な抗マラリア薬に対して感受性および耐性の両方）および多剤耐性臨床株に対して試験した。

【0132】

実験手順

最初に、各*P.falciparum*株（BEI Resources）を、アッセイ開始の20～24時間前に、3～5％のヘマトクリットおよび1～2％の寄生虫血症で、標準プロトコルに従って5％のD-ソルビトールと同調させた。感染ヒト赤血球を、0.4～0.7％の開始寄生虫血症および2％のヘマトクリットで調製した。感染赤血球を、各抗体に関して1：5の段階希釈で666.67 nMの濃度から開始するPfRH5特異的抗体または対照IgG1抗体と組み合わせた。寄生虫を、シゾン期に達するまで（1つの完全な生活環）40～48時間成長させた。冷PBSで3回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。最終的な寄生虫血症は、寄生虫乳酸脱水素酵素（LDH）活性を測定することによって決定された（Miura et al, Clin Vaccine Immunol. 16:963-968 (2009). PMID: PMC2708396）。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。

【0133】

結果の要約および結論

表4-1は、666.67 nMで試験した30の各PfRH5特異的mAbの最大成長阻害パーセントを示す。いくつかの抗体を適用することにより、全ての試験した実験室適応および臨床用*P.falciparum*株において成長が減少した。

【表 4】

表 4-1. 様々な *Plasmodium falciparum* 株からの PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害活性の要約*。

mAb	最大成長阻害 (%)								
	D10	Dd2	7G8	W2-mef	3D7	HB3	FCR-1/FVO	Cam3.11	RF7
H1H29089P	82.32	71.29	70.09	66.39	67.59	59.15	65.98	56.16	28.95
H1H29094P	35.86	41.58	29.95	34.94	14.38	45.39	51.23	26.18	15.23
H1H29100P	81.73	64.60	66.40	67.29	61.80	62.61	66.89	52.44	17.02
H1H29104P	55.70	61.31	35.16	47.40	34.42	39.81	67.38	50.02	23.62
H1H29106P	74.86	53.97	55.49	48.93	57.97	48.36	54.28	51.68	27.41
H1H29109P	44.79	42.05	39.04	37.92	32.22	32.24	56.74	35.91	8.24
H1H29125P	75.39	51.39	46.96	64.57	51.14	52.09	67.62	42.69	20.99
H1H29127P	74.44	64.67	61.19	53.61	63.90	59.36	61.13	47.00	25.68
H1H29131P	63.00	68.75	50.30	63.16	50.61	59.45	71.77	50.18	26.66
H1H29134P	50.59	39.99	34.84	26.89	40.72	28.21	41.17	28.53	16.69
H1H29138P	57.06	74.44	57.36	66.44	58.45	51.38	84.07	48.69	51.37
H1H29141P	50.01	65.27	54.63	56.19	48.20	49.98	74.25	49.31	32.06
H1H29143P	79.41	62.70	61.87	58.27	60.27	60.87	67.19	53.25	28.21
H1H29146P2	10.78	26.90	19.07	0.57	8.57	33.87	7.32	8.18	5.97
H1H29147P2	81.44	65.31	65.20	64.71	60.27	64.85	70.32	51.93	31.44
H1H29149P2	66.03	50.32	41.38	42.77	44.15	40.01	57.98	36.22	14.74
H1H29151P2	38.66	57.97	47.52	53.90	35.49	31.74	53.70	26.34	18.26
H1H29163P2	71.83	61.17	62.62	63.66	55.62	56.45	64.52	46.72	10.73
H1H29166P2	70.94	60.02	54.60	61.87	53.11	54.93	69.69	55.90	19.41
H1H29171P2	10.60	7.71	17.03	0.74	4.04	0.52	11.67	5.45	-12.52
H1H29179P2	62.50	13.49	34.11	22.88	24.24	40.86	49.01	33.41	-2.99
H1H29183P2	6.79	0.68	17.83	-0.55	5.68	4.92	16.05	8.66	-6.27
H1H29187P2	79.61	66.02	71.80	67.28	70.71	63.91	72.16	49.22	32.73
H1H29192P2	8.70	-15.16	12.42	4.35	-1.03	5.62	15.10	-3.38	-7.69
H1H29196P2	14.33	-1.65	23.44	17.00	6.72	26.76	21.94	6.09	3.78
H1H29198P2	4.38	10.13	5.31	-3.61	-5.40	15.53	11.08	14.66	1.53
H1H29207P2	73.90	61.30	58.68	65.21	61.84	49.30	69.23	45.30	31.06
H1H29209P2	72.66	38.09	49.89	39.61	48.32	52.40	19.16	47.26	11.91
H1H29214P2	76.52	47.21	56.74	52.72	52.09	59.09	13.05	46.67	11.18
H1H29215P2	35.80	22.79	33.23	37.23	19.97	30.11	54.03	27.22	11.28
ネコアレルギー 抗原-Fel d 1 に特 異的なヒト IgG1 陰性対照抗体	-1.42	11.02	-11.68	6.66	13.18	27.50	4.04	-0.41	-6.62

*非感染ヒト赤血球と比較した PfRH5 に対する抗体の最大成長阻害。成長阻害アッセイは、0.4~0.7% の寄生虫血症の *P.falciparum* (成熟トロフォゾイトまたは初期シズント) 感染赤血球で行われた。抗体を感染赤血球と組み合わせた。寄生虫を、シズント期に達するまで 40~48 時間 (寄生虫株に依存) 成長させた。冷 PBS で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。洗浄直後に寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定した。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。各 *P.falciparum* 株の成長阻害アッセイの代表的な 1 つのアッセイの結果を上を示す。

【0134】

実施例 5 : 25 および 37 での PfRH5 ΔNL . his に結合する抗 PfRH5 モノクローナル抗体の Biacore 結合速度論。

本発明の様々な抗 PfRH5 抗体の結合速度論は、この実施例において決定された。

【0135】

精製された抗 PfRH5 モノクローナル抗体に結合する異なる PfRH5 試薬の平衡解離定数 (K_D) は、リアルタイム表面プラズモン共鳴ベースの Biacore T200 バイオセンサーを使用して決定された。全ての結合研究は、25 および 37 で、10 mM の HEPES、150 mM の NaCl、3 mM の EDTA、および 0.05 % v/v の界面活性剤 Tween-20、pH 7.4 (HBS-E T) の泳動用緩衝液中で行われ

た。Biacore CM4 センサーチップの表面を、最初にヤギ抗ヒトFcγ特異的ポリクローナル抗体 (Jackson ImmunoResearch Laboratories、カタログ番号109-005-098) またはウサギ抗マウスFcγ特異的ポリクローナル抗体 (GE Healthcare、カタログ番号BR100838) とのアミンカップリングによって誘導体化して、抗PfRH5 IgG1モノクローナル抗体を捕捉した。結合研究は、C末端ヘキサヒスチジンタグ (PfRH5ΔNL.6his) で表される、アミノ末端M1-Y139を削除し、K140-Q526残基を含むが、K247-L295およびT216AおよびT299Aが欠如している組換えPfRH5で行われた。異なる濃度のPfRH5ΔNL.6his (3.125~50nM; 2倍段階希釈または0.48~60nM; 5倍段階希釈) を最初にHBS-E T泳動用緩衝液において調製し、抗ヒトFcγまたは抗マウスFcγ捕捉抗PfRH5モノクローナル抗体表面上に、50μL/分の流量で4分間注入し、この間、モノクローナル抗体結合PfRH5試薬の解離を、HBS-E T泳動用緩衝液中で10分間監視した。会合速度 (k_a) および解離速度 (k_d) の定数は、Scrubber 2.0c曲線あてはめソフトウェアを使用して、リアルタイム結合センサーグラムを、物質移動限界 (mass transport limitation) を有する1:1結合モデルにあてはめることにより決定された。結合解離平衡定数 (K_D) および解離半減期 ($t_{1/2}$) を、運動速度から以下のように計算した:

10

20

【数1】

$$K_D (M) = \frac{k_d}{k_a}, \text{ および } t_{1/2} (\text{分}) = \frac{\ln(2)}{60 \cdot k_d}$$

【0136】

25 および37 での本発明の異なる抗PfRH5モノクローナル抗体に結合するPfRH5ΔNL.6hisの速度論パラメーターを、それぞれ表5-1~5-2に示す。

【0137】

表5-1に示すように、25 で、本発明の全ての抗PfRH5モノクローナル抗体は、4.72pM~1.67nMの範囲の K_D 値でPfRH5ΔNL.6hisに結合した。表5-2に示すように、37 で、本発明の全ての抗PfRH5モノクローナル抗体は、1.10pM~1.10nMの範囲の K_D 値でPfRH5ΔNL.6hisに結合した。

30

【表 5】

表5-1. 25℃で抗 PfrH5 モノクローナル抗体に結合する PfrH5ΔNL.6his の結合速度論パラメーター。

抗体	mAb 捕捉レベル (RU)	100 nM Ag 結合 (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/秒)	K_D (M)	t1/2 (分)
H1H29141P	62.8±4.0	29.9	2.75E+06	1.30E-05	4.72E-12	888
H1H29209P2	152.6±0.6	79.5	1.54E+06	1.37E-05	9.09E-12	843
H1H29125P	175.4±1.3	88.3	8.10E+05	1.00E-05*	1.23E-11	1155
H1H29138P	118.1±0.4	61.2	1.98E+07	4.04E-04	2.04E-11	28.6
H1H29106P	109.4±4.0	49.3	6.31E+06	9.93E-04	1.57E-10	11.6
H1H29134P	147.7±0.6	68.3	7.98E+05	1.00E-05*	1.25E-11	1155
H1H29109P	70.4±4.4	36.7	2.17E+06	1.01E-03	4.68E-10	11.4
H1H29100P	163.2±1.1	83.3	2.49E+06	1.96E-04	7.87E-11	59.1
H1H29127P	177.5±0.3	88.1	1.91E+06	9.12E-04	4.76E-10	12.7
H1H29089P	180.4±0.9	96	1.46E+06	3.99E-04	2.73E-10	29
H1H29094P	186.1±0.9	87.2	1.07E+06	5.30E-04	4.98E-10	21.8
H1H29179P2	171.7±1.0	66.3	1.83E+06	4.88E-03	2.66E-09	2.4
H1H29214P2	115.5±2.9	59.9	1.71E+06	2.17E-04	1.27E-10	53.3
H1H29131P	103.8±5.1	52.4	3.14E+06	2.23E-03	7.11E-10	5.2
H1H29215P2	74.5±0.4	34.6	1.56E+06	1.52E-03	9.74E-10	7.6
H1H29147P2	91.5±4.5	43.2	3.29E+06	1.67E-03	5.07E-10	6.9
H1H29163P2	93.6±0.2	38	3.02E+06	2.00E-03	6.63E-10	5.8
H1H29187P2	108.1±1.3	53.2	2.18E+06	2.19E-04	1.01E-10	52.8
H1H29149P2	195.6±1.6	82.9	1.51E+06	4.14E-04	2.74E-10	27.9
H1H29207P2	204.0±2.0	104.9	1.68E+06	1.72E-03	1.03E-09	6.7
H1H29104P	139.4±2.6	58.4	1.24E+06	1.30E-03	1.05E-09	8.9
H1H29196P2	138.3±0.9	61	1.22E+06	2.21E-03	1.80E-09	5.2
H1H29183P2	156.6±1.0	23	1.59E+05	1.00E-05*	6.28E-11	1155
H1H29143P	110.8±0.3	53.4	3.41E+06	2.77E-03	8.13E-10	4.2
H1H29166P2	102.5±6.6	28	4.27E+06	3.56E-03	8.34E-10	3.2
H1H29151P2	122.4±0.2	26	1.48E+07	2.47E-02	1.67E-09	0.5
H1H29192P2	148.3±0.6	-0.4	NB ^s	NB ^s	NB ^s	NB ^s
H1H29198P2	121.7±0.3	-0.8	NB ^s	NB ^s	NB ^s	NB ^s
H1H29146P2	143.2±0.4	-1.5	NB ^s	NB ^s	NB ^s	NB ^s
H1H29171P2	144.2±0.4	0.4	NB ^s	NB ^s	NB ^s	NB ^s
IgG1 アイソタイプ対照	165.3±0.9	-1.3	NB ^s	NB ^s	NB ^s	NB ^s

*は、現在の実験条件下で PfrH5ΔNL.6his の解離が観察されなかったことを示し、データをあてはめながら k_d 値を手動で 1.00E-05 に固定した。

^sは、現在の実験条件下で結合が観察されなかったことを示す。

NB は結合がないことを意味する

10

20

30

【表 6】

表5-2. 37°Cで抗 PfRH5 モノクローナル抗体に結合する PfRH5ΔNL.6his の結合速度論パラメーター。

抗体	mAb 捕捉レベル (RU)	100nM Ag 結合 (RU)	k _a (1/Ms)	k _d (1/秒)	K _D (M)	t1/2 (分)
H1H29141P	38.8±1.3	18.8	9.11E+06	1.00E-05*	1.10E-12	1155
H1H29209P2	66.7±0.8	28.6	2.11E+06	1.00E-05*	4.74E-12	1155
H1H29125P	65.8±2.6	19.9	1.58E+06	1.00E-05*	6.34E-12	1155
H1H29138P	40.3±0.2	18.7	4.26E+07	6.87E-04	1.61E-11	16.8
H1H29106P	58.6±6.5	17.3	1.60E+07	6.36E-04	3.97E-11	18.2
H1H29134P	58.9±0.6	19.8	2.71E+07	1.18E-03	4.37E-11	9.8
H1H29109P	40.5±8.0	19.7	1.20E+07	5.51E-04	4.58E-11	21
H1H29100P	72.4±1.1	33.2	4.03E+06	2.10E-04	5.21E-11	55
H1H29127P	67.3±0.6	27.3	1.29E+07	7.02E-04	5.46E-11	16.4
H1H29089P	76.0±1.9	32.7	4.04E+06	2.33E-04	5.77E-11	49.5
H1H29094P	72.1±2.1	21.2	2.05E+06	1.19E-04	5.79E-11	97.2
H1H29179P2	79.6±1.1	15.3	2.14E+07	1.26E-03	5.88E-11	9.2
H1H29214P2	59.0±0.7	22.9	2.70E+06	1.63E-04	6.04E-11	70.9
H1H29131P	64.8±0.4	26.6	1.31E+07	8.66E-04	6.61E-11	13.3
H1H29215P2	41.9±3.3	9.9	1.40E+07	1.21E-03	8.64E-11	9.5
H1H29147P2	54.6±1.5	24.9	1.24E+07	1.12E-03	9.01E-11	10.3
H1H29163P2	32.7±0.2	13	1.54E+07	1.68E-03	1.09E-10	6.9
H1H29187P2	76.4±8.6	29	3.19E+06	6.87E-04	2.16E-10	16.8
H1H29149P2	117.5±4.1	33.9	1.49E+06	6.47E-04	4.36E-10	17.9
H1H29207P2	111.6±3.9	40.8	2.61E+06	1.23E-03	4.72E-10	9.4
H1H29104P	110.3±11.5	23	1.91E+06	9.38E-04	4.92E-10	12.3
H1H29196P2	73.6±1.6	14.1	2.50E+06	2.74E-03	1.10E-09	4.2
H1H29183P2	78.4±1.7	3.5	IC [#]	IC [#]	IC [#]	IC [#]
H1H29143P	41.5±0.2	12.3	IC [#]	IC [#]	IC [#]	IC [#]
H1H29166P2	59.0±1.0	23.5	IC [#]	IC [#]	IC [#]	IC [#]
H1H29151P2	45.0±0.2	2.7	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S
H1H29192P2	60.3±0.8	-1.2	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S
H1H29198P2	46.4±1.6	-3.2	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S
H1H29146P2	52.6±0.4	-2.6	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S
H1H29171P2	52.0±0.3	-5.6	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S
IgG1 アイソ タイプ対照	74.3±1.0	-1.2	NB ^S	NB ^S	NB ^S	NB ^S

*は、現在の実験条件下で PfRH5ΔNL.6his の解離が観察されなかったことを示し、データをあてはめながら k_d 値を手動で 1.00E-05 に固定した。

Sは、現在の実験条件下で結合が観察されなかったことを示す。

#は、現在の実験条件下で結合が観察されたことを示すが、速度論値は不適切な表である。

IC は不確定を意味する

NB は結合がないことを意味する

【0138】

実施例 6：異なる抗 PfRH5 モノクローナル抗体間の Octet 交差競合。

抗 PfRH5 モノクローナル抗体のパネル間の結合競合は、Octet HTX バイオセンサープラットフォーム (Pall ForteBio Corp.) でのリアルタイム無標識バイオレイヤー干渉法アッセイを使用して決定された。

【0139】

実験は、プレートを 1000 rpm の速度で振盪しながら、25℃で、10 mM の HEPES、150 mM の NaCl、3 mM の EDTA、0.05% v/v の界面活性剤 Tween-20、および 1 mg/mL の BSA、pH 7.4 (HBS-EBT) の緩衝液中で行われた。2つの抗体が、ヘキサヒスチジンタグ (PfRH5ΔNL.6his; 配列番号: 362) で表される、アミノ末端 M1-Y139 を削除し、残基 K140-Q526 を含むが、K247-L295 ならびに T216A および T299A が欠如してい

る組換え P f R H 5 上のそれぞれのエピトープへの結合について互いに競合することができるかどうかを評価するために、最初に、約 1 . 4 ~ 2 . 0 n m の P f R H 5 Δ N L . 6 h i s を、20 μ g / m L の P f R H 5 Δ N L . 6 h i s 溶液を含むウェルに 60 秒間バイオセンサーチップを浸すことにより、抗 P e n t a - H i s 抗体でコーティングされた O c t e t バイオセンサーチップ (F o r t e b i o I n c , # 1 8 - 5 1 2 2) 上に捕捉した。次に、抗原を捕捉したバイオセンサーチップを、50 μ g / m L の m A b - 1 溶液を含むウェルに 3 分間浸すことにより、第 1 の抗 P f R H 5 モノクローナル抗体 (以降、m A b - 1 と呼ばれる) で飽和させた。使用した抗体は I g G 1 であった。次に、バイオセンサーチップを、50 μ g / m L の第 2 の抗 P f R H 5 モノクローナル抗体 (以降、m A b - 2 と呼ばれる) 溶液を含むウェルに 3 分間浸した。バイオセンサーチップは、実験の各ステップ間に H B S - E T B 緩衝液で洗浄された。リアルタイム結合応答が実験の全過程の間監視され、各ステップの終了時の結合応答が記録された。m A b - 1 と予め複合体化された P f R H 5 Δ N L . 6 h i s に結合する m A b - 2 の応答を比較し、表 6 - 1 に示すように、異なる抗 P f R H 5 モノクローナル抗体の競合 / 非競合挙動を決定した。

【表 7 - 1】

表 6 - 1 . 抗 P f R H 5 モノクローナル抗体間の交差競合。

mAb-1	mAb-1 と競合する mAb-2
H1H29127P	H1H29106P
	H1H29134P
H1H29106P	H1H29127P
	H1H29134P
H1H29134P	H1H29106P
	H1H29127P
H1H29143P	H1H29187P2
H1H29187P2	H1H29143P
	H1H29151P2
H1H29183P2	mAb なし
H1H29104P	mAb なし
H1H29207P2	H1H29109P
	H1H29147P2
	H1H29166P2
	H1H29171P2
	H1H29163P2
H1H29109P	H1H29207P2
	H1H29147P2
	H1H29166P2
	H1H29171P2
	H1H29163P2
H1H29147P2	H1H29207P2
	H1H29109P
	H1H29166P2
	H1H29171P2
	H1H29163P2
	H1H29131P
H1H29166P2	H1H29207P2
	H1H29109P
	H1H29147P2

【表 7 - 2】

	H1H29171P2
	H1H29163P2
	H1H29131P
H1H29171P2	H1H29207P2
	H1H29109P
	H1H29147P2
	H1H29166P2
	H1H29163P2
	H1H29131P
	H1H29094P
H1H29163P2	H1H29207P2
	H1H29109P
	H1H29147P2
	H1H29166P2
	H1H29171P2
	H1H29131P
	H1H29094P
H1H29131P	H1H29215P2
	H1H29147P2
	H1H29166P2
	H1H29171P2
	H1H29163P2
	H1H29094P
H1H29094P	H1H29215P2
	H1H29171P2
	H1H29163P2
	H1H29131P
	H1H29215P2
H1H29215P2	H1H29151P2
	H1H29138P
	H1H29163P2
	H1H29131P
H1H29151P2	H1H29094P
	H1H29151P2
	H1H29125P
H1H29125P	H1H29187P2
H1H29149P2	H1H29094P
	H1H29215P2
	H1H29198P2
	H1H29215P2
H1H29100P	H1H29100P
	H1H29209P2
	H1H29179P2
	H1H29214P2
	H1H29089P
H1H29209P2	H1H29149P2
	H1H29209P2
	H1H29179P2
	H1H29214P2
H1H29179P2	H1H29089P
	H1H29149P2
	H1H29100P

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

	H1H29209P2
	H1H29214P2
	H1H29089P
H1H29214P2	H1H29149P2
	H1H29100P
	H1H29209P2
	H1H29179P2
	H1H29089P
H1H29089P	H1H29149P2
	H1H29100P
	H1H29209P2
	H1H29179P2
	H1H29214P2
H1H29138P	H1H29094P
H1H29141P	mAb なし
H1H29196P2	mAb なし
H1H29198P2	H1H29151P2
H1H29146P2	mAb なし

10

20

【 0 1 4 0 】

実施例 7：抗 Pf RH5 抗体圧力後の結果として生じる寄生虫を評価するための多周期 (Multicycle) 成長阻害アッセイ。

Plasmodium falciparum RH5 特異的抗体は、複数の複製周期にわたってヒト赤血球アッセイの侵入を阻害し、Pf RH5 遺伝子において変異を誘発しない。宿主赤血球への侵入は、Plasmodium falciparum (P. falciparum) の生活環およびマラリアの病理に不可欠なステップである。複数の抗マラリア薬が無性血液期を標的としているが、その効力は薬剤耐性株の出現によって脅かされている Arrow et al., Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance. National Academies Press (US). 254 - 266 (2004)、Blasco et al., Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. Nature Medicine. 23, 917 - 928 (2017)。さらに、抗マラリア薬は異なる薬物動態特性を示す。アルテミシニンおよびキニーネなどのいくつかの抗マラリア薬は、寄生虫の一生活環内で急速に排除される。一方、疎水性および親油性の抗マラリア薬はゆっくりと除去されるが、消費される食物脂肪の量に応じて吸収速度が異なるという特徴がある (Arrow et al., Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance. National Academies Press (US). 254 - 266 (2004))。

30

40

【 0 1 4 1 】

ポリクローナル (pAb) およびモノクローナル抗体 (mAb) で網状赤血球結合タンパク質ホモログ 5 (RH5) タンパク質を標的とすることにより、インビトロでいくつかの P. falciparum 株のヒト赤血球への寄生虫侵入が効果的に遮断される (Wright et al., Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin a

50

nd blocking antibodies. Nature. 515, 427-430 (2014). Galaway et al., P113 is a merozoite surface protein that binds the N-terminus of Plasmodium falciparum RH5. Nature Communications. 8, 14333 (2017)). 単一の抗体または抗体カクテルでRH5タンパク質を標的とすることは、同じ標的で反対の選択圧を生成するために必要であり得る。さらに、抗体は、一般的な抗マラリア薬の短い半減期を補うことができる。

【0142】

最後に、Plasmodium寄生虫は、遺伝子多型などの寄生虫の発生を遮断しようとする宿主の免疫応答を回避する方法を発達させた。この遺伝的多様性は、免疫圧力の結果であることが多い(Renia & Goh, Malaria Parasites: The Great Escape. Front Immunol. 7, 463 (2016). PMC5098170)。300を超えるP. falciparumの臨床用単離株または実験室株の全ゲノムシーケンシングは、可能なmAbエピトープ内で15の非同義PfRH5 SNPしか同定せず、保存された性質およびタンパク質の重要性を示した。タンパク質の保存された領域への免疫圧力は、寄生虫が回避機構を発達させる能力を制限し得る(Bustamante et al., A full-length recombinant Plasmodium falciparum PfRH5 protein induces inhibitory antibodies that are effective across common PfRH5 genetic variants, Vaccine, 31, 373-9 (2013))。

【0143】

この実施例では、本発明の4つのRH5特異的mAbのセット(それぞれhIgG1を有する)を、Plasmodium falciparumの1株(3D7)を用いてエスケープ変異体アッセイにおいて単独で試験した。

【0144】

使用したモノクローナル抗体は、H1H29089P、H1H29100P、H1H29147P2、H1H29187P2、およびREGN1932であった。

【0145】

実験手順(関連する細胞株、タンパク質、試薬、ならびに機器の種類およびモデルの説明を含む): P. falciparum株3D7(BEI Resources)を、4%のヘマトクリットおよび0.5%の寄生虫血症で、標準的なプロトコルに従って成長させた。感染赤血球を、上記のP. falciparum株のそれぞれのIC₅₀値に対応する濃度で、PfRH5特異的抗体または対照抗体と組み合わせた。抗体濃度を、7~14日ごとに、それぞれのIC₅₀値の110倍に対応する最終濃度まで徐々に増加させた。抗体を含む成長培地を48時間ごとに交換し、新鮮な血液を毎週培養物に添加した。

【0146】

寄生虫のRNAを、感染赤血球のTrizol溶解によって毎週抽出し、Qiagen RNeasyキットで精製した。逆転写は、High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit(Applied Biosystems)を用いて完了した。RH5遺伝子の増幅は、PfRH5特異的プライマーを使用して行われた。PCR生成物を1.5%のアガロースゲルで分析し、TOPO-TAクローニングベクター(Life Technologies)にクローニングした。RH5のシーケンシングは、M13フォワードおよびリバースシーケンシングプライマーを用いて達成された。

【0147】

結果の要約および結論。いくつかのグループが、網状赤血球結合タンパク質ホモログ5(PfRH5)タンパク質を標的とすることにより、P. falciparumによるインビトロでのヒト赤血球の寄生虫侵入を効果的に遮断するであろうと報告した。P. fa

l c i p a r u m 3 D 7 寄生虫に対する P f R H 5 特異的抗体圧力を徐々に増加させても、アイソタイプ対照抗体圧力と比較して P f R H 5 多型はもたらされなかった。表 7 - 1 は、抗体圧力を徐々に増加させた ($1 \times E C_{50}$ から $110 \times E C_{50}$) 45 日後の、他の全てのシーケンシングされた試料に対する各試料の P f R H 5 配列同一性スコアパーセントを示す。全ての配列は全体を通して 100% 同一である。図 1 は、ヌクレオチドレベルでの配列に相違がない、抗体圧力を徐々に増加させた ($1 \times E C_{50}$ から $110 \times E C_{50}$) 45 日後の、各 P f R H 5 特異的抗体に対応する P f R H 5 の配列アラインメントを示す。

【表 8】

表 7 - 1. 抗体圧力を徐々に増加させた ($1 \times E C_{50}$ から $110 \times E C_{50}$) 45 日後の、他の全てのシーケンシングされた試料に対する各試料の P f R H 5 配列同一性スコアパーセント。

	同一性スコアパーセント (P f R H 5 配列)					
	H1H29089P	H1H29100P	H1H29147P2	H1H29187P2	REGN1932	参照配列 (3D7)
H1H29089P	100	100	100	100	100	100
H1H29100P	100	100	100	100	100	100
H1H29147P2	100	100	100	100	100	100
H1H29187P2	100	100	100	100	100	100
REGN1932	100	100	100	100	100	100
参照配列 (3D7)	100	100	100	100	100	100

【0148】

実施例 8：抗 P f R H 5 抗体が血清の存在下で *P. f a l c i p a r u m* 寄生虫のヒト赤血球のインビトロ侵入および成長を阻害する能力を評価するための成長阻害アッセイ。

P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m R H 5 特異的抗体は、血清の存在下で、p L D H ベースの成長阻害アッセイにおいて、ヒト赤血球の侵入を阻害する。

【0149】

あるグループは、メロゾイト表面での補体活性化が、赤血球に侵入する寄生虫の能力を高めることを示唆した (B i r y u k o v e t a l . , C o m p l e m e n t a n d A n t i b o d y - m e d i a t e d E n h a n c e m e n t o f R e d B l o o d C e l l I n v a s i o n a n d G r o w t h o f M a l a r i a P a r a s i t e s . E B i o M e d i c i n e . 9 , 2 0 7 - 2 1 6 (2 0 1 6)) 。しかしながら、他の研究は、補体活性血清の存在が補体不活性血清と比較して寄生虫の成長の低下または同等の結果をもたらすことを示している (B o y l e e t a l , H u m a n a n t i b o d i e s f i x c o m p l e m e n t t o i n h i b i t P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m i n v a s i o n o f e r y t h r o c y t e s a n d a r e a s s o c i a t e d w i t h p r o t e c t i o n a g a i n s t m a l a r i a . I m m u n i t y . 4 2 , 5 8 0 - 9 0 (2 0 1 5) , C h u l a y e t a l . , I n h i b i t i o n o f i n v i t r o g r o w t h o f P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m b y i m m u n e s e r u m f r o m m o n k e y s . J I n f e c t D i s . 1 4 4 , 2 7 0 - 2 7 8) 。また、ヒトにおけるメロゾイト抗原 (または任意のマラリア抗原) のワクチン接種の全ての場合において、寄生虫血症の抗体依存性増加の確認された症例はない。

【0150】

この実施例では、*P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m* の 1 株 (F C R - 1 / F V O) を用いた標準的な成長阻害アッセイにおいて、本発明の 4 つの R H 5 特異的 m A b のセット (それぞれ h I g G 1 (H 1 H 接頭辞で指定) または h I g G 4 (H 4 H 接頭辞で指定)) を、単独で、および A o t u s サル正常血清 (A N S) 、 A o t u s 熱不活性化血清 (A H I S) 、ヒト正常血清 (H N S) 、またはヒト熱不活性化血清 (H H

I S) と組み合わせて試験した。

【 0 1 5 1 】

使用したモノクローナル抗体は、H 1 H 2 9 0 8 9 P、H 1 H 2 9 1 0 0 P、H 1 H 2 9 1 4 7 P 2、H 1 H 2 9 1 8 7 P 2、H 4 H 2 9 0 8 9 P、H 4 H 2 9 1 0 0 P、H 4 H 2 9 1 4 7 P 2、H 4 H 2 9 1 8 7 P 2、R E G N 1 9 3 2 (抗 F e l d 1 (ヒト I g G 1))、および R E G N 1 9 4 5 (抗 F e l d 1 (ヒト I g G 4)) であった。

【 0 1 5 2 】

実験手順 (関連する細胞株、タンパク質、試薬、ならびに機器の種類およびモデルの説明を含む)。最初に、P . f a l c i p a r u m 株 F C R - 1 / F V O (B E I R e s o u r c e s) を、アッセイ開始の 2 0 ~ 2 4 時間前に、3 ~ 5 % のヘマトクリットおよび 1 ~ 2 % の寄生虫血症で、標準的なプロトコルに従って 5 % の D - ソルビトールと同調させた。感染ヒト赤血球を、0 . 4 ~ 0 . 7 % の開始寄生虫血症および 2 % のヘマトクリットで調製した。感染赤血球を、1 0 % A o t u s 正常血清、A o t u s 熱不活性化血清、ヒト正常血清、またはヒト熱不活性化血清の存在下で、6 . 6 7 μ M の濃度で R H 5 特異的または対照抗体と組み合わせた。寄生虫を、シゾン期に達するまで (1 つの完全な生活環) 4 0 ~ 4 8 時間成長させた。冷 P B S で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。最終的な寄生虫血症は、寄生虫乳酸脱水素酵素 (L D H) 活性を測定することによって決定された (M i u r a e t a l . , A n t i - A p i c a l - M e m b r a n e - A n t i g e n - 1 a n t i b o d y i s m o r e e f f e c t i v e t h a n a n t i - 4 2 - k i l o d a l t o n - M e r o z o i t e - S u r f a c e - P r o t e i n - 1 a n t i b o d y i n i n h i b i t i n g P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m g r o w t h , a s d e t e r m i n e d b y t h e i n v i t r o g r o w t h i n h i b i t i o n a s s a y . C l i n V a c c i n e I m m u n o l . 1 6 , 9 6 3 - 9 6 8 (2 0 0 9)) 。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。

10

20

【 0 1 5 3 】

結果の要約および結論。網状赤血球結合タンパク質ホモログ 5 (R H 5) タンパク質を標的とすることにより、P . f a l c i p a r u m によるインビトロでのヒト赤血球の寄生虫侵入が効果的に遮断される。赤血球のメロゾイト侵入における補体の役割について、相反する結果が発表されている。R H 5 特異的抗体は、上記のように、P . f a l c i p a r u m 株における成長阻害アッセイにおいて、インビトロで、A o t u s またはヒト血清の存在下で生成および試験された。表 8 - 1 は、活性または不活性血清補体を伴う各 R H 5 特異的抗体 (h I g G 1 および h I g G 4 型の両方) の最大成長阻害パーセントを示す。個々の抗体と活性または不活性血清との組み合わせは、約 6 7 ~ 8 6 % の範囲で、同様の最大成長阻害パーセントを示した。

30

【表 9】

表 8-1. 10%の Aotus またはヒト血清の存在下での抗 PfPR5 抗体の最大成長阻害活性の要約。

mAb	最大成長阻害パーセント				
	mAb (6.67μM) + ANS (10%)	mAb (6.67μM) + AHIS (10%)	mAb (6.67μM) + HNS (10%)	mAb (6.67μM) + HHIS (10%)	mAb (6.67μM) + 無血清
H1H29089P	75.7	84.3	85.0	85.2	85.3
H1H29100P	73.2	82.5	82.4	81.9	83.9
H1H29147P2	80.3	86.2	85.6	83.4	84.1
H1H29187P2	80.1	89.4	85.9	85.4	85.3
H4H29089P	75.7	82.4	85.3	86.2	84.8
H4H29100P	67.7	79.8	75.5	79.6	83.9
H4H29147P2	67.0	76.8	73.0	75.5	82.4
H4H29187P2	69.9	82.9	77.0	77.8	84.0
REGN1932	0	0	0	0	0
REGN1945	0	0	0	0	0

非感染ヒト赤血球と比較した PfPR5 に対する抗体の最大成長阻害。成長阻害アッセイは、0.4~0.7%の寄生虫血症の *P.falciparum* (成熟トロホゾイトまたは初期シゾン) 感染赤血球で行われた。抗体および血清を感染赤血球と組み合わせた。寄生虫を、シゾン期に達するまで 40~48 時間 (タイミングは寄生虫株に依存する) 成長させた。冷 PBS で 3 回洗浄して、寄生虫の成長を停止させた。洗浄直後に寄生虫乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定した。成長阻害パーセントは、非感染赤血球に対して表される。成長阻害アッセイの代表的な 1 つのアッセイの結果を上にする。ANS: Aotus サル正常血清、AHIS: Aotus 熱不活性化血清、HNS: 正常ヒト血清、HHIS: ヒト熱不活性化血清。

* * * * *

【0154】

本明細書で引用された全ての参考文献は、各個々の出版物、データベースエントリ (例えば、Genbank 配列または GeneID エントリ)、特許出願、または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に参照により組み込まれる。この参照による組み込みの記載は、申請者によって、このような引用が参照により組み込まれる特定の記載に直接隣接していない場合でも、個々の全ての出版物、データベースエントリ (例えば、Genbank 配列または GeneID エントリ)、特許出願、または特許に関連することが企図される。本明細書内に、存在する場合、参照により組み込まれる特定の記載を包含することにより、参照により組み込まれるこの一般的な記載が弱められるものでは決してない。本明細書における参考文献の引用は、その参考文献が関連する先行技術であることの承認として企図されるものでも、これらの出版物または文書の内容または日付に関するいずれの承認を構成するものでもない。

【配列表】

2021519086000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2019/023734
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.: 1(completely); 2-31(partially) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
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: see additional sheet 1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 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/US2019/023734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/20 A61P33/06 A61K31/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROSALYNN L. ORD ET AL: "A malaria vaccine candidate based on an epitope of the Plasmodium falciparum RH5 protein", MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 13, no. 1, 18 August 2014 (2014-08-18), page 326, XP021193195, ISSN: 1475-2875, DOI: 10.1186/1475-2875-13-326 The whole document, in particular, Fig.1 and 4 ----- -/--	2-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2019

Date of mailing of the international search report

16/08/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chapman, Rob

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/023734

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALEXANDER D. DOUGLAS ET AL: "Neutralization of Plasmodium falciparum Merozoites by Antibodies against PfPRH5", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 192, no. 1, 29 November 2013 (2013-11-29), pages 245-258, XP055600601, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1302045 The whole document, in particular Fig.4 and 5	2-31
A	----- LEYLA Y. BUSTAMANTE ET AL: "A full-length recombinant Plasmodium falciparum PFRH5 protein induces inhibitory antibodies that are effective across common PFRH5 genetic variants", VACCINE, vol. 31, no. 2, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 373-379, XP055600519, AMSTERDAM, NL ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.106 the whole document	2-31
A	----- US 2016/215040 A1 (KYRATSOUS CHRISTOS [US] ET AL) 28 July 2016 (2016-07-28) sequence 282 -----	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/023734

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016215040 A1	28-07-2016	AU 2016211783 A1	27-07-2017
		BR 112017015845 A2	27-03-2018
		CA 2974899 A1	04-08-2016
		CL 2017001920 A1	02-03-2018
		CN 107667115 A	06-02-2018
		EA 201791675 A1	29-12-2017
		EP 3250591 A1	06-12-2017
		JP 2018506966 A	15-03-2018
		KR 20170102328 A	08-09-2017
		SG 11201705681Y A	30-08-2017
		TW 201639883 A	16-11-2016
		US 2016215040 A1	28-07-2016
		US 2017355751 A1	14-12-2017
		US 2019048066 A1	14-02-2019
		UY 36538 A	31-08-2016
		WO 2016123019 A1	04-08-2016

International Application No. PCT/ US2019/ 023734

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-31(partially)

Antigen-binding protein directed to PFRH5 defined by the CDRs of antibodies 1 and 3 from Table 1-1, i.e. SEQ ID NO:4,6,8,12,14,16 and SEQ ID NO:36,38,40,44,46,48

2. claims: 2-31(partially)

Antigen-binding protein directed to PFRH5 defined by the CDRs of antibody 23 from Table 1-1, i.e. SEQ ID NO:292,294,296,220,222,224

3. claims: 2-31(partially)

Antigen-binding protein directed to PFRH5 defined by the CDRs of antibody 15 from Table 1-1, i.e. SEQ ID NO:228,230,232,220,222,224

International Application No. PCT/ US2019/ 023734

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1(completely); 2-31(partially)

Present claim 1 encompasses compounds defined only by their desired function, contrary to the requirements of clarity of Article 6 PCT, because the result-to-be-achieved type of definition 'competes for binding' does not allow the scope of the claim to be ascertained without producing and testing all the possible antibodies claimed with those of the prior art. The fact that any compound could be screened does not overcome this objection, as the skilled person would not have knowledge beforehand as to whether it would fall within the scope claimed, except for the compounds disclosed in the description. Undue experimentation would be required to screen compounds randomly. It should also be noted that merely competing with a defined antibody does not endow such an antibody with any clear technical features, since antibodies may compete for binding to any degree, without even binding to the same epitope.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the ISA considers no meaningful search of claim 1 can be carried out at all (Article 17(2) PCT).

Present claims 2-5 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of them (see examples).

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search will be performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of said claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23), i.e. the ISA intends to restrict the search to embodiments which are defined and supported in the application, since the application relates to sequence combinations which may or may not generate an antibody with defined technical properties.

In view of the importance of the role played by each single amino acid in the binding of an antibody to its target, especially at the level of its CDRs (see Rudikoff et.al., PNAS 1982, Vol.79, pp. 1979-1983), a claim to an antibody which is structurally characterised by less than the full sequence of all the CDRs, and their specific order, cannot be seen to sufficiently disclose an antibody with any particular properties. Thus, it is apparent that a search of all possible combinations of claimed sequences would not be useful, since only an antibody defined by at least 6 CDRs (HCDR1-3, LCDR1-3) has any defined technical properties of binding.

In response in an informal request for clarification, Applicant requested that the search be restricted to at least antibodies with the CDRs or HCVR/LCVR sequences of 29089P, 29187P2, 29100P and 29147P2 (see Table 1-1 at pages 56-57 of the application; antibody #s 1, 23, 3 and 15, respectively), which they consider represent a single invention and can be searched together because they are all demonstrated in the examples of the application to inhibit *P. falciparum* growth in vitro with or in the absence of chloroquine (Examples 3 and 4), and to inhibit invasion of red blood cells by *P. falciparum* in the presence of serum (Example 8) without

International Application No. PCT/ US2019/ 023734

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

inducing mutations in the PfrH5 gene (Example 7). However, to the extent that the ISA deems unity to be lacking in spite of the above comments, they requested that the initial search be directed to an antibody with the CDRs or HCVR/LCVR of 29089P (CDR Sequences = 4, 6, 8, 12, 14, 16; HCVR/LCVR Sequences = 2/10).

The ISA has thus prepared the search report with consideration to the antibodies requested, i.e. those stated above, in so far as they full the requirements of unity of invention (Rule 13 PCT).

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

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	4 C 2 0 6	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	4 H 0 4 5	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46		
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00		
C 0 7 K	16/20	(2006.01)	C 0 7 K	16/20		
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	Q	
A 6 1 K	39/002	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/002		
A 6 1 K	31/4706	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	31/357	(2006.01)	A 6 1 K	31/4706		
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/357		
A 6 1 K	31/49	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709		
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K	31/49		
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K	31/65		
A 6 1 K	31/122	(2006.01)	A 6 1 K	31/7056		
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 K	31/122		
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K	31/155		
G 0 1 N	33/569	(2006.01)	A 6 1 K	31/137		
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/569	A	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	D	
C 1 2 R	1/90	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	
			C 1 2 R	1:90		

(81) 指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72) 発明者 リサ・パーセル

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 . タリータウン . オールドソーミルリバーロード 7 7 7
 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA15

4B065 AA77X AA91X AA94Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA45 CA46

4C084 AA19 NA05 ZB381 ZB382 ZC751

4C085 AA03 AA14 BA02 BB36 CC23 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04

4C086 AA01 AA02 BC28 CA01 CB17 DA29 EA05 GA07 GA16 MA02

MA03 MA04 MA05 NA05 ZB38 ZC75

4C206 AA01 AA02 CB28 FA07 HA31 KA01 KA04 KA17 MA02 MA03

MA04 MA05 NA05 ZB38 ZC75

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA29 EA52 FA74