

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-191494

(P2022-191494A)

(43)公開日 令和4年12月27日(2022.12.27)

(51)国際特許分類	F I		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08		
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T	
審査請求 有 請求項の数 28 O L (全261頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2022-171196(P2022-171196)	(71)出願人	514270641
(22)出願日	令和4年10月26日(2022.10.26)		シトムクス セラピューティクス, イン
(62)分割の表示	特願2021-12481(P2021-12481)の		コーボレイティド
	分割		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
原出願日	平成27年7月24日(2015.7.24)		0 8 0, サウス サンフランシスコ, オ
(31)優先権主張番号	62/029,325		イスター ポイント ブールバード 1 5
(32)優先日	平成26年7月25日(2014.7.25)		1, スイート 4 0 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
(特許庁注: 以下のものは登録商標)		(74)代理人	100077517
1. T W E E N			弁理士 石田 敬
		(74)代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74)代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗 - C D 3 抗体、多重特異的抗 - C D 3 抗体、多重特異的活性化可能抗 - C D 3 抗体、及びそれらの使用方法

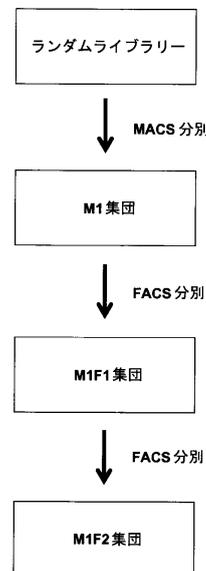
(57)【要約】

【課題】本開示は、C D B としても知られている、C D 3 のイプシロン鎖を特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを提供する。

【解決手段】本開示の抗 - C D 3 抗体及びその抗原結合フラグメントは、T細胞上のC D 3 の関与を介してT細胞を活性化する。すなわち、そのような抗体は、C D 3 媒介性T細胞活性化を、作動し、刺激し、活性化し、そして/又は増強する。それらの抗体及びその抗原結合フラグメントは、「抗 - C D 3 抗体」又は「抗 - C D 3 抗体」として、本明細書に言及される。本開示の抗 - C D 3 抗体及びその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、例えば哺乳類モノクローナル抗体、霊長類モノクローナル抗体、完全ヒトモノクローナル抗体、並びにヒト化モノクローナル抗体及びキメラ抗体、並びにその抗原結合フラグメントを包含する。

【選択図】図 1

FIGURE 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性化された状態で、第 1 標的及び第 2 標的に結合する、多重特異的活性化可能抗体であって、ここで、前記第 1 標的が CD 3 のイプシロン鎖 (CD 3) であり、かつ前記第 2 標的が EGF R であり、前記多重特異的活性化可能抗体が：

CD 3 に特異的に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント (AB 1)、及び、EGF R に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント (AB 2) [ここで、前記 AB 1 が、アミノ酸配列 KYAMN (配列番号 850) を含む VH CDR 1；アミノ酸配列 RIRSKYNNYATYYADSVKD (配列番号 54) を含む VH CDR 2；アミノ酸配列 HGNFGNSYISYWAY (配列番号 851) を含む VH CDR 3；アミノ酸配列 GSSTGAVTSGYYPN (配列番号 847) を含む VL CDR 1；アミノ酸配列 GTKFLAP (配列番号 848) を含む VL CDR 2；及びアミノ酸配列 ALWYSNRWV (配列番号 849) を含む VL CDR 3 を含む]；

10

前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記 AB 1 の CD 3 への結合を阻害するマスキング部分 (MM 1) であって、ここで、前記 MM 1 は、配列番号 371 ~ 391 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、マスキング部分 (MM 1)；

前記 AB 1 にカップリングされた切断可能部分 (CM 1) であって、ここで前記 CM 1 はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 (CM 1)、

前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記 AB 2 の前記第 2 標的への結合を阻害するマスキング部分 (MM 2)；及び

20

前記 AB 2 にカップリングされた切断可能部分 (CM 2) であって、ここで前記 CM 2 はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 (CM 2) を含む、多重特異的活性化可能抗体。

## 【請求項 2】

前記 AB 2 が、以下：NYGVH (配列番号 94) のアミノ酸配列を含む VH CDR 1；VIWSGGNTDYNTPTFTS (配列番号 95) のアミノ酸配列を含む VH CDR 2；ALTYDYEFAY (配列番号 96) のアミノ酸配列を含む VH CDR 3；RASQSIGTNIH (配列番号 97) のアミノ酸配列を含む VL CDR 1；KYASESIS (配列番号 98) のアミノ酸配列を含む VL CDR 2；QQNNNWPTT (配列番号 99) のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、を含む、請求項 1 に記載の多重特異的活性化可能抗体。

30

## 【請求項 3】

多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも 1 つの以下の特徴：

(a) 前記 AB 1 の抗原結合フラグメントが、Fab フラグメント、F(ab')<sub>2</sub> フラグメント、scFv、及び scAb から成る群から選択される；

(b) 前記 MM 1 が、前記多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、前記第 1 標的へ結合する前記 AB 1 を妨害しないか、又は競合しない；

(c) 前記 MM 1 が 40 個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(d) 前記 MM 1 ポリペプチド配列が、前記第 1 標的とは異なる；

40

(e) 前記 CM 1 が 15 個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(f) 前記 CM 1 が、以下：

ADAMS、ADAMTS、ADAM8、ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAMDEC1、ADAMTS1、ADAMTS4、ADAMTS5、アスパラギン酸プロテアーゼ、BACE、レニン、アスパラギン酸カテプシン、カテプシン D、カテプシン E、カスパーゼ、カスパーゼ 1、カスパーゼ 2、カスパーゼ 3、カスパーゼ 4、カスパーゼ 5、カスパーゼ 6、カスパーゼ 7、カスパーゼ 8、カスパーゼ 9、カスパーゼ 10、カスパーゼ 14、システインカテプシン、カテプシン B、カテプシン C、カテプシン K、カテプシン L、カテプシン S、カテプシン V/L2、カテプシン X/Z/P、システインプロテイナーゼ、クルジパイン、レグマイン、オツバシン-2 (Otubain-2)、KLKs、KLK4、KLK5、K

50

LK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13、KLK14、メタロプロテイナーゼ、メブリン、ネプリライシン、PSMA、BMP-1、MMPs、MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP23、MMP24、MMP26、MMP27、セリンプロテアーゼ、活性化プロテインC、カテプシンA、カテプシンG、キマーゼ、凝固因子プロテアーゼ、FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa、エラスターゼ、グランザイムB、グアニジノベンゾエターゼ、HtrA1、ヒト好中球エラスターゼ、ラクトフェリン、マラブシン(Marapsin)、NS3/4A、PACE4、プラスミン、PSA、tPA、トロンピン、トリプターゼ、uPA、II型トランスメンブラン、セリンプロテアーゼ(TTSPs)、DESC1、DPP-4、FAP、ヘプシン、マトリプターゼ-2、MT-SP1/マトリプターゼ、TMPRSS2、TMPRSS3、及びTMPRSS4、

10

に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である；

(g) 前記CM1が、配列番号67~86、321~341、及び896~926から成る群から選択されるアミノ酸を含む；

(h) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記MM1と前記CM1との間に連結ペプチドを含む；

(i) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記CM1と前記AB1との間に連結ペプチドを含む、

を有する、請求項1又は2に記載の多重特異的活性化可能抗体。

20

#### 【請求項4】

多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも1つの以下の特徴：

(a) 前記AB2の抗原結合フラグメントが、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、及びscAbから成る群から選択される；

(b) 前記MM2が、多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、前記標的へ結合する前記AB2を妨害しないか、又は競合しない；

(c) 前記MM2が、40個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(d) 前記MM2ポリペプチド配列が、前記第2標的とは異なる；

(e) 前記CM2が、15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(f) 前記CM2が、以下：

ADAMS、ADAMTS、ADAM8、ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAMDEC1、ADAMTS1、ADAMTS4、ADAMTS5、アスパラギン酸プロテアーゼ、BACE、レニン、アスパラギン酸カテプシン、カテプシンD、カテプシンE、カスパーゼ、カスパーゼ1、カスパーゼ2、カスパーゼ3、カスパーゼ4、カスパーゼ5、カスパーゼ6、カスパーゼ7、カスパーゼ8、カスパーゼ9、カスパーゼ10、カスパーゼ14、システインカテプシン、カテプシンB、カテプシンC、カテプシンK、カテプシンL、カテプシンS、カテプシンV/L2、カテプシンX/Z/P、システインプロテイナーゼ、クルジパイン、レグマイン、オツパシン-2(Otubain-2)、KLKs、KLK4、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13、KLK14、メタロプロテイナーゼ、メブリン、ネプリライシン、PSMA、BMP-1、MMPs、MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP23、MMP24、MMP26、MMP27、セリンプロテアーゼ、活性化プロテインC、カテプシンA、カテプシンG、キマーゼ、凝固因子プロテアーゼ、FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa、エラスターゼ、グランザイムB、グアニジノベンゾエターゼ、HtrA1、ヒト好中球エラスターゼ、ラクトフェリン、マラブシン(Marapsin)、NS3/4A、PACE4、プラスミン、PSA、tPA、トロンピン、トリプターゼ、uPA、II型トランスメンブラン、セリンプロテアーゼ(TTSPs)、DESC1、DPP-4、FAP、ヘプシン、マトリプターゼ-2、MT-SP1/マトリプターゼ、TMPRSS2、TMPRSS3、及びTMPRSS4、

30

40

に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である；

(g) 前記CM2が、配列番号67~86、321~341、及び896~926から

50

成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

(h) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記 M M 2 と前記 C M 2 との間に連結ペプチドを含む；及び

(i) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記 C M 2 と前記 A B 2 との間に連結ペプチドを含む、

を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 5】

前記プロテアーゼが、組織において C D 3 を発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び / 又は組織において前記第 2 標的と共同在される腫瘍により生成されるものであって、ここで、前記プロテアーゼは、前記多重特異的活性化可能抗体が前記プロテアーゼに暴露される場合、前記多重特異的活性化可能抗体における前記 C M 1 又は C M 2 を切断する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

10

【請求項 6】

前記多重特異的活性化可能抗体が、第 1 連結ペプチド ( L P 1 ) と第 2 連結ペプチド ( L P 2 ) とを含み、ここで；

(a) 未切断状態における前記多重特異的活性化可能抗体が、次のような N - 末端から C - 末端への構造配置： M M 1 - L P 1 - C M 1 - L P 2 - A B 1 を有する；

(b) L P 1 及び L P 2 が互いに同一ではない；

(c) L P 1 及び L P 2 のそれぞれが、1 ~ 20 個の長さのアミノ酸のペプチドである；及び / 又は

20

(d) L P 1 又は L P 2 の少なくとも 1 つが、( G S ) n、( G G S ) n、( G S G G S ) n ( 配列番号 5 9 ) 及び ( G G G S ) n ( 配列番号 6 0 )、G G S G ( 配列番号 6 1 )、G G S G G ( 配列番号 6 2 )、G S G S G ( 配列番号 6 3 )、G S G G G ( 配列番号 6 4 )、G G G S G ( 配列番号 6 5 )、及び G S S S G ( 配列番号 6 6 ) ( 式中、n は少なくとも 1 の整数である ) から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 7】

前記多重特異的活性化可能抗体が、第 1 連結ペプチド ( L P 1 ) と第 2 連結ペプチド ( L P 2 ) とを含み、ここで；

(a) 未切断状態における前記多重特異的活性化可能抗体が、次のような N - 末端から C - 末端への構造配置： M M 2 - L P 1 - C M 2 - L P 2 - A B 2 を有する；

30

(b) L P 1 及び L P 2 が互いに同一ではない；

(c) L P 1 及び L P 2 のそれぞれが、1 ~ 20 個の長さのアミノ酸のペプチドである；及び / 又は

(d) L P 1 又は L P 2 の少なくとも 1 つが、( G S ) n、( G G S ) n、( G S G G S ) n ( 配列番号 5 9 ) 及び ( G G G S ) n ( 配列番号 6 0 )、G G S G ( 配列番号 6 1 )、G G S G G ( 配列番号 6 2 )、G S G S G ( 配列番号 6 3 )、G S G G G ( 配列番号 6 4 )、G G G S G ( 配列番号 6 5 )、及び G S S S G ( 配列番号 6 6 ) ( 式中、n は少なくとも 1 の整数である ) から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

40

【請求項 8】

前記多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも 1 つの以下の特徴：

(a) 前記 A B 1 及び / 又は A B 2 が、s c F v フラグメントを含む；

(b) 前記 A B 1 が、s c F v フラグメントを含む；

(c) 前記 A B 1 が、配列番号 4 4 6、4 6 2、5 2 4 及び 5 2 6 から成る群から選択される重鎖配列を含む；及び

(d) 前記 A B 1 が、配列番号 5 8 7 のアミノ酸配列を含む、

を有する、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 9】

前記多重特異的活性化可能抗体が、F c ドメインを含む、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に

50

記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 10】

A B 1 及び A B 2 の少なくとも 1 つに結合された剤を含み、  
ここで前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能成分又は診断剤である、及び / 又は、前記剤が、リンカーを介して A B 1 及び A B 2 の少なくとも 1 つに結合されており、ここで前記リンカーが、切断可能リンカー又は非切断可能リンカーである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 11】

前記多重特異的活性化可能抗体が、二重特異的である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

10

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、及び担体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

追加の剤を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記追加の剤が治療剤である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体をコードする単離された核酸分子。

20

【請求項 16】

請求項 15 に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

【請求項 17】

少なくとも C D 3 のイプシロン鎖 ( C D 3 ) を特異的に結合する多重特異的活性化可能抗体の生成方法であって、前記方法が、多重特異的活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、細胞を培養することを含むものであって、ここで、前記細胞が、請求項 15 に記載の単離された核酸分子又は請求項 16 に記載のベクターを含む、方法。

【請求項 18】

対象における癌の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 17 に従って産生される多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 12 から 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 19】

前記対象がヒトである、請求項 18 に記載の癌の治療に使用するための多重特異的活性化可能抗体、又は医薬組成物。

【請求項 20】

対象における障害に関連する臨床適応症の症状を緩和するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 17 に従って産生される多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 12 から 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 21】

前記対象がヒトである、請求項 20 に記載の使用。

40

【請求項 22】

前記障害が癌である、請求項 20 又は 21 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

【0002】

本出願は、2014年7月25日に提出された米国特許仮出願第62/029,325号に対する利益を主張し、その内容は参照により全体が本明細書に組み込まれる。

50

## 開示の分野

## 【0003】

本発明は一般的に、少なくともCD3に対して特異的に結合する、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体、並びに種々の治療的、診断的及び予防的適用のためのそれらの抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の製造方法及び使用方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

## 開示の背景

## 【0005】

CD3 (表面抗原分類3 (Cluster of Differentiation 3)) T-細胞共受容体 (co-receptor) は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、及び $\delta$ 鎖として言及される、4種の異なるポリペプチド鎖から構成される多量体タンパク質である。CD3複合体は、T細胞受容体 (TCR) の抗原結合 $\alpha$ / $\beta$ 鎖と非共有的に会合するT細胞受容体のシグナル伝達モジュールとして働く。

## 【0006】

CD3の直接的な関与がT細胞活性化をもたらすので、それは種々の治療的及び/又は診断的指標のための所望する標的である。従って、CD3/TCR経路を標的とする抗体及び治療剤が必要とされる。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本開示は、CDBとして知られている、CD3のイプシロン鎖を特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを提供する。本開示の抗-CD3抗体及びその抗原結合フラグメントは、T細胞上のCD3の関与を介してT細胞を活性化する。すなわち、そのような抗体は、CD3媒介性T細胞活性化を、作動し、刺激し、活性化し、そして/又は増強する。それらの抗体及びその抗原結合フラグメントは、「抗-CD3抗体」又は「抗-CD3抗体」として、本明細書に言及される。本開示の抗-CD3抗体及びその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、例えば哺乳類モノクローナル抗体、霊長類モノクローナル抗体、完全ヒトモノクローナル抗体、並びにヒト化モノクローナル抗体及びキメラ抗体、並びにその抗原結合フラグメントを包含する。いくつかの実施形態によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、IgGアイソタイプである。いくつかの実施形態によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、IgG1アイソタイプである。いくつかの実施形態によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、本明細書に開示されるアイソタイプの何れか1つを有する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

いくつかの実施形態によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、VH CDR1配列、VH CDR2配列及びVH CDR3配列の組合せを含み、ここでVH CDR1配列、VH CDR2配列及びVH CDR3配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列TYAMN (配列番号53)を少なくとも含むVH CDR1配列;アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD (配列番号54)を少なくとも含むVH CDR2配列;及びアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY (配列番号55)を少なくとも含むVH CDR3配列から選択される。

## 【0009】

いくつかの実施形態によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含み、ここでVL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN (配列番号56)を少なくとも含むVL CDR1配列;アミノ酸配列GTNKRAP (配列番号57)を少なくとも含むVL CDR

10

20

30

40

50

R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V（配列番号 5 8）を少なくとも含む V L C D R 3 配列から選択される。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の組合せを含みあわせてあって、ここで V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 T Y A M N（配列番号 5 3）を少なくとも含む V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D（配列番号 5 4）を少なくとも含む V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y（配列番号 5 5）を少なくとも含む V H C D R 3 配列から選択されるもの、並びに、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の組合せであって、ここで V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N（配列番号 5 6）を少なくとも含む V L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P（配列番号 5 7）を少なくとも含む V L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V（配列番号 5 8）を少なくとも含む V L C D R 3 配列から選択されるもの、を含む。

10

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 T Y A M N（配列番号 5 3）を少なくとも含む V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D（配列番号 5 4）を少なくとも含む V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y（配列番号 5 5）を少なくとも含む V H C D R 3 配列、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N（配列番号 5 6）を少なくとも含む V L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P（配列番号 5 7）を少なくとも含む V L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V（配列番号 5 8）を少なくとも含む V L C D R 3 配列を含む。

20

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の組合せを含み、ここで V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 T Y A M N（配列番号 5 3）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D（配列番号 5 4）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y（配列番号 5 5）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 3 配列から選択される。

30

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の組合せを含み、ここで V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N（配列番号 5 6）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P（配列番号 5 7）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V（配列番号 5 8）に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 3 配列から選択される。

40

【 0 0 1 4 】

50

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の組合せであって、ここでV H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列T Y A M N (配列番号53)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV H C D R 1 配列；アミノ酸配列R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号54)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号55)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV H C D R 3 配列から選択されるもの、並びに、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の組合せであって、ここでV L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号56)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV L C D R 1 配列；アミノ酸配列G T N K R A P (配列番号57)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列A L W Y S N L W V (配列番号58)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV L C D R 3 配列から選択されるもの、を含む。

【0015】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列T Y A M N (配列番号53)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV H C D R 1 配列；アミノ酸配列R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号54)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号55)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV H C D R 3 配列、アミノ酸配列R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号56)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV L C D R 1 配列；アミノ酸配列G T N K R A P (配列番号57)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列A L W Y S N L W V (配列番号58)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるV L C D R 3 配列を含む。

【0016】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸配列を含む可変重鎖(Hv)を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号2のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(Lv)を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸を含む可変重鎖(Hv)及び配列番号2のアミノ酸配列を含む可変軽鎖(Lv)を含む。

【0017】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖(Hv)を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結

合フラグメントは、配列番号 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (Lv) を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖 (Hv) 及び配列番号 2 に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (Lv) を含む。

【0018】

いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 抗体は、CD3 に結合する scFv 抗体フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 scFv 抗体フラグメントは、配列番号 6 のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 scFv 抗体フラグメントは、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 scFv 抗体フラグメントは、配列番号 6 のアミノ酸に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 scFv 抗体フラグメントは、配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

【0019】

いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 抗体はまた、抗体に結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して抗 - CD3 抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能リンカーである。

【0020】

いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 は天然に 1 又は 2 以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施態様によれば、抗 - CD3 抗体は、1 又は 2 以上のジスルフィド結合を含むよう構築され得る。

【0021】

本開示はまた、本明細書に記載される抗 - CD3 抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子、及び / 又は本明細書に記載される抗 - CD3 をコードする 1 又は 2 以上の核酸分子、例えば、少なくとも、前記抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第 1 核酸及び前記抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第 2 核酸、並びにそれらの単離された核酸配列を含むベクターを提供する。本開示は、抗 - CD3 抗体の発現をもたらす条件下で、そのような核酸分子 (単数又は複数) を含む細胞を培養することによる、抗 - CD3 抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施態様によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

【0022】

本開示はまた、MM のカップリングが CD3 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント (AB) の能力を低減させるように、マスキング成分 (MM) へカップリングされた、又は他方では、結合させた CD3 を特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント (AB) を含む、活性化可能抗体及び活性化可能抗体組成物も提供する。それらの活性化可能抗体は、活性化可能抗 - CD3 抗体として本明細書において、集合的に言及され、抗 - CD3 活性化可能抗体又は CD3 を活性化可能抗体としても本明細書において言及される。いくつかの実施態様によれば、MM は、プロテアーゼの基質を含む配列を介してカップリングされる。例えば、プロテアーゼは、CD3 を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、CD3 を発現する細胞と共局在する腫瘍により生成される。本明細書において提供される

10

20

30

40

50

活性化可能抗 - C D 3 抗体は、血液循環において安定し、治療及び/又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康な組織においては活性化されず、そして活性化される場合、対応する非修飾抗体に少なくとも匹敵する C D 3 への結合を示す。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施態様によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の組合せを含み、ここでV H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) を少なくとも含むV H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) を少なくとも含むV H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) を少なくとも含むV H C D R 3 配列から選択される。

10

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の組合せを含み、ここでV L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) を少なくとも含むV L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 5 7) を少なくとも含むV L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 5 8) を少なくとも含むV L C D R 3 配列から選択される。

20

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の組合せであって、ここでV H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) を少なくとも含むV H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) を少なくとも含むV H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) を少なくとも含むV H C D R 3 配列から選択されるものであり、及び、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の組合せであって、ここでV L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及びV L C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) を少なくとも含むV L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 5 7) を少なくとも含むV L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 5 8) を少なくとも含むV L C D R 3 配列から選択されるもの、を含む。

30

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) を少なくとも含むV H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) を少なくとも含むV H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) を少なくとも含むV H C D R 3 配列、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) を少なくとも含むV L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 5 7) を少なくとも含むV L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 5 8) を少なくとも含むV L C D R 3 配列を含む。

40

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の組合せを含み、ここでV H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及びV H C D R 3 配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むV H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S

50

V K D (配列番号 5 4) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 3 配列から選択される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の組合せを含み、ここで V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 5 7) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 5 8) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 3 配列から選択される。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の組合せであって、ここで、V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 3 配列から選択されるもの、及び、V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の組合せであって、ここで V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の少なくとも 1 つが、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 1 配列；アミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 5 7) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 5 8) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 3 配列から選択されるもの、を含む。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である V H C D R 2 配列；及びアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 5 5) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上同一である V H C D R 3 配列、アミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 5 6) に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7

10

20

30

40

50

%、98%、99%又はそれ以上同一であるVL CDR1配列；アミノ酸配列G T N K R A P（配列番号57）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるVL CDR2配列；及びアミノ酸配列A L W Y S N L W V（配列番号58）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるVL CDR3配列を含む。

【0031】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、可変重鎖相補性決定領域1（VH CDR1、本明細書においては、CDRH1としても言及される）配列、可変重鎖相補性決定領域2（VH CDR2、本明細書においては、CDRH2としても言及される）配列、可変重鎖相補性決定領域3（VH CDR3、本明細書においては、CDRH3としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域1（VL CDR1、本明細書においては、CDRL1としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域2（VL CDR2、本明細書においては、CDRL2としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域3（VL CDR3、本明細書においては、CDRL3としても言及される）配列の組み合わせを含み、ここで、少なくとも1つのCDR配列は、表18に示されるVH CDR1配列；表18に示されるVH CDR2；表18に示されるVH CDR3；表18に示されるVL CDR1配列；表18に示されるVL CDR2配列；及び表18に示されるVL CDR3配列から成る群から選択される。

【0032】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、VH CDR1配列、VH CDR2配列、CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組み合わせを含み、ここで、少なくとも1つのCDR配列は、表18に示されるVH CDR1配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR1配列；表18に示されるVH CDR2配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR2配列；表18に示されるVH CDR3配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR3配列；表18に示されるVL CDR1配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR1配列；表18に示されるVL CDR2配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR2配列；及び表18に示されるVL CDR3配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR3配列から成る群から選択される。

【0033】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、VH CDR1配列、VH CDR2配列、CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組み合わせを含み、ここで前記組み合わせは、表18に示される組み合わせである。

【0034】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、VH CDR1配列、VH CDR2配列、VH CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組み合わせを含み、ここで前記組み合わせの各CDR配列は、表18に示される組み合わせのその対応するCDR配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含む。

【0035】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体又はその抗原結合フラグメ

10

20

30

40

50

ントは、配列番号4のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Hv）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号2のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸を含む可変重鎖（Hv）及び配列番号2のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。

【0036】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Hv）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号2に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Hv）及び配列番号2に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。

10

【0037】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗-CD3抗体は、CD3に結合するscFv抗体フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3scFv抗体フラグメントは、配列番号6のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3scFv抗体フラグメントは、配列番号30のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3scFv抗体フラグメントは、配列番号6のアミノ酸に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3scFv抗体フラグメントは、配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0038】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される重鎖配列から成る群から選択された重鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される軽鎖配列から成る群から選択された軽鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される重鎖配列から成る群から選択された重鎖アミノ配列、及び表17に示される軽鎖配列から成る群から選択された軽鎖アミノ配列を含む。

30

【0039】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される重鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一である重鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される軽鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一である軽鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表17に示される重鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一である重鎖アミノ配列、及び、表17に示される軽鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一である軽鎖アミノ配列を含む。

40

【0040】

50

いくつかの実施態様によれば、MMは、解離定数、すなわちCD3 へのABの結合の $K_d$ よりも高いABへの結合の $K_d$ である、平衡状態での解離定数を有する。

【0041】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 以下である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0042】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 以上である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0043】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ にほぼ等しい、ABへの結合の $K_d$ を有する。 10

【0044】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 未満である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0045】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ の2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍以下である、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍、高い、ABへの結合の $K_d$ を有する。 20

【0046】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性よりも低い、ABに結合するための親和性を有する。

【0047】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性以下である、ABに結合するための親和性を有する。

【0048】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性にほぼ等しい、ABに結合するための親和性を有する。 30

【0049】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性以上である、ABに結合するための親和性を有する。

【0050】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性よりも大きい、ABに結合するための親和性を有する。

【0051】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の親和性よりも2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の親和性よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の親和性の2~20倍低いABへの結合の親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ABに共有結合されず、ABに等モル濃度でのMMは、CD3 へのABの結合を阻害しない。 40

【0052】

いくつかの実施態様によれば、MMは、活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、CD3 に結合するためにABを妨害しないか、又は競合しない。

【0053】

いくつかの実施態様によれば、MMは、40個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【0054】

いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、CD3のその配列とは異なる。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して50%以下同一である。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して25%以下同一である。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して10%以下同一である。

【0055】

いくつかの実施態様によれば、MMは、表7又は8に示される配列から成る群から選択された配列を含む。

【0056】

いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、組織においてCD3を発現する細胞の近傍に存在する腫瘍により生成され、及び/又は、組織においてCD3を発現する細胞と共同存在する腫瘍により生成されるものであって、ここで前記プロテアーゼは、活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、活性化可能抗体においてCMを切断する。いくつかの実施態様によれば、CMは、15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、CMは、表3に列挙されるプロテアーゼから選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、uPA、レグミン、マトリプターゼ（また、本明細書においては、MT-SP1又はMTSP1としても言及される）、ADAM17、BMP-1、TMPRSS3、TMPRSS4、MMP-9、MMP-12、MMP-13、MMP-14、及び表3に示されるそれらのいずれかから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、uPA、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の基質である。

【0057】

いくつかの実施態様によれば、前記その抗原結合フラグメントは、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、scab、dAb、単ドメイン重鎖抗体及び単ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される。

【0058】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、切断されていない状態で、次のようなN-末端からC-末端への構造配置を有する：MM-CM-AB又はAB-CM-MM。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、MMとCMとの間に連結ペプチドを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、CMとABとの間に連結ペプチドを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、第1連結ペプチド(LP1)及び第2連結ペプチド(LP2)を含み、ここで活性化可能抗体は、切断されていない状態で、次のようなN-末端からC-末端への構造配置を有する：MM-LP1-CM-LP2-AB又はAB-LP2-CM-LP1-MM。いくつかの実施態様によれば、それらの2種の連結ペプチドは、お互い同一である必要はない。いくつかの実施態様によれば、LP1及びLP2の個々は、約1~20個の長さのアミノ酸のペプチドである。

【0059】

いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体はまた、抗体に結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して抗-CD3抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能をリンカーである。

【0060】

10

20

30

40

50

本開示はまた、CD3のイプシロン鎖(CD3)及び第2標的に結合する多重特異的抗体を提供し、ここで前記抗体は、CD3のイプシロン鎖(CD3)に結合する、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)、及び第2標的に結合する、第2抗体又はその抗原結合フラグメント(AB2)を含み、ここでAB1は、アミノ酸配列TYAMN(配列番号53)を少なくとも含むVH CDR1配列；アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD(配列番号54)を少なくとも含むVH CDR2配列；及びアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY(配列番号55)を少なくとも含むVH CDR3配列；及び、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含み、ここでVL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN(配列番号56)を少なくとも含むVL CDR1配列；アミノ酸配列GTNKRAP(配列番号57)を少なくとも含むVL CDR2配列；及びアミノ酸配列ALWYSNLWV(配列番号58)を少なくとも含むVL CDR3配列から選択される。

10

20

30

40

50

#### 【0061】

いくつかの実施態様によれば、本明細書に記載される活性化可能抗体は、活性化された状態で、CD3を結合し、そして(i)CD3に対して特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント(AB)；(ii)活性化可能抗体が切断されていない状態で存在する場合、CD3へのABの結合を阻害するマスキング部分(MM)；及び(iii)ABにカップリングされる切断可能部分(CM)(該CMはプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである)を含む。いくつかの実施態様によれば、MMは、CMを介してABにカップリングされる。

#### 【0062】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、切断されていない状態で、次の通りにN-末端からC-末端への構造配置を有する：MM-CM-AB又はAB-CM-MM。

#### 【0063】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、MMとCMとの間に連結ペプチドを含む。

#### 【0064】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、CMとABとの間に連結ペプチドを含む。

#### 【0065】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、第1連結ペプチド(LP1)及び第2連結ペプチド(LP2)を含み、そして活性化可能抗体が、切断されていない状態で次のようなN-末端からC-末端への構造配置を有する：MM-LP1-CM-LP2-AB又はAB-LP2-CM-LP1-MM。いくつかの実施形態によれば、前記2つの連結ペプチドはお互い同一である必要はない。

#### 【0066】

いくつかの実施形態によれば、LP1又はLP2の少なくとも1つは、(GS)<sub>n</sub>、(GGS)<sub>n</sub>、(GSGGS)<sub>n</sub>(配列番号59)及び(GGGGS)<sub>n</sub>(配列番号60)(nは少なくとも1つの整数である)から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態によれば、LP1又はLP2の少なくとも1つは、GGS(配列番号61)、GGS(配列番号62)、GSGSG(配列番号63)、GSGGG(配列番号64)、GGGSG(配列番号65)、及びGSSSG(配列番号66)から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。

#### 【0067】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、CD3を特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施態様によれば、CD3に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体、一本鎖、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、scAb、dAb、単一ド

メイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体である。いくつかの実施態様によれば、CD3 に結合する、そのような抗体又はその抗原結合フラグメントは、齧歯類（例えば、マウス又はラット）、キメラ、ヒト化又は完全ヒトモノクローナル抗体である。

【0068】

いくつかの実施態様によれば、ABはCD3 への結合のために約100nM又はそれ以下の解離定数を有する。

【0069】

いくつかの実施態様によれば、MMは、解離定数、すなわちCD3 へのABの結合の $K_d$ よりも高いABへの結合の $K_d$ である、平衡状態での解離定数を有する。

【0070】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 以下である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0071】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 以上である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0072】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ にほぼ等しい、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0073】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ 未満である、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0074】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ よりも2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍以下のABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の $K_d$ よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍高い、ABへの結合の $K_d$ を有する。

【0075】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性よりも低い、ABに結合するための親和性を有する。

【0076】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性以下である、ABに結合するための親和性を有する。

【0077】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性にほぼ等しい、ABに結合するための親和性を有する。

【0078】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性以上である、ABに結合するための親和性を有する。

【0079】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合のための親和性よりも大きい、ABに結合するための親和性を有する。

【0080】

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の親和性よりも2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 へのABの結合の親和性よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、C

10

20

30

40

50

D3 へのABの結合のための親和性の2~20倍低い、ABへの結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ABに共有結合されず、そしてABに等モル濃度でのMMは、CD3 へのABの結合を阻害しない。

【0081】

いくつかの実施態様によれば、MMは、活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、CD3 に結合するABを妨害しない、又は競合しない。

【0082】

いくつかの実施態様によれば、MMは、約20~40個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、MMは40個以上の長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【0083】

いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、CD3 のその配列とは異なる。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配置は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して50%以下、同一である。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、CD3 のその配列とは異なり、そしてMMポリペプチド配列は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して25%以下、同一である。いくつかの実施態様によれば、MMポリペプチド配列は、CD3 のその配列とは異なり、そしてMMポリペプチド配列は、ABの任意の天然の結合パートナーに対して10%以下、同一である。

【0084】

いくつかの実施態様によれば、MMのカップリングは、CD3 に向かってMMにカップリングされる場合のABの解離定数( $K_d$ )が、CD3 に向かってMMにカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも、少なくとも20倍高いように、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0085】

いくつかの実施態様によれば、MMのカップリングは、CD3 に向かってMMにカップリングされる場合のABの解離定数( $K_d$ )が、CD3 に向かってMMにカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも、少なくとも40倍高いように、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0086】

いくつかの実施態様によれば、MMのカップリングは、CD3 に向かってMMにカップリングされる場合のABの解離定数( $K_d$ )が、CD3 に向かってMMにカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも、少なくとも100倍高いように、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0087】

いくつかの実施態様によれば、MMのカップリングは、CD3 に向かってMMにカップリングされる場合のABの解離定数( $K_d$ )が、CD3 に向かってMMにカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも、少なくとも1000倍高いように、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0088】

いくつかの実施態様によれば、MMのカップリングは、CD3 に向かってMMにカップリングされる場合のABの解離定数( $K_d$ )が、CD3 に向かってMMにカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも、少なくとも10,000倍高いように、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0089】

いくつかの実施態様によれば、CD3 の存在下で、標的置換アッセイ、例えば、国際公開第2010/081173号(この内容は、その全体を参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるアッセイを用いて、インビトロでアッセイされる場合、MMは、CMが切断される場合に比較して、CMが切断されていない場合、少なくとも90%、CD3 に結合するABの能力を低下させる。

【0090】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様によれば、MMは、CD3 標的に結合するために、切断された状態で、活性化可能抗体のABを妨害せず、又はそれと競合しない。

【0091】

いくつかの実施態様によれば、MMは、表7又は8に示される配列から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

【0092】

いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、組織においてCD3 を発現する細胞近傍に存在する腫瘍により生成され、及び/又は組織においてCD3 を発現する細胞と共存する腫瘍により生成され、そして前記プロテアーゼは、活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、活性化可能抗体においてCMを切断する。

10

【0093】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にCD3 への活性化可能抗体の結合が、CD3 に結合する修飾されていないABの解離定数よりも少なくとも20倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはAB3 に結合するように、CMは活性化可能抗体中に配置される。

【0094】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にCD3 への活性化可能抗体の結合が、CD3 に結合する修飾されていないABの解離定数よりも少なくとも40倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはAB3 に結合するように、CMは活性化可能抗体中に配置される。

20

【0095】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にCD3 への活性化可能抗体の結合が、CD3 に結合する修飾されていないABの解離定数よりも少なくとも50倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはAB3 に結合するように、CMは活性化可能抗体中に配置される。

【0096】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にCD3 への活性化可能抗体の結合が、CD3 に結合する修飾されていないABの解離定数よりも少なくとも100倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはAB3 に結合するように、CMは活性化可能抗体中に配置される。

30

【0097】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にCD3 への活性化可能抗体の結合が、CD3 に結合する修飾されていないABの解離定数よりも少なくとも200倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはAB3 に結合するように、CMは活性化可能抗体中に配置される。

40

【0098】

いくつかの実施態様によれば、CMは、15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【0099】

いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LSGRSDNH(配列番号67)を含む。いくつかの実施態様によれば、切断可能部分は、特定のプロテアーゼ、例えば活性化可能抗体の標的、例えばCD3 を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び/又は活性化可能抗体の標的と共存する腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の活性化可能抗-CD3 抗体の使用のために適切な切断可能部分は、少なくともプロテアーゼ、例えばウロキ

50

ナーゼ、レグメイン及びノ又はマトリプターゼ（本明細書においては、MT - SP1又はMTSP1とも呼ばれる）により切断される。いくつかの実施態様によれば、適切な切断可能部分は、次の配列の少なくとも1つを含む：TGRGPSWV（配列番号68）；SARGPSRW（配列番号69）；TARGPSFK（配列番号70）；LSGRSDNH（配列番号67）；GGWHTGRN（配列番号71）；HTGRSGAL（配列番号72）；PLTGRSGG（配列番号73）；AARGPAIH（配列番号74）；RGP AFNPM（配列番号75）；SSRGPAYL（配列番号76）；RGPATPIM（配列番号77）；RGPA（配列番号78）；GGQPSGMWGW（配列番号79）；FPRPLGITGL（配列番号80）；VHMPLGFLGP（配列番号81）；SPLTGRSG（配列番号82）；SAGFSLPA（配列番号83）；LAPLGLQR（配列番号84）；SGGPLGVR（配列番号85）；及びノ又はPLGL（配列番号86）。

10

【0100】

いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LSGRSDNH（配列番号67）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列TGRGPSWV（配列番号68）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SARGPSRW（配列番号69）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列TARGPSFK（配列番号70）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LSGRSDNH（配列番号67）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列GGWHTGRN（配列番号71）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列HTGRSGAL（配列番号72）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列PLTGRSGG（配列番号73）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列AARGPAIH（配列番号74）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列RGP AFNPM（配列番号75）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SSRGPAYL（配列番号76）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列RGPATPIM（配列番号77）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列RGPA（配列番号78）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列GGQPSGMWGW（配列番号79）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列FPRPLGITGL（配列番号80）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列VHMPLGFLGP（配列番号81）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SPLTGRSG（配列番号82）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SAGFSLPA（配列番号83）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LAPLGLQR（配列番号84）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SGGPLGVR（配列番号85）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列PLGL（配列番号86）を含む。

20

30

【0101】

いくつかの実施態様によれば、CMは、MMPの基質であり、配列ISSGLLS（配列番号321）；QNQALRMA（配列番号322）；AQNL LGMV（配列番号323）；STFPFGMF（配列番号324）；PVGYTSSL（配列番号325）；DWLYWPGI（配列番号326）；MIAPVAYR（配列番号327）；RPS PMWAY（配列番号328）；WATPRPMR（配列番号329）；FRLLDWQW（配列番号330）；LKAAPRWA（配列番号331）；GPSHLVLT（配列番号332）；LPGGLSPW（配列番号333）；MGLFSEAG（配列番号334）；SPLPLRVP（配列番号335）；RMHLRSLG（配列番号336）；LAAPLGLL（配列番号337）；AVGLLAPP（配列番号338）；LLAPSHRA（配列番号339）；PAGLWLDP（配列番号340）；及びノ又はISSGLLS（配列番号341）を含む。

40

【0102】

50

いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列ISSGLSS（配列番号321）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列QNQALRMA（配列番号322）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列AQNLLGMV（配列番号323）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列STFPFGMF（配列番号324）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列PVGYSLS（配列番号325）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列DWLYWPGI（配列番号326）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列MIAPVAYR（配列番号327）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列RPSPMWAY（配列番号328）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列WATPRPMR（配列番号329）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列FRLLDWQW（配列番号330）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LKAAPRWA（配列番号331）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列GPSHLVLT（配列番号332）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LPGGLSPW（配列番号333）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列MGLFSEAG（配列番号334）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列SPLPLRVP（配列番号335）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列RMHLRSLG（配列番号336）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LAAPLGLL（配列番号337）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列AVGLLAPP（配列番号338）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列LLAPS HRA（配列番号339）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列PAGLWLDP（配列番号340）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列ISSGLSS（配列番号341）を含む。

【0103】

いくつかの実施態様によれば、CMは、トロンビンの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、トロンビンの基質であり、配列GPRSFGL（配列番号896）又はGPRSFGL（配列番号897）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列GPRSFGL（配列番号896）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMはアミノ酸配列GPRSFGL（配列番号897）を含む。

【0104】

いくつかの実施態様によれば、CMは、NTLSGRSENHSG（配列番号898）；NTLSGRSGNHGS（配列番号899）；TSTSGRSANPRG（配列番号900）；TSGRSANP（配列番号901）；VAGRSMRP（配列番号902）；VVPEGRRS（配列番号903）；ILPRSPAF（配列番号904）；MVLGRSLL（配列番号905）；QGRAITFI（配列番号906）；SPRSIMLA（配列番号907）；及びSMLRSMPL（配列番号908）から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

【0105】

いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列NTLSGRSENHSG（配列番号898）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列NTLSGRSGNHGS（配列番号899）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列TSTSGRSANPRG（配列番号900）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列TSGRSANP（配列番号901）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列VAGRSMRP（配列番号902）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列VVPEGRRS（配列番号903）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列ILPRSPAF（配列番号904）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列MVLGRSLL（配列番号905）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸配列QGRAITFI（配列番号906）を含む。いくつかの実施態様によれば、CMは、アミノ酸

配列 S P R S I M L A (配列番号 9 0 7) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M は、アミノ酸配列 S M L R S M P L (配列番号 9 0 8) を含む。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施態様によれば、C M は、好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、セリンプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、u P A の基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、レグマインの基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、マトリプターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、システインプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、C M は、システインプロテアーゼ、例えばカテプシンの基質である。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施態様によれば、C M は、C M 1 - C M 2 基質であり、配列 I S S G L L S G R S D N H (配列番号 9 0 9) ; I S S G L L S S G G S G G S L S G R S D N H (配列番号 9 1 0) ; A V G L L A P P G G T S T S G R S A N P R G (配列番号 9 1 1) ; T S T S G R S A N P R G G G A V G L L A P P (配列番号 9 1 2) ; V H M P L G F L G P G G T S T S G R S A N P R G (配列番号 9 1 3) ; T S T S G R S A N P R G G G V H M P L G F L G P (配列番号 9 1 4) ; A V G L L A P P G G L S G R S D N H (配列番号 9 1 5) ; L S G R S D N H G G A V G L L A P P (配列番号 9 1 6) ; V H M P L G F L G P G G L S G R S D N H (配列番号 9 1 7) ; L S G R S D N H G G V H M P L G F L G P (配列番号 9 1 8) ; L S G R S D N H G G S G G S I S S G L L S S (配列番号 9 1 9) ; L S G R S G N H G G S G G S I S S G L L S S (配列番号 9 2 0) ; I S S G L L S S G G S G G S L S G R S G N H (配列番号 9 2 1) ; L S G R S D N H G G S G G S Q N Q A L R M A (配列番号 9 2 2) ; Q N Q A L R M A G G S G G S L S G R S D N H (配列番号 9 2 3) ; L S G R S G N H G G S G G S Q N Q A L R M A (配列番号 9 2 4) ; Q N Q A L R M A G G S G G S L S G R S G N H (配列番号 9 2 5) 及び/又は I S S G L L S G R S G N H (配列番号 9 2 6) を含む。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 I S S G L L S G R S D N H (配列番号 9 0 9) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 I S S G L L S S G G S G G S L S G R S D N H (配列番号 9 1 0) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 A V G L L A P P G G T S T S G R S A N P R G (配列番号 9 1 1) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 T S T S G R S A N P R G G G A V G L L A P P (配列番号 9 1 2) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 V H M P L G F L G P G G T S T S G R S A N P R G (配列番号 9 1 3) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 T S T S G R S A N P R G G G V H M P L G F L G P (配列番号 9 1 4) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 A V G L L A P P G G L S G R S D N H (配列番号 9 1 5) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S D N H G G A V G L L A P P (配列番号 9 1 6) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 V H M P L G F L G P G G L S G R S D N H (配列番号 9 1 7) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S D N H G G V H M P L G F L G P (配列番号 9 1 8) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S D N H G G S G G S I S S G L L S S (配列番号 9 1 9) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S G N H G G S G G S I S S G L L S S (配列番号 9 2 0) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 I S S G L L S S G G S G G S L S G R S G N H (配列番号 9 2 1) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S D N H G G S G G S Q N Q A L R M A (配列番号 9 2 2) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 Q N Q A L R M A G G S G G S L S G R S D N H (配列番号 9 2 3) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 L S G R S G N H G G S G G S Q N Q A L

10

20

30

40

50

R M A ( 配列番号 9 2 4 ) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 Q N Q A L R M A G G S G G S L S G R S G N H ( 配列番号 9 2 5 ) を含む。いくつかの実施態様によれば、C M 1 - C M 2 基質は、配列 I S S G L L S G R S G N H ( 配列番号 9 2 6 ) を含む。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施態様によれば、C M は、表 3 に示されるそれらから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、u P A、レグミン、マトリプターゼ、A D A M 1 7、B M P - 1、T M P R S S 3、T M P R S S 4、M M P - 9、M M P - 1 2、M M P - 1 3、及び M M P - 1 4 から成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、カテプシンである。いくつかの実施態様によれば、C M は、u P A ( ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子)、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、u P A である。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、レグミンである。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを含む。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼ ( M M P ) を含む。

10

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施態様によれば、C M は、少なくとも 2 つのプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、各プロテアーゼは、表 3 に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、C M は、少なくとも 2 種のプロテアーゼの基質であり、ここでプロテアーゼの 1 つは、u P A、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして他のプロテアーゼは、表 3 に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、C M は、u P A、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択された少なくとも 2 つのプロテアーゼの基質である。

20

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、少なくとも第 1 C M 及び第 2 C M を含む。いくつかの実施態様によれば、第 1 C M 及び第 2 C M は、それぞれ 1 5 個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体における第 1 C M 及び第 2 C M は、切断されていない状態で、次の通りに、N - 末端から C - 末端への構造配置を有する：M M - C M 1 - C M 2 - A B 又は A B - C M 2 - C M 1 - M M。いくつかの実施形態によれば、第 1 C M 及び第 2 C M の少なくとも 1 つは、u P A、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質としても機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第 1 C M は、標的組織において、u P A、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択される第 1 切断剤により切断され、そして第 2 C M は、標的組織において、第 2 切断剤により切断される。いくつかの実施形態によれば、他のプロテアーゼは、表 3 に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第 1 切断剤及び第 2 切断剤は、u P A、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第 1 C M 及び第 2 C M は、該プロテアーゼとは異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第 1 切断剤及び第 2 切断剤は、表 3 に列挙される群から選択される同一のプロテアーゼである。いくつかの実施態様によれば、第 1 切断剤及び第 2 切断剤は、異なるプロテアーゼである。いくつかの実施態様によれば、第 1 切断剤及び第 2 切断剤は、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び / 又は標的組織に共存する腫瘍により生成される。いくつかの実施態様によれば、第 1 C M 及び第 2 C M は、標的組織において少なくとも 1 つの切断剤により切断される。

30

40

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が活性化された状態又は切断された状態にある場合に、活性化された抗体が、プロテアーゼが C M を切断した後の L P 2 及び / 又は C M 配列の少なくとも一部を含む軽鎖アミノ酸を含むように、活性化可能抗体は、プロテアーゼに暴露され、それにより切断される。

50

## 【 0 1 1 3 】

いくつかの実施態様によれば、MM及びCMは、本明細書に提供されるそれらの配列から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

## 【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体はまた、シグナルペプチドも含む。いくつかの実施形態によれば、シグナルペプチドは、スパーサーを介して活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、シグナルペプチドの不在下で活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、活性化可能抗体のMMに直接的に結合される。

## 【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下での活性化可能抗体は、MMに直接連結され、N末端からC末端側にスパーサー - MM - CM - ABの構造配置を有するスパーサーを含む。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、少なくともアミノ酸配列QGQSGQ（配列番号407）を含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸配列QGQSGQ（配列番号87）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸配列QGQSG（配列番号408）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸配列QGQS（配列番号409）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸配列QGQ（配列番号410）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸配列QG（配列番号411）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スパーサーはアミノ酸残基Qを少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、MM及びスパーサーは、表7又は8に列挙される配列から選択されたアミノ酸配列を含む。

10

20

## 【 0 1 1 6 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択された重鎖を含む。

## 【 0 1 1 7 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択された軽鎖を含む。

30

## 【 0 1 1 8 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択された重鎖、及び配列番号：448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択された軽鎖を含む。

40

## 【 0 1 1 9 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である重鎖配列を含む。

## 【 0 1 2 0 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：448、450、458

50

、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である軽鎖配列を含む。

【0121】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である重鎖配列、及び配列番号：448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である軽鎖配列を含む。

10

【0122】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号506のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号506のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0123】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号587又は588のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号587又は588のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0124】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、ABに結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介してABに結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは切断できないリンカーである。

30

【0125】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、検出可能部分も含む。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は診断剤である。

【0126】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体のABは天然において、1又は2以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施態様によれば、ABは、1又は2以上のジスルフィド結合を含むよう構築され得る。

【0127】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期よりも長く；例えば、多重特異的活性化可能抗体のpKは、その対応する多重特異的抗体のpKよりも長い。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期に類似する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも15日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも12日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも11日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも10日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも9日であ

40

50

る。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも8日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも7日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも6日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも5日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも4日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも3日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも2日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも24時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも20時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも18時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも16時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも14時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも12時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも10時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも8時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも6時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも4時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも3時間である。

【0128】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、単一特異的である。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、多重特異的、例えば、非限定的な例として、二重特異的又は三重特異的である。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、プロ - 二重特異的 T 細胞エンゲージャー (BITE) 分子の一部として処方される。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、プロ - キメラ抗原受容体 (CAR) 修飾 T 細胞又は他の操作された受容体の一部として処方される。

【0129】

本明細書に提供される組成物及び方法は、活性化可能抗 - CD3 抗体の活性 (例えば、マスキング、活性化又は結合活性) を損なわないで、ABにおける1又は2以上のシステイン残基への1以上の剤の結合を可能にする。いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法は、MM内の1又は2以上のジスルフィド結合を減じないで又は他方では妨害しないで、1又は2以上のシステイン残基への1又は2以上の剤の結合を可能にする。本明細書に提供される組成物及び方法は、1又は2以上の剤、例えば種々の治療、診断及び/又は予防剤の何れかに結合される活性化可能抗 - CD3 抗体を生成し、好ましくは、前記剤の何れも活性化可能抗 - CD3 抗体のMMに結合されていない。本明細書に提供される組成物及び方法は、MMが切断されていない状態下で活性化可能抗 - CD3 抗体のABを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された活性化可能抗 - CD3 抗体を生成する。本明細書に提供される組成物及び方法は、活性化可能抗体が、CMを切断できるプロテアーゼの存在下で、まだ活性化されている、すなわち切断されている、結合された活性化可能抗 - CD3 抗体を生成する。

【0130】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載される抗 - CD3 抗体及び/又は活性

化可能抗 - C D 3 抗体は、1又は2以上の追加の剤又は追加の剤の組合せと共に使用される。適切な追加の剤は、意図される用途、例えば癌のための現医薬品及び/又は外科的治療剤を包含する。例えば、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体は、追加の化学療法又は抗腫瘍剤と共に使用され得る。

【0131】

いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別々の治療組成物に製剤化され、そして抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体は、追加の剤の投与の前、投与され、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体は、交互に投与される。本明細書において記載される場合、抗 - C D 3 抗体及び/又は活性化可能抗 - C D 3 抗体、及び追加の剤は、単回用量又は複数回用量で投与される。

10

【0132】

本開示はまた、本明細書に記載される活性化可能抗 - C D 3 抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子、及びそれらの単離された核酸配列及び/又は本明細書に記載される抗 - C D 3 抗体をコードする1又は2以上の核酸分子、例えば活性化可能抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第1核酸、及び活性化可能抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第2核酸を含むベクターも提供する。本開示は、活性化可能抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、活性化可能抗体を生成するための方法を提供する。いくつかの実施態様によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

20

【0133】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：445、451、453、455、459、461、463、465、469、471、475、477、479、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、511、513、517、522、525、529、531、533、535、537、539、541、543及び545から成る群から選択された重鎖核酸配列によりコードされる。

30

【0134】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：447、449、457、467、473、481、483、507、515及び519から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

【0135】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：445、451、453、455、459、461、463、465、469、471、475、477、479、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、511、513、517、522、525、529、531、533、535、537、539、541、543及び545から成る群から選択された重鎖核酸配列、及び配列番号：447、449、457、467、473、481、483、507、515及び519から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

40

【0136】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：445、451、453、455、459、461、463、465、469、471、475、477、479、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503

50

、 5 1 1、 5 1 3、 5 1 7、 5 2 2、 5 2 5、 5 2 9、 5 3 1、 5 3 3、 5 3 5、 5 3 7、 5 3 9、 5 4 1、 5 4 3 及び 5 4 5 から成る群から選択された配列に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 又は 9 9 % 同一である重鎖核酸配列によりコードされる。

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号： 4 4 7、 4 4 9、 4 5 7、 4 6 7、 4 7 3、 4 8 1、 4 8 3、 5 0 7、 5 1 5 及び 5 1 9 から成る群から選択された配列に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 又は 9 9 % 同一である軽鎖核酸配列によりコードされる。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号： 4 4 5、 4 5 1、 4 5 3、 4 5 5、 4 5 9、 4 6 1、 4 6 3、 4 6 5、 4 6 9、 4 7 1、 4 7 5、 4 7 7、 4 7 9、 4 8 5、 4 8 7、 4 8 9、 4 9 1、 4 9 3、 4 9 5、 4 9 7、 4 9 9、 5 0 1、 5 0 3、 5 1 1、 5 1 3、 5 1 7、 5 2 2、 5 2 5、 5 2 9、 5 3 1、 5 3 3、 5 3 5、 5 3 7、 5 3 9、 5 4 1、 5 4 3 及び 5 4 5 から成る群から選択された配列に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 又は 9 9 % 同一である重鎖核酸配列、及び配列番号： 4 4 7、 4 4 9、 4 5 7、 4 6 7、 4 7 3、 4 8 1、 4 8 3、 5 0 7、 5 1 5 及び 5 1 9 から成る群から選択された配列に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 又は 9 9 % 同一である軽鎖核酸配列によりコードされる。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号 5 0 5 の核酸配列を含む核酸によりコードされる。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号 5 0 5 の配列に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 又は 9 9 % 同一である核酸配列を含む。

【 0 1 4 0 】

本開示はまた、( a ) 活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養すること(前記活性化可能抗体は、マスキング部分( M M )、切断可能部分( C M )、及び C D 3 を特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント( A B )を含む)、及び( b ) 前記活性化可能抗体を回収することによって、活性化された状態で C D 3 に結合する活性化可能抗体の製造方法を提供する。

【 0 1 4 1 】

本開示はまた、( a ) 活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養することであって、ここで前記活性化可能抗体が、マスキング部分( M M )、切断可能部分( C M )、及び C D 3 を特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント( A B )を含み、( i ) ここで前記 C M は、プロテアーゼの基質として機能するアミノ酸配列を含むポリペプチドであり；及び、( i i ) ここで前記 C M は、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、 M M は C D 3 への A B の特異的結合を妨害しないか、又はそれと競合しないように、活性化可能抗体に配置され；そして( b ) 活性化可能抗体を回収することによって、活性化された状態で C D 3 に結合する活性化可能抗体の製造方法も提供する。

【 0 1 4 2 】

本開示はまた、 C D 3 のイプシロン鎖( C D 3 ) 及び第 2 標的に結合する多重特異的抗体も提供し、ここで前記抗体は、 C D 3 のイプシロン鎖( C D 3 ) に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント( A B 1 )、及び第 2 標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント( A B 2 ) を含み、ここで A B 1 は、アミノ酸配列 T Y A M N (配列番号 5 3 ) に対して少なくとも 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 % 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む V H C D R 1 配列；アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4 ) に対し

10

20

30

40

50

て少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVH CDR2配列；及びアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY（配列番号55）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVH CDR3配列、及び、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含み、ここでVL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の少なくとも1つが、アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN（配列番号56）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVL CDR1配列；アミノ酸配列GTNKRAP（配列番号57）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVL CDR2配列；及びアミノ酸配列ALWYSNLWV（配列番号58）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVL CDR3配列から選択される。

10

## 【0143】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗-CD3抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列TYAMN（配列番号53）を少なくとも含むVH CDR1配列；アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD（配列番号54）を少なくとも含むVH CDR2配列；及びアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY（配列番号55）を少なくとも含むVH CDR3配列、アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN（配列番号56）を少なくとも含むVL CDR1配列；アミノ酸配列GTNKRAP（配列番号57）を少なくとも含むVL CDR2配列；及びアミノ酸配列ALWYSNLWV（配列番号58）を少なくとも含むVL CDR3配列を含む。

20

## 【0144】

いくつかの実施態様によれば、AB1は配列番号4のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Hv）、及び配列番号2のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。

## 【0145】

いくつかの実施態様によれば、AB1は、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Hv）、及び配列番号2のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Lv）を含む。

30

## 【0146】

いくつかの実施態様によれば、AB1はscFvフラグメントを含む。いくつかの実施態様によれば、scFvフラグメントは、配列番号6のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、scFvフラグメントは、配列番号30のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、scFvフラグメントは、配列番号6のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、scFvフラグメントは、配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

40

## 【0147】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体は、抗体に結合される剤を含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤、検出可能部分、又は診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して前記抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能リンカーである。

50

## 【 0 1 4 8 】

本開示はまた、少なくともCD3 に結合する多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を提供する。本明細書において提供される多重特異的抗体は、複数の抗原又はエピトープを認識する抗体であり、ここで少なくとも1つの抗原又はエピトープがCD3 である。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、MMのカップリングが、抗原 - 又はエピトープ - 結合ドメインのその標的に結合する能力を低減させるように、多重特異的抗体の少なくとも1つの抗原 - 又はエピトープ結合ドメインに連結された少なくとも1つのマスキング部分(MM)を含む多重特異的抗体である。いくつかの実施形態によれば、MMは、プロテアーゼの基質として機能する切断可能部分(CM)を介して、多重特異的抗体の抗原 - 又はエピトープ - 結合ドメインにカップリングされる。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、血液循環において安定し、治療及び/又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常な、すなわち健康な組織においては活性化されず、活性化される場合はその対応する修飾されていない多重特異的抗体に少なくとも匹敵する標的への結合を示す。

10

## 【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書中で免疫エフェクター結合(engaging)多重特異的抗体及び/又は免疫エフェクター従事多重特異的活性化可能抗体とも呼ばれる、免疫エフェクター細胞に結合するよう設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、白血球結合多重特異的抗体及び/又は白血球結合多重特異的活性化可能抗体として本明細書においても呼ばれる、白血球に結合するよう設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、T-細胞結合多重特異的抗体及び/又はT-細胞結合多重特異的活性化可能抗体としても本明細書において呼ばれる、T-細胞に結合するよう設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、白血球、例えばT細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、骨髄単核細胞、マクロファージ、及び/又は別の免疫エフェクター細胞上の表面抗原に結合する。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、白血球である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、T細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、NK細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、単核細胞、例えば骨髄単核細胞である。いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的抗体及び/又はT-細胞結合多重特異的活性化可能抗体はCD3 に結合する。

20

30

## 【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗-CD3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む免疫エフェクター細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び免疫エフェクター細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、癌標的化IgG抗体又はその抗原結合フラグメント、及び免疫エフェクター細胞結合scFvを含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、白血球である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、T細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、NK細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、骨髄単核細胞である。

40

## 【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的抗体は、抗-CD3 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的抗体は、抗-CD3 scFv、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的抗体は、抗-CD3 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び癌標

50

的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的抗体は、抗 - CD3 s c F v 及び、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的抗体は、抗 - CD3 抗体又は、その抗原結合フラグメント、及び癌標的化 I g G 抗体又は、その抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的抗体は、抗 - CD3 s c F v、及び癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的抗体は、O K T 3 由来の抗 - CD3 イブシロン ( C D 3 ) s c F v を含む。いくつかの実施形態によれば、T 細胞結合多重特異的抗体は、S P 3 4 ( B D B i o s c i e n c e s から入手可能、カタログ番号 5 5 6 6 1 0 ) 由来の抗 - CD3 イブシロン ( C D 3 ) s c F v を含む。

10

## 【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗 - CD3 抗体又はその抗原結合部分を含み、ここで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び / 又は抗 - CD3 抗体又はその抗原結合部分の少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体又はその抗原結合ラグメントは、CD3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含むものであり、ここで、マスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが、CD3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はその抗原結合フラグメントを含むものであり、ここで、M M 2 のカップリングが、第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように前記 A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、CD3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメントを含むものであって、ここで、マスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが CD3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されるものであり、及び、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又は抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はそのフラグメントを含むものであって、ここで、マスキング成分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 は、マスキング成分 ( M M 2 ) に結合されるものである。

20

30

## 【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗 - CD3 抗体又はその抗原結合部分を含み、ここで癌標的化抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び / 又は抗 - CD3 抗体若しくはその抗原結合部分の少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、CD3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここで、マスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが CD3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合される。いくつかの実施形態によれば、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含み、ここでマスキング成分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 は、マスキング成分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、CD3 に結合する第 1 抗体又はその抗原フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが CD3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されているものであり、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又は抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング成分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能

40

50

力を低下させるように、A B 2 は、マスキング成分 ( M M 2 ) に結合されているものである。

【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗 - C D 3 又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び / 又は抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合部分の少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、C D 3 に結合する、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合される。いくつかの実施形態によれば、癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する、第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング成分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 は、マスキング成分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 又はその抗原結合フラグメントは、C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されるものであり、及び、前記癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する、第 2 抗体又は抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング成分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 は、マスキング成分 ( M M 2 ) に結合されている。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗 - C D 3 s c F v 及び標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗 - C D 3 s c F v 及び標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 s c F v は、C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗 - C D 3 s c F v は、C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されており、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又は抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗 - C D 3 s c F v 及び癌標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗 - C D 3 s c F v 及び癌標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、C D 3 s c F v は、C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、癌標

10

20

30

40

50

的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 2）を含む第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（M M 2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するA B 2の能力を低下させるように、A B 2はマスキング部分（M M 2）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、C D 3 s c F vは、C D 3 に結合する第1抗体又はその抗原フラグメント（A B 1）を含み、ここでマスキング部分（M M 1）のカップリングがC D 3 に結合するA B 1の能力を低下させるように、A B 1はマスキング部分（M M 1）に結合されており、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又は抗原結合フラグメント（A B 2）を含む第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（M M 2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するA B 2の能力を低下させるように、A B 2はマスキング部分（M M 2）に結合されている。

10

## 【0157】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗-C D 3 s c F v及び癌標的化I g G抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗-C D 3 s c F v及び癌標的化I g G抗体、又はその抗原結合部分の少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、C D 3 s c F vは、C D 3 に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 1）を含み、ここでマスキング部分（M M 1）のカップリングがC D 3 に結合するA B 1の能力を低下させるように、A B 1はマスキング部分（M M 1）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、癌標的化I g G抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する、第2抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 2）を含む2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（M M 2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するA B 2の能力を低下させるように、A B 2はマスキング部分（M M 2）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、C D 3 s c F vは、C D 3 に結合する、第1抗体又はその抗原フラグメント（A B 1）を含み、ここでマスキング部分（M M 1）のカップリングがC D 3 に結合するA B 1の能力を低下させるように、A B 1はマスキング部分（M M 1）に結合されている、及び、前記癌標的化I g G抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又は抗原結合フラグメント（A B 2）を含む第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（M M 2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するA B 2の能力を低下させるように、A B 2はマスキング部分（M M 2）に結合されている。

20

30

## 【0158】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、O K T 3由来の抗-C D 3 イプシロン（C D 3 ） s c F vを含み、ここで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び/又はO K T 3 s c F v又はO K T 3由来のs c F vの少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記O K T 3 s c F v又はO K T 3由来のs c F vは、C D 3 に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 1）を含み、ここでマスキング部分（M M 1）のカップリングがC D 3 に結合するA B 1の能力を低下させるように、A B 1はマスキング部分（M M 1）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（M M 2）のカップリングが第2標的に結合するA B 2の能力を低下させるように、A B 2はマスキング部分（M M 2）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記O K T 3 s c F v又はO K T 3由来のs c F vは、C D 3 に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 1）を含み、ここでマスキング部分（M M 1）のカップリングがC D 3 に結合するA B 1の能力を低下させるように、A B 1はマスキング部分（M M 1）に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（A B 2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、こ

40

50

でマスキング部分 (MM2) のカップリングが第2標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分 (MM2) に結合されている。

【0159】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F v、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでOKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F v及び/又は癌標的化抗体又はその抗原結合部分の少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F vは、CD3に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント (AB1) を含み、ここでマスキング部分 (MM1) のカップリングがCD3に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分 (MM1) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント (AB2) を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 (MM2) のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分 (MM2) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F vは、CD3に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント (AB1) を含み、ここでマスキング部分 (MM1) のカップリングがCD3に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分 (MM1) に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント (AB2) を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 (MM2) のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分 (MM2) に結合されている。

【0160】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F v、及び標的化IgG抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでOKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F v及び/又は癌標的化IgG抗体又はその抗原結合部分の少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F vは、CD3に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント (AB1) を含み、ここでマスキング部分 (MM1) のカップリングがCD3に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分 (MM1) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化IgG抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント (AB2) を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 (MM2) のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分 (MM2) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記OKT3 s c F v又はOKT3由来のs c F vは、CD3に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント (AB1) を含み、ここでマスキング部分 (MM1) のカップリングがCD3に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分 (MM1) に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント (AB2) を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 (MM2) のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分 (MM2) に結合されている。

【0161】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、SP34由来の抗-CD3イプシロン (CD3) s c F vを含み、ここで標的化IgG抗体又はその抗原結合フラグメント、及びSP34 s c F v又はSP34由来のs c F vの少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記SP34 s c F v又はSP34由来のs c F vは、CD3に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグ

10

20

30

40

50

メント ( A B 1 ) を含み、ここでマスクング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、 A B 1 はマスクング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスクング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、 A B 2 はマスクング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v は、 C D 3 に結合する、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスクング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、 A B 1 はマスクング部分 ( M M 1 ) に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスクング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、 A B 2 はマスクング部分 ( M M 2 ) に結合されている。

10

#### 【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態によれば、 T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v 及び癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v 及び / 又は癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つはマスクングされている。いくつかの実施形態によれば、前記 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v は、 C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスクング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、 A B 1 はマスクング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスクング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、 A B 2 はマスクング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v は、 C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスクング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、 A B 1 はマスクング部分 ( M M 1 ) に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスクング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、 A B 2 はマスクング部分 ( M M 2 ) に結合されている。

20

30

#### 【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態によれば、 T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v 及び癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v 及び / 又は癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つはマスクングされている。いくつかの実施形態によれば、前記 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v は、 C D 3 に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスクング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、 A B 1 はマスクング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスクング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、 A B 2 はマスクング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記 S P 3 4 s c F v 又は S P 3 4 由来の s c F v は、 C D 3 に結合する、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、こ

40

50

ここでマスキング部分（MM1）のカップリングがCD3 に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分（MM1）に結合されている、及び、前記癌標的化IgG抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（AB2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（MM2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分（MM2）に結合されている。

【0164】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、次の相補性決定領域（CDR）配列：少なくともアミノ酸配列TYAMN（配列番号53）を含むVH CDR1配列；少なくともアミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD（配列番号54）を含むVH CDR2配列；少なくともアミノ酸配列HGNGFNGNSYVSWFA Y（配列番号55）を含むVH CDR3配列；少なくともアミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN（配列番号56）を含むVL CDR1配列；少なくともアミノ酸配列GTNKRAP（配列番号57）を含むVL CDR2配列；及び少なくともアミノ酸配列ALWYSNLWV（配列番号58）を含むVL CDR3配列、を含む抗-CD3イプシロン（CD3）s c F vを含み、ここで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント及び/又は抗-CD3 s c F vの少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗-CD3 s c F vは、上記に示されるCDR配列、すなわち配列番号53、54、55、56、57及び58を有する第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を含み、ここでマスキング部分（MM1）のカップリングがCD3 に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分（MM1）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（AB2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（MM2）のカップリングが第2標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分（MM2）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗-CD3 s c F vは、配列番号53、54、55、56、57及び58のCDR配列を含む第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を含み、ここでマスキング部分（MM1）のカップリングがCD3 に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分（MM1）に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（AB2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（MM2）のカップリングが第2標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分（MM2）に結合されている。

【0165】

いくつかの実施形態によれば、T-細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、配列番号53、54、55、56、57及び58のCDR配列を含む抗-CD3 s c F v、及び癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗-CD3 s c F v及び/又は癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも1つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗-CD3 s c F vは、配列番号53、54、55、56、57及び58のCDR配列を含む第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を含み、ここでマスキング部分（MM1）のカップリングがCD3 に結合するAB1の能力を低下させるように、AB1はマスキング部分（MM1）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2癌関連標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント（AB2）を含む、第2抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（MM2）のカップリングが第2癌関連標的に結合するAB2の能力を低下させるように、AB2はマスキング部分（MM2）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗-CD3 s c F vは、配列番号53、54、55、56、57及び58のCDR配列を含む第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を含み、ここでマスキング部分（MM1）のカップ

10

20

30

40

50

リングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。

【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態によれば、T - 細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、配列番号 5 3、5 4、5 5、5 6、5 7 及び 5 8 の C D R 配列を含む抗 - C D 3 s c F v、及び癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗 - C D 3 s c F v 及び / 又は癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗 - C D 3 s c F v は、配列番号 5 3、5 4、5 5、5 6、5 7 及び 5 8 の C D R 配列を含む第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗 - C D 3 s c F v は、配列番号 5 3、5 4、5 5、5 6、5 7 及び 5 8 の C D R 配列を含む第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 ) を含み、ここでマスキング部分 ( M M 1 ) のカップリングが C D 3 に結合する A B 1 の能力を低下させるように、A B 1 はマスキング部分 ( M M 1 ) に結合されている、及び、前記癌標的化 I g G 抗体又はその抗原結合フラグメントは、第 2 癌関連標的に結合する、第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) を含む、第 2 抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分 ( M M 2 ) のカップリングが第 2 癌関連標的に結合する A B 2 の能力を低下させるように、A B 2 はマスキング部分 ( M M 2 ) に結合されている。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び / 又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、第 1 標的及び / 又は第 1 エピトープに結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び第 2 標的及び / 又は第 2 エピトープに結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメントを少なくとも含み、ここで標的及び / 又はエピトープの少なくとも 1 つは C D 3 である。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び / 又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、2 又はそれ以上の異なった標的に結合するものであり、ここで少なくとも 1 つの標的が C D 3 である。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び / 又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、C D 3 上の 2 又はそれ以上の異なったエピトープに結合する。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び / 又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、2 又はそれ以上の異なった標的及び同じ標的上の 2 又はそれ以上の異なったエピトープの組合せを結合し、ここで標的及び / 又はエピトープの少なくとも 1 つは C D 3 である。

【 0 1 6 8 】

本開示の多重特異的活性化可能抗体の種々の実施形態が、図 5 A ~ 5 D、6 A ~ 6 F、7 A ~ 7 J、8 A ~ 8 j、9 A ~ 9 J、1 0 A ~ 1 0 J、1 1 A ~ 1 1 j 及び 1 2 A ~ 1 2 D に示されている。いくつかの実施形態によれば、I g G を含む多重特異的活性化可能抗体は、マスキングされた I g G 可能ドメインを有する。いくつかの実施形態によれば、s c F v を含む多重特異的活性化可能抗体は、マスキングされた s c F v ドメインを有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、I g G 可変ドメイン及び s c F v ドメインの両者を有し、ここで I g G 可変ドメインの少なくとも 1 つは、マスキングの部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可

10

20

30

40

50

能抗体は、I g G可変ドメイン及びs c F vドメインの両者を有し、ここでs c F vドメインの少なくとも1つはマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、I g G可変ドメイン及びs c F vドメインの両者を有し、ここでI g G可変ドメインの少なくとも1つは、マスキング部分にカップリングされ、そしてs c F vドメインの少なくとも1つはマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、I g G可変ドメイン及びs c F vドメインの両者を有し、ここでI g G可変ドメイン及びs c F vドメインの個々は、それ自体のマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の1つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、T - 細胞表面抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の1つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、別の標的抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の1つの抗体ドメインは、標的抗原のエピトープに対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、標的抗原の別のエピトープに対する特異性を有する。

10

## 【0169】

多重特異的活性化可能抗体においては、s c F vは、I g G活性化可能抗体の重鎖のカルボキシル末端に、I g G活性化可能抗体の軽鎖のカルボキシル末端に、又はI g G活性化可能抗体の重鎖及び軽鎖の両鎖のカルボキシル末端に融合され得る。多重特異的活性化可能抗体においては、s c F vは、I g G活性化可能抗体の重鎖のアミノ末端に、I g G活性化可能抗体の軽鎖のアミノ末端に、又はI g G活性化可能抗体の重鎖及び軽鎖の両鎖のアミノ末端に融合され得る。多重特異的活性化可能抗体においては、s c F vは、I g G活性化可能抗体の1又は2以上のカルボキシル末端及び1又は2以上のアミノ末端の何れかの組合せに融合され得る。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分(C M)に連結されるマスキング部分(M M)は、I g Gの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分(C M)に連結されるマスキング部分(M M)は、少なくとも1つのs c F vの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分(C M)に連結されるマスキング部分(M M)は、I g Gの抗原結合ドメインに連結され、そしてそのドメインをマスキングし、そして切断可能部分(C M)に連結されるマスキング部分(M M)は、少なくとも1つのs c F vの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。

20

30

## 【0170】

いくつかの実施形態によれば、C D 3 に結合するために特異的な単鎖可変ドメインは、細胞表面抗原に結合する完全ヒトI g G抗体(標的化抗体)のカルボキシル末端に融合される。s c F vの融合は、重鎖のカルボキシル末端、軽鎖のカルボキシル末端、又は両鎖に対してであり得る。いくつかの実施形態によれば、C D 3 に結合するために特異的な単鎖可変ドメインは、細胞表面抗原に結合する完全ヒトI g G 1抗体(標的化抗体)のアミノ末端に融合される。s c F vの融合は、重鎖のアミノ末端、軽鎖のアミノ末端、又は両鎖に対してであり得る。融合は、単一の遺伝子コンストラクトとして構築され、そして培養細胞において発現される。標的化抗体は、1又は2以上の腫瘍表面抗原、又は除去の標的となる任意の細胞への結合に対して特異的であり得る。s c F vは、同一の又は異なる抗原に対して特異的である。

40

## 【0171】

多重特異的活性化可能抗体構造の他の例は、下記のを包含するが、但しそれらだけには限定されない:

(V L - C L)<sub>2</sub>: (V H - C H 1 - C H 2 - C H 3 - L 4 - V H \* - L 3 - V L \* - L 2 - C M - L 1 - M M)<sub>2</sub>; (V L - C L)<sub>2</sub>: (V H - C H 1 - C H 2 - C H 3 - L 4 - V L \* - L 3 - V H \* - L 2 - C M - L 1 - M M)<sub>2</sub>; (M M - L 1 - C M - L 2 - V L - C L)<sub>2</sub>: (V H - C H 1 - C H 2 - C H 3 - L 4 - V H \* - L 3 - V L \*)<sub>2</sub>; (

50



施形態によれば、標的化抗体は、EGFRへの結合に対して特異的であるC225v5である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、EGFRへの結合に対して特異的であるC225である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、EGFRへの結合に対して特異的であるC225v4である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、EGFRへの結合に対して特異的であるC225v6である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、抗-Jagged抗体である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ヒト及びマウスJagged1及びJagged2への結合に対して特異的である4D11である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ヒト及びマウスJagged1及びJagged2への結合に対して特異的である4D11v2である。

## 【0174】

10

いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、活性化可能抗体の形で存在することができる。いくつかの実施形態によれば、scFvは、プロ-scFvの形で存在することができる（例えば、国際公開第2009/025846号、国際公開第2010/081173号を参照のこと）。

## 【0175】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CD3を特異的に結合し、そしてVH CDR1配列、VH CDR2配列及びVH CDR3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVH CDR1配列、VH CDR2配列、及びVH CDR3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列TYAMN(配列番号53)を含むVH CDR1配列；少なくともアミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD(配列番号54)を含むVH CDR2配列；少なくともアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY(配列番号55)を含むVH CDR3配列；及びそれらの組合せから選択される。

20

## 【0176】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CD3を特異的に結合し、そしてVL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVL CDR1配列、VL CDR2配列、及びVL CDR3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN(配列番号56)を含むVL CDR1配列；少なくともアミノ酸配列GTNKRAP(配列番号57)を含むVL CDR2配列；少なくともアミノ酸配列ALWYSNLWV(配列番号58)を含むVL CDR3配列；及びそれらの組合せから選択される。

30

## 【0177】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CD3を特異的に結合し、そして少なくともアミノ酸配列TYAMN(配列番号53)を含むVH CDR1配列；少なくともアミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD(配列番号54)を含むVH CDR2配列；少なくともアミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY(配列番号55)を含むVH CDR3配列、少なくともアミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN(配列番号56)を含むVL CDR1配列；少なくともアミノ酸配列GTNKRAP(配列番号57)を含むVL CDR2配列；及び少なくともアミノ酸配列ALWYSNLWV(配列番号58)を含むVL CDR3配列を含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含む。

40

## 【0178】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CD3を特異的に結合し、そして少なくともアミノ酸配列TYAMN(配列番号53)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一であるVH CDR

50

1 配列；少なくともアミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 54) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 2 配列；少なくともアミノ酸配列 H G N F G N S Y V S W F A Y (配列番号 55) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 3 配列、少なくともアミノ酸配列 R S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 56) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 1 配列；少なくともアミノ酸配列 G T N K R A P (配列番号 57) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 2 配列；及び少なくともアミノ酸配列 A L W Y S N L W V (配列番号 58) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V L C D R 3 配列を含む、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント (A B 1) を少なくとも含む。

10

【0179】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、J a g g e d 標的、例えば J a g g e d 1 及び/又は J a g g e d 2 を特異的に結合し、そして V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の組合せを含む、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント (A B 1) を少なくとも含み、ここで V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列、及び V H C D R 3 配列の少なくとも 1 つは、少なくともアミノ酸配列 S Y A M S (配列番号 88) を含む V H C D R 1 配列；少なくともアミノ酸配列 S I D P E G R Q T Y Y A D S V K G (配列番号 89) を含む V H C D R 2 配列；少なくともアミノ酸配列 D I G G R S A F D Y (配列番号 90) を含む V H C D R 3 配列；及びそれらの組合せから選択される。

20

【0180】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、J a g g e d 標的、例えば J a g g e d 1 及び/又は J a g g e d 2 を特異的に結合し、そして V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列及び V L C D R 3 配列の組合せを含む、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント (A B 1) を少なくとも含み、ここで V L C D R 1 配列、V L C D R 2 配列、及び V L C D R 3 配列の少なくとも 1 つは、少なくともアミノ酸配列 R A S Q S I S S Y (配列番号 91) を含む V L C D R 1 配列；少なくともアミノ酸配列 A A S S L Q S (配列番号 92) を含む V L C D R 2 配列；少なくともアミノ酸配列 Q Q T V V A P P L (配列番号 93) を含む V L C D R 3 配列；及びそれらの組合せから選択される。

30

【0181】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、J a g g e d 標的、例えば J a g g e d 1 及び/又は J a g g e d 2 を特異的に結合し、そして V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列及び V H C D R 3 配列の組合せを含む、第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント (A B 1) を少なくとも含み、ここで V H C D R 1 配列、V H C D R 2 配列、及び V H C D R 3 配列の少なくとも 1 つは、少なくともアミノ酸配列 S Y A M S (配列番号 88) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 1 配列；少なくともアミノ酸配列 S I D P E G R Q T Y Y A D S V K G (配列番号 89) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 2 配列；少なくともアミノ酸配列 D I G G R S A F D Y (配列番号 90) に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれ以上同一である配列を含む V H C D R 3 配列；及びそれらの組合せから選択される。

40

50

## 【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Jagged標的、例えばJagged 1及び／又はJagged 2を特異的に結合し、そしてVL CDR 1配列、VL CDR 2配列及びVL CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVL CDR 1配列、VL CDR 2配列、及びVL CDR 3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列RASQSISY(配列番号91)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 1配列；少なくともアミノ酸配列AASSLQS(配列番号92)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 2配列；少なくともアミノ酸配列QQT V V A P P L(配列番号93)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 3配列；及びそれらの組合せから選択される。

10

## 【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Jagged標的、例えばJagged 1及び／又はJagged 2を特異的に結合し、そしてVH CDR 1配列、VH CDR 2配列、VH CDR 3配列、VL CDR 1配列、VL CDR 2配列及びVL CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVH CDR 1配列は少なくともアミノ酸配列SYAMS(配列番号88)を含み、VH CDR 2配列は少なくともアミノ酸配列SIDPEGRQTY Y A D S V K G(配列番号89)を含み、VH CDR 3配列は少なくともアミノ酸配列DIGGRSAFDY(配列番号90)を含み、VL CDR 1配列は少なくともアミノ酸配列RASQSISY(配列番号91)を含み、VL CDR 2配列は少なくともアミノ酸配列AASSLQS(配列番号92)を含み、そしてVL CDR 3配列は少なくともアミノ酸配列QQT V V A P P L(配列番号93)を含む。

20

## 【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Jagged標的、例えばJagged 1及び／又はJagged 2を特異的に結合し、そしてVH CDR 1配列、VH CDR 2配列、VH CDR 3配列、VL CDR 1配列、VL CDR 2配列及びVL CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVH CDR 1配列は少なくともアミノ酸配列SYAMS(配列番号88)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VH CDR 2配列は少なくともアミノ酸配列SIDPEGRQTY Y A D S V K G(配列番号89)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VH CDR 3配列は少なくともアミノ酸配列DIGGRSAFDY(配列番号90)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VL CDR 1配列は少なくともアミノ酸配列RASQSISY(配列番号91)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VL CDR 2配列は少なくともアミノ酸配列AASSLQS(配列番号92)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；そしてVL CDR 3配列は少なくともアミノ酸配列QQT V V A P P L(配列番号93)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含む。

30

40

50

## 【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、上皮増殖因子受容体（EGFR）を特異的に結合し、そしてVH CDR 1配列、VH CDR 2配列及びVH CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を少なくとも含み、ここでVH CDR 1配列、VH CDR 2配列、及びVH CDR 3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列NYGVH（配列番号94）を含むVH CDR 1配列；少なくともアミノ酸配列VIWSGGNTDYNTPFYS（配列番号95）を含むVH CDR 2配列；少なくともアミノ酸配列ALTYDYEFAY（配列番号96）を含むVH CDR 3配列；及びそれらの組合せから選択される。

10

## 【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、EGFRを特異的に結合し、そしてVL CDR 1配列、VL CDR 2配列及びVL CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を少なくとも含み、ここでVL CDR 1配列、VL CDR 2配列、及びVL CDR 3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列RASQSIGTNIH（配列番号97）を含むVL CDR 1配列；少なくともアミノ酸配列AASSLQS（配列番号98）を含むVL CDR 2配列；少なくともアミノ酸配列QNNNWPPTT（配列番号99）を含むVL CDR 3配列；及びそれらの組合せから選択される。

20

## 【 0 1 8 7 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、EGFR特異的に結合し、そしてVH CDR 1配列、VH CDR 2配列及びVH CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を少なくとも含み、ここでVH CDR 1配列、VH CDR 2配列、及びVH CDR 3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列NYGVH（配列番号94）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR 1配列；少なくともアミノ酸配列VIWSGGNTDYNTPFYS（配列番号95）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR 2配列；少なくともアミノ酸配列ALTYDYEFAY（配列番号96）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVH CDR 3配列；及びそれらの組合せから選択される。

30

## 【 0 1 8 8 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はEGFRを特異的に結合し、そしてVL CDR 1配列、VL CDR 2配列及びVL CDR 3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント（AB1）を少なくとも含み、ここでVL CDR 1配列、VL CDR 2配列、及びVL CDR 3配列の少なくとも1つは、少なくともアミノ酸配列RASQSIGTNIH（配列番号97）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 1配列；少なくともアミノ酸配列KYASESIS（配列番号98）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 2配列；少なくともアミノ酸配列QNNNWPPTT（配列番号99）に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含むVL CDR 3配列；及びそれらの組合せから選択される。

40

## 【 0 1 8 9 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は

50

は多重特異的活性化可能抗体は、EGFRを特異的に結合し、そしてVH CDR1配列、VH CDR2配列、VH CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVH CDR1配列は少なくともアミノ酸配列NYGVH(配列番号94)を含み、VH CDR2配列は少なくともアミノ酸配列VIWSGGNTDYNTPFSTS(配列番号95)を含み、VH CDR3配列は少なくともアミノ酸配列ALTYDYEFAY(配列番号96)を含み、VL CDR1配列は少なくともアミノ酸配列RASQSIGTNIH(配列番号97)を含み、VL CDR2配列は少なくともアミノ酸配列KYASESIS(配列番号98)を含み、そしてVL CDR3配列は少なくともアミノ酸配列QQNNNWPTT(配列番号99)を含む。

10

## 【0190】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、EGFRを特異的に結合し、そしてVH CDR1配列、VH CDR2配列、VH CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列及びVL CDR3配列の組合せを含む、第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を少なくとも含み、ここでVH CDR1配列は少なくともアミノ酸配列NYGVH(配列番号94)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VH CDR2配列は少なくともアミノ酸配列VIWSGGNTDYNTPFSTS(配列番号95)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VH CDR3配列は少なくともアミノ酸配列ALTYDYEFAY(配列番号96)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VL CDR1配列は少なくともアミノ酸配列RASQSIGTNIH(配列番号97)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；VL CDR2配列は少なくともアミノ酸配列KYASESIS(配列番号98)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含み；そしてVL CDR3配列は少なくともアミノ酸配列QQNNNWPTT(配列番号99)に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である配列を含む。

20

30

## 【0191】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される重鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される重鎖アミノ酸配列、及び本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。

40

## 【0192】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示され

50

るそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列、及び本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。

10

**【0193】**

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体はまた、ABに結合される剤も含む。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、治療剤である。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施形態によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。前記剤は、リンカーを介して多重特異的抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施形態によれば、前記リンカーは、非切断性リンカーである。

**【0194】**

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体はまた、検出可能部分も含むことができる。いくつかの実施形態によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。

20

**【0195】**

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、天然に、1又は2以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、1又は2以上のジスルフィド結合を含むよう操作され得る。

**【0196】**

本開示はまた、本明細書に記載される多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の一部を少なくともコードする単離された核酸分子、例えば多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の重鎖の一部を少なくともコードする第1核酸、及び多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の軽鎖の一部を少なくともコードする第2核酸、並びにそれらの単離された核酸分子を含むベクターも提供する。本開示は、抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、多重特異的抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

30

**【0197】**

本開示はまた、第1標的又は第1エピトープを特異的に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)、及び第2標的又は第2エピトープに結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント(AB2)を少なくとも含む多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体組成物も提供するものであり、ここで、マスキング部分(MM1)のカップリングが、AB1のその標的に結合する能力を低下させるように、少なくともAB1がマスキング部分(MM1)にカップリングされている、又は別な方法で結合されている(attached)。いくつかの実施形態によれば、MM1は、プロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される、及び/又は対象における治療部位又は診断部位でAB1の標的と共同在する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を含む第1切断可能部分(CM1)配列を介してAB1にカップリングされる。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、血液循環において安定し、治療及び/又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康組織においては活性化されず、そして活性化される場合、その対応する修飾されていない多重特異的抗体に少なくとも匹敵するAB1の標的への結合を示す。

40

50

## 【0198】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、MM1とCM1との間に連結ペプチドを含む。

## 【0199】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、CM1とAB1との間に連結ペプチドを含む。

## 【0200】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、第1連結ペプチド(LP1)及び第2連結ペプチド(LP2)を含み、そして多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部が、切断されていない状態で次のようなN-末端からC-末端への構造配置を有する：MM1-LP1-CM1-LP2-AB1又はAB1-LP2-CM1-LP1-MM1。いくつかの実施形態によれば、前記2つの連結ペプチドは互いに同一である必要はない。

10

## 【0201】

いくつかの実施形態によれば、LP1又はLP2の少なくとも1つは、(GS)<sub>n</sub>、(GGS)<sub>n</sub>、(GSGGS)<sub>n</sub>(配列番号59)及び(GGGG)<sub>n</sub>(配列番号60)(nは少なくとも1つの整数である)から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態によれば、LP1又はLP2の少なくとも1つは、GGS(配列番号61)、GGS(配列番号62)、GSGSG(配列番号63)、GSGGG(配列番号64)、GGGSG(配列番号65)、及びGSSSG(配列番号66)から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

## 【0202】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、第1標的又は第1エピトープを特異的に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)、及び第2標的又は第2エピトープを特異的に結合する第2抗体又はその抗体結合フラグメント(AB2)を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ABは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体、一本鎖、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、scAb、dAb、単ドメイン重鎖抗体、及び単ドメイン軽鎖抗体から成る群から独立して選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ABは、齧歯類(例えば、マウス又はラット)、キメラ、ヒト化又は完全ヒトモノクローナル抗体である。

30

## 【0203】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ABは、その対応する標的又はエピトープに結合するために、約100nM又はそれ以下の解離定数を有する。

## 【0204】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、解離定数、すなわちその対応する標的又はエピトープへのABの結合のK<sub>d</sub>よりも高いABへの結合のK<sub>d</sub>である、平衡状態での解離定数を有する。

## 【0205】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のK<sub>d</sub>以下である、ABへの結合のK<sub>d</sub>を有する。

40

## 【0206】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のK<sub>d</sub>以上である、ABへの結合のK<sub>d</sub>を有する。

## 【0207】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のK<sub>d</sub>にほぼ等しい、ABへの結合のK<sub>d</sub>を有する。

## 【0208】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のK<sub>d</sub>未満である、ABへの結合のK<sub>d</sub>を有する。

50

## 【0209】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合の $K_d$ よりも2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍高くない、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合の $K_d$ よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍高い、ABへの結合の $K_d$ を有する。

## 【0210】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性よりも低い、ABに結合するための親和性を有する。 10

## 【0211】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性以下である、ABに結合するための親和性を有する。

## 【0212】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性にほぼ等しい、ABに結合するための親和性を有する。

## 【0213】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性以上である、ABに結合するための親和性を有する。 20

## 【0214】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性よりも大きい、ABに結合するための親和性を有する。

## 【0215】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、その対応する標的又はエピトープへのABの結合の親和性よりも2、3、4、5、10、25、50、100、250、500又は1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、その対応する標的又はエピトープへのABの結合の親和性よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は100~1,000倍低い、ABへの結合の $K_d$ を有する。いくつかの実施態様によれば、MMは、その対応する標的又はエピトープへのABの結合のための親和性の2~20倍低い、ABへの結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ABに共有結合されず、そしてABに等モル濃度でのMMは、その対応する標的又はエピトープへのABの結合を阻害しない。 30

## 【0216】

いくつかの実施態様によれば、MM1は、多重活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、その対応する標的又はエピトープに結合するためにその対応するABを妨害しないか、又は競合しない。

## 【0217】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、約2~40個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各MMは、40個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。 40

## 【0218】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応するABの標的の配列とは異なるポリペプチド配列を有する。

## 【0219】

いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応するABの任意の天然結合パートナーに対して50%以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応するABの任意の天然結合パートナーに対して25%以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、MM1は、その対応 50

する A B の任意の天然結合パートナーに対して 10% 以下、同一であるポリペプチド配列を有する。

【0220】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合の A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 20 倍高いように、M M 1 のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【0221】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合の A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 40 倍高いように、M M 1 のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

10

【0222】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合の A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 100 倍高いように、M M 1 のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

20

【0223】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合の A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 1000 倍高いように、M M 1 のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【0224】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合の A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 10,000 倍高いように、M M 1 のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

30

【0225】

いくつかの実施形態によれば、M M 1 は、本明細書に提供される実施例に示される M M から選択されるアミノ酸配列である。

【0226】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、その多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、A B 2 のその標的への結合を阻害する、第 2 マスキング部分 (M M 2)、及び第 2 プロテアーゼの基質として機能する、A B 2 にカップリングされる第 2 切断可能部分 (C M 2) を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、C M 2 は、15 個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、前記第 2 プロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び/又は組織において第 2 標的若しくはエピトープと共局在する腫瘍により生成され、そして第 2 プロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体が第 2 プロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体における C M 2 を切断する。いくつかの実施形態によれば、第 1 プロテアーゼ及び第 2 プロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び/又は組織において第 2 標的若しくはエピトープと共局在する腫瘍により生成される。いくつかの実施形態によれば、第 1 プロテアーゼ及び第 2 プロテアーゼは、同一のプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、C M 1 及び C M 2 は、同一のプロテアーゼの異なる基質である。いくつかの実施形態によれば

40

50

ば、プロテアーゼは、表 3 に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第 1 プロテアーゼ及び第 2 プロテアーゼは、異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第 1 プロテアーゼ及び第 2 プロテアーゼは、表 3 に示されるそれらから成る群から選択される異なったプロテアーゼである。

【 0 2 2 7 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、解離定数、すなわちその対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  よりも高い A B への結合の  $K_d$  である、平衡状態での解離定数を有する。

【 0 2 2 8 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  以下である、A B への結合の  $K_d$  を有する。

10

【 0 2 2 9 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  以上である、A B への結合の  $K_d$  を有する。

【 0 2 3 0 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  にほぼ等しい、A B への結合の  $K_d$  を有する。

20

【 0 2 3 1 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  未満である、A B への結合の  $K_d$  を有する。

【 0 2 3 2 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  よりも 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500 又は 1,000 倍高くない、A B への結合の  $K_d$  を有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の  $K_d$  よりも、1 ~ 5、2 ~ 5、2 ~ 10、5 ~ 10

30

、5 ~ 20、5 ~ 50、5 ~ 100、10 ~ 100、10 ~ 1,000、20 ~ 100、20 ~ 1000、又は 100 ~ 1,000 倍高い、A B への結合の  $K_d$  を有する。

【 0 2 3 3 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性よりも低い、A B に結合するための親和性を有する。

【 0 2 3 4 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性以下である、A B に結合するための親和性を有する。

40

【 0 2 3 5 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性にほぼ等しい、A B に結合するための親和性を有する。

【 0 2 3 6 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性以上である、A B に結合するための親和性を有する。

【 0 2 3 7 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応

50

する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性よりも大きい、A B に結合するための親和性を有する。

【0238】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の親和性よりも 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500 又は 1,000 倍低い、A B への結合の  $K_d$  を有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合の親和性よりも、1~5、2~5、2~10、5~10、5~20、5~50、5~100、10~100、10~1,000、20~100、20~1000、又は 100~1,000 倍低い、A B への結合の  $K_d$  を有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合のための親和性の 2~20 倍低い、A B への結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、A B に共有結合されず、そして A B に等モル濃度での M M は、その対応する標的又はエピトープへの A B の結合を阻害しない。

10

【0239】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、多重活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、その対応する標的又はエピトープに結合するためにその対応する A B を妨害しないか、又は競合しない。

【0240】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、約 2~40 個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、40 個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。

20

【0241】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する A B の標的の配列とは異なるポリペプチド配列を有する。

【0242】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する A B の任意の天然結合パートナーに対して 50% 以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する A B の任意の天然結合パートナーに対して 25% 以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各 M M は、その対応する A B の任意の天然結合パートナーに対して 10% 以下、同一であるポリペプチド配列を有する。

30

【0243】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合、A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 20 倍高いように、各 M M のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【0244】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合、A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 40 倍高いように、各 M M のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

40

【0245】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされる場合、A B の解離定数 ( $K_d$ ) が、その対応する標的又はエピトープに向かって M M 1 にカップリングされない場合の A B の  $K_d$  よりも少なくとも 100 倍高いように、各 M M のカップリングは、その対応する A B のその標的又はエピトープへの結合

50

の能力を減少させる。

【0246】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってMM1にカップリングされる場合、ABの解離定数( $K_d$ )が、その対応する標的又はエピトープに向かってMM1にカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも少なくとも1000倍高いように、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【0247】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってMM1にカップリングされる場合、ABの解離定数( $K_d$ )が、その対応する標的又はエピトープに向かってMM1にカップリングされない場合のABの $K_d$ よりも少なくとも10,000倍高いように、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

10

【0248】

いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも20倍高い。いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも20倍低い。

20

【0249】

いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも40倍高い。いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも40倍低い。

【0250】

いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも100倍高い。いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも100倍低い。

30

【0251】

いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも1,000倍高い。いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも1,000倍低い。

40

【0252】

いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応するABのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、MM1にカップリングされる場合、AB1の解離定数( $K_d$ )は、MM2にカップされる場合のAB2の $K_d$ よりも少なくとも10,000倍高い。いくつかの実施形態によれば、各MMのカップリングは、その対応

50

する A B のその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、M M 1 にカップリングされる場合、A B 1 の解離定数 ( $K_d$ ) は、M M 2 にカップされる場合の A B 2 の  $K_d$  よりも少なくとも 10,000 倍低い。

【0253】

いくつかの実施形態によれば、各 M M は、本明細書に提供される実施例に示される M M から選択されるアミノ酸配列である。

【0254】

いくつかの実施形態によれば、第 1 切断可能部分 (C M 1) 配列を切断するプロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び / 又は組織において多重特異的活性化可能抗体における A B 1 の標的と共存する腫瘍により生成され、そして前記プロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体がそのプロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体における C M 1 を切断する。

10

【0255】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、複数の切断可能部分配列を含み、そして少なくとも 1 つの切断可能部分配列を切断するプロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び / 又は組織において多重特異的活性化可能抗体における A B の標的と共存する腫瘍により生成され、そしてプロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体における C M を切断する。

【0256】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、A B 領域中の 1 つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていない A B の解離定数よりも少なくとも 20 倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、A B がその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各 C M、例えば C M 1 及び少なくとも C M 2 が配置される。

20

【0257】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、A B 領域中の 1 つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていない A B の解離定数よりも少なくとも 40 倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、A B がその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各 C M、例えば C M 1 及び少なくとも C M 2 が配置される。

30

【0258】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、A B 領域中の 1 つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていない A B の解離定数よりも少なくとも 50 倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、A B がその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各 C M、例えば C M 1 及び少なくとも C M 2 が配置される。

【0259】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、A B 領域中の 1 つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていない A B の解離定数よりも少なくとも 100 倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、A B がその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各 C M、例えば C M 1 及び少なくとも C M 2 が配置される。

40

【0260】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、A B 領域中の 1 つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていない A B の解離定数よりも少なくとも 200 倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、A B がその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各 C M、例えば C M 1 及び少なくとも C M 2 が配置される。

【0261】

50

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各CMは、15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【0262】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも1つのCMは、アミノ酸配列LSGRSDNH（配列番号67）を含む。いくつかの実施形態によれば、少なくとも1つの切断可能部分が、特定のプロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも1つの標的と共同存在する腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の多重特異的活性化可能抗体に使用するための適切な切断可能部分は、少なくともプロテアーゼ、例えばウロキナーゼ、レグミン及び/又はマトリプターゼ（また、MT-SP1又はMTSSP1として本明細書において言及される）により切断される。いくつかの実施形態によれば、適切な切断可能部分は、次の配列の少なくとも1つを含む：TGRGPSWV（配列番号68）；SARGPSRW（配列番号69）；TARGPSFK（配列番号70）；LSGRSDNH（配列番号67）；GGWHTGRN（配列番号71）；HTGRSGAL（配列番号72）；PLTGRSGG（配列番号73）；AARGPAIH（配列番号74）；RGP AFNPM（配列番号75）；SSRGPAYL（配列番号76）；RGPATPIM（配列番号77）；RGA（配列番号78）；GGQP SG MWGW（配列番号79）；FPRPLGITGL（配列番号80）；VHMPLGFLGP（配列番号81）；SPLTGRSG（配列番号82）；SAGFSLPA（配列番号83）；LAPLGLQRR（配列番号84）；SGGPLGVR（配列番号85）；及び/又はPLGL（配列番号86）。

10

20

【0263】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各CMは、表3に示されるそれらから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、uPA、レグミン、マトリプターゼ、ADAM17、BMP-1、TMPRSS3、TMPRSS4、好中球エラスターゼ、MMP-7、MMP-9、MMP-12、MMP-13及びMMP-14から成る群から選択される。プロテアーゼは、カテプシン、例えば、カテプシンSであるが、但しそれだけには限定されない。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各CMは、uPA（ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子）、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、uPAを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼはレグミンを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）を包含する。

30

【0264】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも1つのCMは、少なくとも2つのプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、各プロテアーゼは、表3に示されるそれらからなる群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも1つのCMは、少なくとも2つのプロテアーゼの基質であり、ここでプロテアーゼの1つは、uPA、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして他のプロテアーゼは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも1つのCMは、uPA、レグミン及びマトリプターゼから成る群から選択され少なくとも2種のプロテアーゼの基質である。

40

【0265】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各CMを切断できるプロテアーゼの少なくとも1つは、同一のプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両CMを切断できる同一のプロテアーゼは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異

50

的活性化可能抗体における両CMを切断できる同一のプロテアーゼは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。

【0266】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各CMを切断できるプロテアーゼの少なくとも2つは、同一の2つのプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両CMを切断できる同一の2つのプロテアーゼは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両CMを切断できる少なくとも2つのプロテアーゼのうち少なくとも1つは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして前記少なくとも2つのプロテアーゼのうち他のプロテアーゼは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両CMを切断できる少なくとも2つのプロテアーゼは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。

10

【0267】

いくつかの実施形態によれば、CM1を切断できるプロテアーゼの少なくとも1つは、多重特異的活性化可能抗体におけるCM2を切断できるプロテアーゼの少なくとも1つとは異なる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるCM1を切断できるが、しかしCM2は切断できないプロテアーゼの少なくとも1つが存在する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるCM2を切断できるが、しかしCM1は切断できないプロテアーゼの少なくとも1つが存在する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるCM1を切断できるが、しかしCM2は切断できないプロテアーゼの少なくとも1つは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるCM1を切断できるが、しかしCM2は切断できないプロテアーゼの少なくとも1つは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。

20

【0268】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、第1CM(CM1)及び第2CM(CM2)を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、CM1及びCM2は、MMをABに連結する単一の切断可能リンカーの一部である。いくつかの実施形態によれば、CM1は、MM1をAB1に連結する切断可能リンカーの一部であり、そしてCM2は、MM2をAB2に連結する別の切断可能リンカーの一部である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、2以上のCMを含む。いくつかの実施形態によれば、そのような多重特異的活性化可能抗体は、2つ以上のCM及び2つ以上のMMを含む。いくつかの実施形態によれば、CM1及びCM2は、それぞれ、15個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第1CM及び第2CMの少なくとも1つは、表3に列挙されるそれらから成る群から選択されるプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第1CM及び第2CMの少なくとも1つは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質としても機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第1CMは、標的組織において、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される第1切断剤により切断され、そして第2CMは、標的組織において、第2切断剤により切断される。いくつかの実施形態によれば、他のプロテアーゼは、表3に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第1切断剤及び第2切断剤は、表3に列挙されるそれらから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第1CM及び第2CMは、プロテアーゼのための異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第1切断剤及び第2切断剤は、uPA、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第1CM及び第2CMは、プロテアーゼのための異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第1切断剤及び第2切断剤は、表3に列挙される群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第1CM及び第2CMは同じ基質である。いくつかの実施形態によれば、

30

40

50

第1切断剤及び第2切断剤は、異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第1切断剤及び第2切断剤は、表3に示されるそれらから成る群から選択される異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第1切断剤及び第2切断剤は、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び/又は標的組織において共存する腫瘍により生成される。いくつかの実施形態によれば、第1CM及び第2CMは、標的組織において少なくとも1つの切断剤により切断される。

【0269】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体が活性化された状態又は切断された状態下で、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼがCMを切断した後のLP2及び/又はCM配列の少なくとも一部を含む軽鎖アミノ酸配列を含むよう、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼに暴露され、切断される。

10

【0270】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体はまた、シグナルペプチドも含む。いくつかの実施形態によれば、シグナルペプチドは、スパーサーを介して多重特異的活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、シグナルペプチドの不在下で多重特異的活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、多重特異的活性化可能抗体のMMの少なくとも1つに直接的に結合される。

【0271】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下での多重特異的活性化可能抗体は、第1MMに直接結合され、そしてN末端からC末端側にスパーサー-MM1-CM-AB1の構造配置を有するスパーサーを含む。いくつかの実施形態によれば、スパーサーは、少なくともアミノ酸配列QGQSGQ(配列番号87)を含む。

20

【0272】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期よりも長い；例えば、多重特異的活性化可能抗体のpKは、その対応する多重特異的抗体のpKよりも長い。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期に類似する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも15日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも12日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも11日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも10日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも9日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも8日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも7日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも6日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも5日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも4日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも3日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも2日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも24時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも20時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも18時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期

30

40

50

は、生物に投与される場合、少なくとも16時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも14時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも12時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも10時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも8時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも6時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも4時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも3時間である。

10

**【0273】**

本開示はまた、標的を特異的に結合する第1抗体又はフラグメント(A B 1)、及び第2抗体又はフラグメント(A B 2)を少なくとも含む多重特異的活性化可能抗体を包含する組成物及び方法も提供するものであり、ここで少なくとも多重特異的活性化可能抗体における第1 A Bは、A B 1のその標的に結合する能力を低下させるマスキング部分(M M 1)にカップリングされている。いくつかの実施形態によれば、各 A Bは、その対応する A Bの各標的に結合する能力を低下させる M Mにカップリングされる。例えば二重特異的活性化可能抗体の実施形態によれば、A B 1は、A B 1のその標的に結合する能力を低下させる第1マスキング部分(M M 1)にカップリングされ、そしてA B 2は、A B 2のその標的に結合する能力を低下させる第2マスキング部分(M M 2)にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、2つ以上の A B領域を含み；そのような実施形態によれば、A B 1は、A B 1のその標的に結合する能力を低下させる第1マスキング部分(M M 1)にカップリングされ、A B 2は、A B 2のその標的に結合する能力を低下させる第2マスキング部分(M M 2)にカップリングされ、A B 3は、A B 3のその標的に結合する能力を低下させる第3マスキング部分(M M 3)にカップリングされ、そして多重特異的活性化可能抗体における各 A Bについても同様である。

20

**【0274】**

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼの基質である少なくとも1つの切断可能部分(C M)をさらに含み、ここでC MはM MをA Bに連結する。例えば、いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的を特異的に結合する第1抗体又は抗体フラグメント(A B 1)及び第2抗体又は抗体フラグメント(A B 2)を少なくとも含み、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも第1 A Bは、A B 1のその標的に結合する能力を低下させるマスキング部分(M M 1)に、切断可能部分(C M 1)を介してカップリングされる。いくつかの二重特異的活性化可能抗体の実施形態によれば、A B 1はC M 1を介してM M 1にカップリングされ、そしてA B 2は、A B 2のその標的に結合する能力を低下させる第2マスキング部分(M M 2)に、第2切断可能部分(C M 2)を介してカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、2以上の A B領域を含み；それらの実施形態のいくつかによれば、A B 1はC M 1を介してM M 1にカップリングされ、A B 2はC M 2を介してM M 2にカップリングされ、そしてA B 3は第3切断可能部分(C M 3)を介して、A B 3のその標的に結合する能力を低下させる第3マスキング部分(M M 3)にカップリングされ、そして多重特異的活性化可能抗体における各 A Bについても同様である。

30

40

**【0275】**

いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載される多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、1又は2以上の追加の剤又は追加の剤の組合せと共に使用される。適切な追加の剤は、意図される用途、例えば癌のための現医薬品及び/又は外科的治療剤を包含する。例えば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の化学療法又は抗腫瘍剤と共に使用され得る。

**【0276】**

50

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、そして多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、互いに別々であり、例えば個々は、別々の治療組成物に製剤化され、そして多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の剤の投与の前、投与され、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、交互に投与される。本明細書において記載される場合、抗 - 多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、単回用量又は複数回用量で投与される。

10

**【0277】**

本開示はまた、本明細書に記載される多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部、例えば多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第1核酸、及び／又は例えば多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第2核酸をコードする単離された核酸分子、及びそれらの単離された核酸配列を含むベクターも提供する。本開示は、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

20

**【0278】**

本開示はまた、(a) 多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の発現を導く条件下で培養し、そして(b) 多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体を回収することによる、本開示の多重特異的抗体及び／又は本開示の多重特異的活性化可能抗体の製造方法も提供する。

**【0279】**

本開示はまた、CD3 を特異的に結合する本開示の抗 - CD3 抗体、活性化可能抗 - CD3 抗体、CD3 を特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体を、治療又は予防が所望される対象に投与することにより、1又は2以上の病状の症状を治療するか、予防するか、その進行を遅延するか、又は他方では、軽減するか、又はその病状に関連する症状を改善する方法も提供する。治療されるべき対象は、例えばヒト又は他の哺乳類である。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物(例えば、ネコ、イヌ、ウマ)、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

30

**【0280】**

本開示はまた、標的依存性T - 細胞活性化及び標的細胞の死滅の誘発が所望される対象に、本開示の多重特異的活性化可能抗体を投与することによる、そのような誘発方法も提供するものであり、ここで、多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、例えば多重特異的活性化可能抗体中の各マスキング部分がもはや結合されていないか、又は他方では、その対応するABドメインに会合されていない場合、及び、多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、例えば多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも1つのマスキング部分が、その対応するABドメインと結合されている、又は他方で会合されている場合、標的細胞の標的依存性T - 細胞活性化及び死滅が減少し、又は他方で阻害される。本明細書に記載されるいずれかの多重特異的活性化可能抗体は、そのような方法への使用に適切である。治療されるべき対象は、例えばヒト又は他の哺乳類である。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動

40

50

物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

【0281】

それらの方法及び使用の実施形態の何れかに使用される抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗 - C D 3 抗体、C D 3 を特異的に結合する多重特異的抗体、及び / 又は C D 3 を特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、患者の任意の段階で投与され得る。例えば、そのような抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、早期から転移までの任意の段階の癌に罹患している患者に投与され得る。用語、対象及び患者は本明細書においては、交換可能的に使用される。

【0282】

抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗 - C D 3 抗体、C D 3 を特異的に結合する多重特異的抗体、及び / 又は C D 3 を特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、ネオアジュバント療法を包含する治療レジメンに使用され得る。

【0283】

抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗 - C D 3 抗体、C D 3 を特異的に結合する多重特異的抗体、及び / 又は C D 3 を特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、単独で、1又は2以上の追加の剤、例えば小分子阻害剤、他の抗体ベースの治療剤、ポリペプチド又はペプチドベースの治療剤、核酸ベースの治療剤及び / 又は他の生物製剤と組合して投与され得る。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、1又は2以上の追加の剤、例えば化学療法剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗物質、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞障害性抗生物質及び任意の他の核酸阻害剤（但し、それらだけには限定されない）と組合して投与される。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、タキサン、例えばパクリタキセル（例えば、A b r a x a n e（登録商標））である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、代謝拮抗物質、例えばゲムシタピンである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、アルキル化剤、例えば白金ベースの化学療法剤、例えばカルボプラチン又はシスプラチンである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、標的化剤、例えばキナーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ又はエルロチニブである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、標的化剤、例えば別の抗体、例えばモノクローナル抗体（例えば、ペバシズマブ）、二重特異的抗体、又は多重特異的抗体である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ又はカルフィルゾミブである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、免疫調節剤、例えばレナリドマイド又は I L - 2 である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、放射線である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、当業者によるケアの標準と考えられる剤である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、当業者に周知の化学療法剤である。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、単一の組成物中に処方される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、2つ以上の別々の組成物として投与される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、同時に投与される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、別々に投与される。

【0284】

いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、化学療法剤、例えばドセタキセル、パクリタキセル、アブラキサン（すなわち、アルブミン結合パクリタキセル）、ドキソルピシン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、イリノテカン、及びゲムシタピンから成る群から選択された化学療法剤である。

【0285】

いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、チェックポイント阻害剤

10

20

30

40

50

、キナーゼ阻害剤、腫瘍微小環境における阻害剤を標的化する剤、及び/又はT細胞又はNKアゴニストである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、単独で、又は別の追加の剤（単数又は複数）、例えば化学療法剤又は抗新生物剤の組み合わせの放射線療法である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、ワクチン、オンコウイルス、及び/又はCD-活性化剤、例えばツール様受容体（TLR）アゴニスト及び/又は - CD40（但し、それらだけには限定されない）である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、ADCCを介して、又は毒素への直接的結合（例えば、抗体薬物結合体（ADC））を介して腫瘍を死滅させるよう設計された腫瘍標的化抗体である。

【0286】

いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、LAG-3、PD-1、PDL1、TIGIT、TIM-3、B7H4、及びVistaから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、キナーゼ阻害剤は、BRAF、MEK、及びBtk阻害剤、例えば、イブルチニブから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、キナーゼ阻害剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施態様によれば、腫瘍微小環境阻害剤は、IDO阻害剤、 - CSF1R阻害剤、 - CCR4阻害剤、TGF-β、骨髄由来抑制細胞、又はT-調節細胞から成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、前記アゴニストは、OX40、GITR、CD137、ICOS、CD27、及びHVEMから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、及び/又はPDL1から選択された標的に結合する抗体である。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗-CTLA4抗体、抗-PD-1抗体、及び抗-PDL1抗体、及び/又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗-CTLA4抗体、例えばYervoy（商標）である。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗-PD-1抗体、例えば、Opdivo（商標）及び/又はKeytruda（商標）である。

【0287】

いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、LAG-3阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、PD-1阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、PDL1阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、TIGIT阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、TIM-3阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、B7H4阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Vista阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、BRAF阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、MEK阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Btk阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、イブルチニブである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はクリゾチニブである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はIDO阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は - CSF1R阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は - CCR4阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はTGF-βである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は骨髄由来抑制細胞である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はT-制御性細胞である。

【0288】

いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、OX40である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、GITRである。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、CD137である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ICOSである。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、CD27である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、HVEMである。

【0289】

いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメン

10

20

30

40

50

ト、別の結合された抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び/又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、第1の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、第1の結合された抗体若しくはそのフラグメント、活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び/又は結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントと同じ標的に対する、例えばPDL1に対する、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の結合された抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び/又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、第1の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、第1の結合された抗体若しくはそのフラグメント、活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び/又は結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントの標的とは異なる標的に対する、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の結合された抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び/又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。

10

#### 【0290】

いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体は、1又は2以上の追加の剤、例えば化学療法剤、抗炎症剤、及び/又は免疫抑制剤と組合わせて、治療の間及び/又は治療の後、投与される。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、そして抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。他方では、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別の治療組成物に製剤化され、そして抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体は、追加の剤の投与の前に投与される、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体は、追加の剤の投与に続いて投与される、又は抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、交互に投与される。本明細書に記載されるように、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単回投与、又は複数回投与される。

20

30

#### 【0291】

いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時投与される。例えば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の組成物に製剤化され、又は複数の別々の組成物として投与され得る。いくつかの実施態様によれば、抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、連続的に投与され、又は治療レジメンの間、異なった時点で投与される。

#### 【0292】

本開示はまた、種々の診断及び/又は予防徴候への抗-CD3抗体、活性化可能抗-CD3抗体、CD3を特異的に結合する多重特異的抗体、及び/又はCD3を特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体の使用のための方法及びキットも提供する。例えば、本開示は、(i)少なくとも第1マスキング部分(MM1)と、切断剤により切断される第1切断可能部分(CM1)と、所望の標的を特異的に結合する第1抗原結合ドメイン若しくはそのフラグメント(AB1)とを含む活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体を、対象又はサンプルと接触させることであって、(a)ここで該MM1は標的へのAB1の結合を阻害するペプチドであり、ここで該MM1はAB1の天然に存在する結合パートナーのアミノ酸配列を有さず、AB1の天然の結合パートナーの修飾形ではない；及び(b)ここで、切断されていない、非活性化状態下においては、該MM1は標的へのAB1の特異的結合を干渉するものであり、切断された、活性化状態下においては、該MM1は標的へのAB1の特異的結合を干渉しない、又はそれと競合しない；及び、(ii)対象又はサンプルにおける活性化された抗体、又は活性化された多重特異的

40

50

活性化可能抗体のレベルを測定することであって、ここで、該対象又はサンプルにおける活性化された抗体又は活性化された多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルは、切断剤及び標的が対象又はサンプルに存在することを示唆するものであり、及び、該対象又はサンプルにおける活性化された抗体又は活性化された多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルの不在は、切断剤、標的、又は切断剤及び標的の両者が該対象又はサンプルにおいて不在であり、及び/又は十分には存在しないことを示唆する、ことによって、対象又はサンプルにおける切断剤及び目的の標的の存在又は不在を検出するための方法及びキットを提供する。

#### 【0293】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、治療剤が結合される活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体である。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、剤に結合されない。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、検出可能な標識を含む。いくつかの実施形態によれば、検出可能な標識は、A B 1 上に配置される。いくつかの実施形態によれば、対象又はサンプル中の活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体のレベルの測定は、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体に対して特異的に結合する、検出可能な標識を含む二次試薬を用いて達成される。いくつかの実施形態によれば、前記二次試薬は、検出可能な標識を含む抗体である。

#### 【0294】

それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体は、検出可能な標識を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、検出可能な標識は、イメージング剤、造影剤、酵素、蛍光標識、発色団、色素、1又は2以上の金属イオン、又はリガンドベースの標識を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、イメージング剤は、放射性同位体を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、放射性同位体は、インジウム又はテクネチウムである。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、造影剤は、ヨウ素、ガドリニウム又は酸化鉄を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、酵素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ又は - ガラクトシダーゼを含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、蛍光標識は、黄色蛍光タンパク質 ( Y F P )、シアン蛍光タンパク質 ( C F P )、緑色蛍光タンパク質 ( G F P )、修飾された赤色蛍光タンパク質 ( M R F P )、赤色蛍光タンパク質 t ダイマー 2 ( R F P t d i m e r 2 )、H C R E D、又はユーロピウム誘導体を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、発光標識は、N - メチルアクリジウム誘導体を含む。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、標識は、A l e x a F l u o r ( 登録商標 ) 標識、例えば A l e x F l u o r ( 登録商標 ) 6 8 0 又は A l e x a F l u o r ( 登録商標 ) 7 5 0 を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、リガンドベースの標識は、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン又は 1 又は 2 以上のハプテンを含む。

#### 【0295】

それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、対象は哺乳類である。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、対象はヒトである。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物 ( 例えば、ネコ、イヌ、ウマ )、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

#### 【0296】

それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、インビボ ( i n v i v o ) の方法である。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、インサイチュ ( i n s i t u ) の方法である。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、エクスビボ ( e x v i v o ) の方法である。それらの方法のいくつかの実施形

10

20

30

40

50

態によれば、前記方法は、インビトロ ( *in vitro* ) の方法である。

【 0 2 9 7 】

それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法又はキットは、本開示の多重特異的活性化可能抗体による治療のために適切な患者集団を同定するか又は他方では、さらに絞り込む ( *refine* ) ために使用される。例えば、それらの方法において試験される多重特異的活性化可能抗体中の第 1 の切断可能部分 ( *CM1* ) において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陽性である患者は、そのような *CM1* を含む活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体による治療に適切な候補として同定される。同様に、それらの方法を用いて試験される、活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体中の *CM1* において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陰性である患者は、別の形の治療のための適切な候補として同定され得る。

10

【 0 2 9 8 】

いくつかの実施形態によれば、本開示の活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体による治療、それに続く、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体を、その必要な対象に投与することによる治療に適切な患者集団を同定するか又は他方では、絞り込むために使用される方法又はキットが使用される。例えば、それらの方法において試験される活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体中の第 1 の切断可能部分 ( *CM1* ) において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陽性である患者は、そのような *CM1* を含む活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体による治療のための適切な候補として同定され、そして次に、該患者は、治療的有効量の試験された活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が投与される。同様に、それらの方法を用いて試験される、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体中の *CM1* において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の何れか又は両者について陰性である患者は、別の形の治療のための適切な候補として同定され得る。

20

【 0 2 9 9 】

いくつかの実施形態によれば、そのような患者は、治療のための適切な活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び / 又は結合された多重特異的活性化可能抗体が同定されるまで、他の活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び / 又は結合された多重特異的活性化可能抗体、例えば、疾患の部位で患者により切断される *CM* を含む、活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び / 又は結合された多重特異的活性化可能抗体により試験され得る。いくつかの実施形態によれば、次に、患者は、治療的有効量の陽性であることが試験されている患者のための活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び / 又は結合された多重特異的活性化可能抗体を投与される。

30

【 0 3 0 0 】

本開示の医薬組成物は、本開示の多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体及び担体を含むことができる。それらの医薬組成物は、キット、例えば診断キットに含まれ得る。

【 0 3 0 1 】

当業者は、本開示の抗体が種々の用途を有することを認識するであろう。例えば、本開示のタンパク質は、種々の障害のための治療剤として使用される。本開示の抗体はまた、診断キットにおける試薬として、又は診断ツールとしても使用される、又はそれらの抗体は、治療用試薬を生成するために、競合アッセイに使用され得る。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 3 0 2 】

【 図 1 】 図 1 は、本明細書で使用される一般的マスク選択集団命名法を示す図である。

【 図 2 】 図 2 A 及び 2 B は、カニクイザル *CD3* に結合する *SP34* の *scFv* 形式の能力を示す一連のグラフである。図 2 A は、*Fc* 融合タンパク質濃度の関数としての *SP34 scFv (LvHv) - Fc* 及び *SP34 scFv (HvLv) - Fc* 結合を示す。

50

図 2 B は、濃度の関数としてのマウス s P 3 4 - 2 I g G 1 結合を示す。

【図 3】図 3 A ~ 3 D は、J u r k a t T 細胞上の C D 3 に結合する、本開示のマスク部分を含む活性化可能抗 - C D 3 抗体の能力を低下させる、そのようなマスク部分の能力を示す一連のグラフである。各活性化可能抗体は、そのマスク部分名称により標識される。抗体 S P 3 4 s c F v ( L v H v ) - F c は、L v H v により同定される。

【図 4】図 4 A、4 B 及び 4 C は、本開示の種々の抗体及び活性化可能抗体を示す一連の図である。図 4 A は、s c F v - F c 抗体についての構成断片を示す。図 4 B は、本開示の s c F v ( L v H v ) - F c 及び s c F v ( H v L v ) - F c 抗体を示す。図 4 C は、本開示の s c F v ( L v H v ) - F c 又は s c F v ( H v L v ) - F c 抗体を含む活性化抗体を示す。 10

【図 5】図 5 A、5 B、5 C 及び 5 D は、本開示の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を示す一連の図である。図 5 A は、I g 抗体及び s c F v を含む本開示の多重特異的抗体を示す。図 5 B は、一次抗体部分がマスクされている、本開示の多重特異的抗体を示す。図 5 C は、二次 s c F v 部位がマスクされている、本開示の多重特異的活性化可能抗体を示す。図 5 D は、一次抗体及び二次 s c F v 部位がマスクされている、本開示の多重特異的活性化可能抗体を示す。

【図 6】図 6 A、6 B、6 C、6 D、6 E 及び 6 F は、本開示の多重特異的活性化可能抗体の種々の実施形態を示す一連の図である。

【図 7】図 7 A、7 B、7 C、7 D、7 E、7 F、7 G、7 H、7 I 及び 7 J は、本開示の多重特異的抗体の可能な順序の選択されたセットの一連の概略図である。 20

【図 8】図 8 A、8 B、8 C、8 D、8 E、8 F、8 G、8 H、8 I 及び 8 J は、本開示の多重特異的抗体の可能な順序の選択されたセットの一連の概略図である。特に、この図は、一次抗原結合部位がマスクされ（すなわち、活性化可能）、そして追加の抗原結合ドメインがマスクされている多重特異的活性化可能抗体を示す。

【図 9】図 9 A、9 B、9 C、9 D、9 E、9 F、9 G、9 H、9 I 及び 9 J は、すべての抗原結合ドメインがマスクされている多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図 10】図 10 A、10 B、10 C、10 D、10 E、10 F、10 G、10 H、10 I 及び 10 J は、二次抗原結合ドメインがマスクされ、そして追加の抗原結合ドメイン（単数又は複数）がマスクされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。 30

【図 11】図 11 A、11 B、11 C、11 D、11 E、11 F、11 G、11 H、11 I 及び 11 J は、すべてではないが、大部分の抗原結合ドメインがマスクされ、かつ、少なくとも 1 つの追加の抗原結合ドメインがマスクされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図 12】図 12 A、12 B、12 C 及び 12 D は、一次抗原結合ドメイン及び別の抗原結合ドメインがマスクされ、かつ、残る抗原結合ドメイン（単数又は複数）がマスクされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図 13】図 13 A 及び 13 B は、C D 3 陽性 J u r k a t 細胞に結合する S P 3 4 s c F v - F c を示す一連のグラフである。図 13 A は、C D 3 J u r k a t 細胞に結合する S P 3 4 s c F v の両者の配向の能力を示すグラフである。図 13 B は、S P 3 4 - 2 I g G の結合を示すグラフである。S P 3 4 の全ての形式は、同様の E C 50 値で結合する。 40

【図 14】図 14 A 及び 14 B は、J u r k a t T 細胞上の C D 3 に結合する、本開示のマスク部分を含む活性化可能抗 - C D 3 抗体の能力を低下させる、そのようなマスク部分の能力を示す一連のグラフである。

【図 15】図 15 A、15 B、15 C 及び 15 D は、C D 3 マスキングペプチドが、効果的な E G F R マスキングを保持しながら、S P 3 4 s c F v の 2 つのバージョンを利用する E G F R マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の C D 3 結合の E C 50 を 50

変えることを示す一連のグラフである。

【図16】図16A及び16Bは、CD3及びEGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性EC<sub>50</sub>が、マスキングされていない対照と比較して変えられていることを示す一連の図である。これは、SP34 scFvの2つのバージョン、すなわちCI023及びCI024におけるscFv対CI011及びCI010におけるscFvより明らかであった。

【図17】図17A及び17Bは、多重特異的活性化可能抗体において、EGFR結合EC<sub>50</sub>が両CD3マスクの存在又は不在により影響されず；同様に、CD3 EC<sub>50</sub>がEGFRマスクの存在又は不在により影響されないことを示す一連のグラフである。

【図18】図18A及び18Bは、細胞毒性EC<sub>50</sub>の最大の変化がEGFR及びCD3結合の両者をマスキングすることにより得られることを示す一連のグラフである。さらに、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性は、EGFR依存性である。

【図19】図19は、活性化EC<sub>50</sub>の最大の変化が、EGFR及びCD3結合の両者をマスキングすることにより得られることを示すグラフである。

【図20】図20A及び20Bは、CD3マスキングされた多重特異的抗体が、図20Aに示されるCD69+頻度分析及び図20Bに示されるCD69平均蛍光強度により証明されるように、無視できる標的非依存活性を示す。

【図21】図21A、21B、21C及び21Dは、uPA活性化が多重特異的活性化可能CI011(M-EGFR/M-hCD3)抗体の結合を回復させることを示す一連のグラフである。すべての多重特異的活性化可能抗体の細胞死滅化は、uPA活性化により回復される。

【図22】図22は、EC<sub>50</sub>細胞毒性を変える、異なった基質を含む、二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の能力を示すグラフである。

【図23】図23は、7日間で2度、0.1mg/kgで投与される二重特異的CI005、及び8日間、0.5mg/kg/日で投与されるCI059(BiTE)が、HT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を妨げたことを示すグラフである。

【図24】図24は、CI048抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の確立を制限し、そしてCI011がHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を阻害したことを示すグラフである。PBSとCI011との間の効果の差異は有意である(p<0.05)。

【図25】図25は、HT-29Luc2異種移植腫瘍の排除のためのCI048二重特異的抗体の用量応答性を示すグラフである。

【図26】図26は、0.3mg/kgでのCI048二重特異的抗体が異種移植腫瘍を排除し、そして0.1mg/kgでのCI040二重特異的活性化可能抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を制限したことを示すグラフである。

【図27】図27は、1.0mg/kgでのCI040二重特異的活性化可能抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍を排除し、そして0.3mg/kgでのCI048二重特異的抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を制限したことを示すグラフである。

【図28】図28は、1.0mg/kgでのCI011二重特異的活性化可能抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を有意に阻害した(p<0.05)ことを示すグラフである。

【図29】図29は、投与後48時間の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)濃度についてのCI048、CI011及びCI048の用量応答プロットを示すグラフである。

【図30】図30は、EGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中に組み込まれるマウスCD3マスクが、効果的なEGFRマスキングを保持しながら、マウスCD3への結合のEC<sub>50</sub>を変化させることを示す。

【図31】図31は、IL6R+Mo1p-8細胞の死滅化が、IL6R及びCD3結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0303】

10

20

30

40

50

本発明の開示は、CD3のイプシロン鎖(CD3 $\epsilon$ )を少なくとも結合する、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体を提供する。本明細書において使用される場合、活性化可能抗体は、MMのカップリングが、抗原-又はエピトープ-結合ドメインのその標的に結合する能力を低下させるように、抗体の抗原-又はエピトープ-結合ドメインに結合されるマスキング部分(MM)を含む抗体である。本明細書において使用される場合、多重特異的抗体は、複数の異なった抗原又はエピトープを認識する抗体であり、そして多重特異的活性化可能抗体は、MMのカップリングが抗原-又はエピトープ-結合ドメインのその標的に結合する能力を低下させるように、多重特異的抗体の少なくとも1つの抗原-又はエピトープ-結合ドメインに結合される少なくとも1つのマスキング部分(MM)を含む多重特異的抗体である。本明細書において提供される活性化可能抗体、及び/又は活性化可能多重特異的抗体は、血液循環において安定し、治療及び/又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康組織においては活性化されず、そして活性化される場合は、その対応する修飾されていない多重特異的抗体と少なくとも同等の標的への結合を示す。

10

#### 【0304】

本開示の、抗体、活性化された活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は活性化された多重特異的活性化可能抗体は、 $\leq \mu 1 M$ 、いくつかの実施態様によれば、 $\leq 100 nM$ 、 $\leq 10 nM$ 又は $\leq 1 nM$ の結合定数( $K_d$ )で、CD3 $\epsilon$ に結合する。

#### 【0305】

本開示の抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、T細胞上のCD3 $\epsilon$ の結合を介してT細胞を活性化するよう作用する。すなわち、そのような抗体は、CD3 $\epsilon$ 介在T細胞活性化をアゴナイズし(agonize)、刺激し、活性化し、及び/又は増強する。CD3 $\epsilon$ の生物学的活性は、例えばCD3と、T細胞受容体(TCR)の抗原結合サブユニットとの間の相互作用を通してのT細胞活性化及び他のシグナル伝達を包含する。例えば、抗-CD3抗体、活性化された活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は活性化された多重特異的活性化可能抗体は、CD3 $\epsilon$ 介在T細胞活性化をアゴナイズし、刺激し、活性化し、又は他方では、増強することにより、T細胞上のCD3 $\epsilon$ の結合を介して完全に又は部分的に、T細胞を活性化する。

20

#### 【0306】

多重特異的抗体の非制限的例は、二重特異的抗体、三重特異的抗体、四重特異的抗体、及び他の多重特異的抗体を包含する。本明細書に提供される多重特異的抗体は、また、多価であり；本明細書において使用される場合、多価とは、結合部位が同じ又は異なった抗原又はエピトープを認識するかどうかにかかわらず、抗体上の結合部位の総数を意味する。多重特異的活性化可能抗体の非制限的例は、二重特異的活性化可能抗体、三重特異的活性化可能抗体、四重特異的活性化可能抗体、及び他の多重特異的活性化可能抗体を包含する。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体はまた、多価である。

30

#### 【0307】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメント及び/又は多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、T細胞及び/又は他の免疫エフェクター細胞と結合するよう設計される。T細胞と結合する多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントはまた、T細胞結合多重特異的抗体又はそのフラグメント及び/又はT細胞結合多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントとして、本明細書において言及される。免疫得エフェクター細胞と結合する多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体又はそのフラグメント及び/又は免疫エフェクター細胞結合多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントとして本明細書において言及される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメント及び/又は多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、複数の標的及び/又は複数のエピトープに結合するか、又は他方では、それと相互作用するよう設計され、また、多抗原標的化抗体又はそのフラグメント及び/又は多抗原標的化活性化可能抗体又はそのフラグメントとして、本明細書において言及される。

40

50

## 【0308】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントは、IgGドメイン及びscFvドメインを含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントは、IgG可変ドメイン及びcsFvドメインを含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの1つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、T-細胞表面抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの1つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは別の標的抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの1つの抗体ドメインは標的抗原の別のエピトープに対する特異性を有する。

10

## 【0309】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、非切断可能リンカーを介して抗体又はその抗原結合フラグメント(AB)にカップリングされるマスキング部分(MM)を含むよう構築される。例えば、いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント及びT-細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含むT-細胞結合多重特異的活性化可能抗体であり、ここでT-細胞結合抗体又はその抗原結合フラグメントは、第1のT-細胞結合標的に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を含み、ここで、MMのカップリングがAB1の第1標的に結合する能力を低めるように、AB1は非切断可能リンカーを介してマスキング部分(MM1)に結合されるものであり、並びに、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第2標的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで、MMのカップリングがAB2の第2標的に結合する能力を低下させるように、AB2は、マスキング部分(MM2)に切断可能リンカーを介して結合されている。

20

## 【0310】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントと、T-細胞結合抗体又はその抗原結合部分とを含むT-細胞結合多重特異的活性化可能抗体であり、ここでT-細胞結合抗体又はその抗原結合フラグメントは、第1のT-細胞結合標的に結合する第1抗体又はその抗原結合フラグメント(AB1)を含み、ここで、MMのカップリングがAB1の第1標的に結合する能力を低めるように、AB1は非切断可能リンカーを介してマスキング部分(MM1)に結合されるものであり、及び、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、マスクされていない。

30

## 定義

## 【0311】

特に定義されない限り、本開示に関連して使用される科学技術用語は、当業者により通常、理解される意味を有するであろう。用語「1つの(a)」実体又は、「1つの(an)」実体とは、1又はそれ以上の実体を言及する。例えば、1つの化合物は、1又はそれ以上の化合物を言及する。従って、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「1又はそれ以上の(one or more)」及び「少なくとも1つの(at least one)」とは、互換的に使用され得る。さらに、文脈により必要とされない限り、単数形の用語は、複数形も含み、そして複数形の用語は単数形も含むであろう。一般的に、本明細書に記載される細胞及び組織培養、分子生物学、及びタンパク質及びオリゴ-又はポリヌクレオチド化学及びハイブリダイゼーションに関連して及びそれらの技法に関連して使用される命名法は、当該技術分野において良く知られており、そして通常使用されるものである。組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織培養及び形質転換(例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション)に関しては、標準技法が使用される。酵素反応及び精製技法は、製造業者の仕様に従って、又は当該技術分野において通常に達成されるようにして、又は本明細書に記載されるようにして、実施される。前述の技法及び手順は、一般的に、当該技術分野において良く知られている従来の技法に従って、及び本明細書を通して引用され、そして議論される種々の一般的な及びより具体的な参考文献に記載されるようにして実施される。例えば、Sambrook et al. Molec

40

50

ular Cloning A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))を参照のこと。本明細書に記載される、分析化学、合成有機化学、及び医薬品及び製薬化学に関連して使用される命名法、及びそれらの実験手順及び技法は、良く知られており、そして一般的に当該技術分野において使用される。化学合成、化学分析、医薬製剤、製剤化及びデリバリー、及び患者の治療についての標準技法が用いられる。

【0312】

本開示に従って使用される場合、次の用語は、特に指示されない限り、次の意味を有することが理解されるであろう。

10

【0313】

本明細書において使用される場合、用語「抗体 (antibody)」とは、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン (Ig) 分子の免疫学的活性部分、すなわち抗原を特異的に結合する (抗原と免疫反応する) 抗原結合部位を含む分子を意味する。「特異的に結合する (specifically bind)」又は「~と免疫反応する (immunoreacts with)」、又は「免疫特異的に結合する (immunospecifically bind)」とは、抗体が所望の抗原の1又は2以上の抗原決定基と反応し、そして他のポリペプチドとは反応しないか、又はより低い親和性 ( $K_d > 10^{-6}$ ) で結合することを意味する。抗体とは、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、完全なヒト、ドメイン抗体、一本鎖、Fab及びF(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv及びFab発現ライブラリーを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

20

【0314】

基本的抗体構造単位は、テトラマーを含むことが知られている。各テトラマーは、2つの同一対のポリペプチド鎖から構成され、各対は1つの「軽鎖」(約25kDa)及び1つの「重鎖」(約50~70kDa)を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担当する約100~110又はそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシル末端部分は、エフェクター機能を主に担当する不変領域を定義する。一般的に、ヒトから得られる抗体分子は、クラスIgG、IgM、IgA、IgE及びIgDのいずれかに関し、それらは分子に存在する重鎖の性質により互いに異なる。特定のクラスは、サブクラス、例えばIgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>及び他のものを有する。さらに、ヒトにおいては、軽鎖は、鎖又は鎖であり得る。

30

【0315】

用語「モノクローナル抗体 (monoclonal antibody)」(mAb)又は「モノクローナル抗体組成物 (monoclonal antibody composition)」とは、本明細書において使用される場合、ユニーク軽鎖遺伝子生成物及びユニーク重鎖遺伝子生成物から成る抗体分子の1つの分子種のみを含む抗体分子の集団をいう。特に、モノクローナル抗体の相補性決定領域 (CDR) は、前記集団の分子全てにおいて同一である。MAbは、それに対するユニーク結合親和性により特徴づけられる抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる抗原結合部位を含む。

40

【0316】

用語「抗原 - 結合部位 (antigen-binding site)」又は「結合部分 (binding portion)」とは、抗原結合に関与する免疫グロブリン分子の一部をいう。抗原結合部位は、重 (H) 鎖及び軽 (L) 鎖のN - 末端可変 (V) 領域のアミノ酸残基により形成される。「超可変領域 (hypervariable regions)」として言及される、H及び軽鎖のV領域内の3つの高度に分岐したストレッチが、「フレームワーク領域 (framework regions)」又はFRとして知られている、より保存されたフランキングストレッチ間に介在する。従って、用語「FR」とは、免疫グロブリンにおける超可変領域間に天然において見出され、そしてその領域に隣接して存在するアミノ酸配列をいう。抗体分子においては、軽鎖の3つの超可変領域及び重鎖の3つの超可変領域が、抗原 - 結合表面を形成するために、立体空間でお互いに

50

対して配置される。抗原結合表面は、結合される抗原の立体表面に相補的であり、そして重鎖及び軽鎖の個々の3つの超可変領域は、「相補性 - 決定領域 (Complementarity - determining regions)」又は「CDR」と呼ばれる。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)) 又は Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196 : 901 - 917 (1987), Chothia et al. Nature 342 : 878 - 883 (1989) の定義に従う。

【0317】

10

本明細書において使用される場合、用語「エピトープ (epitope)」は、免疫グロブリン、scFv 又は T - 細胞受容体に対して特異的結合できる任意のタンパク質決定因子を包含する。用語「エピトープ」は、免疫グロブリン又は T - 細胞受容体に対して特異的結合できる任意のタンパク質決定因子を包含する。エピトープ決定因子は通常、分子、例えばアミノ酸又は糖側鎖の化学的活性表面基から成り、そして通常、特異的立体構造特性、及び特異的電荷特性を有する。例えば、抗体は、ポリペプチドの N - 末端又は C - 末端ペプチドに対して高められる。抗体は、解離定数が  $\leq 1 \mu\text{M}$  である場合、例えば、いくつかの実施形態によれば、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、及びいくつかの実施形態によれば、 $\leq 10 \text{ nM}$  である場合、抗原を特異的に結合すると言われる。

【0318】

20

本明細書において使用される場合、用語「特異的結合 (specific binding)」、「免疫学的結合 (immunological binding)」及び「免疫学的結合性質 (immunological binding properties)」とは、免疫グロブリン分子と、免疫グロブリンが特異的である抗原との間で生じるタイプの非共有相互作用をいう。免疫学的結合相互作用の強度又は親和性は、相互作用の解離定数 ( $K_d$ ) で表され得、ここでより小さな  $K_d$  がより高い親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合性質は、当該技術分野において良く知られている方法を用いて定量化され得る。1つのそのような方法は、抗原結合部位 / 抗原複合体形成及び解離の速度の測定を必要とし、ここでそれらの速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性及び両方向にその速度に等しく影響を及ぼす幾何学的パラメーターに依存する。従って、「オン速度定数 (on rate constant)」( $K_{on}$ ) 及び「オフ速度定数 (off rate constant)」( $K_{off}$ ) の両者は、濃度、及び会合及び解離の実際の速度の計算により決定され得る。(Nature 361 : 186 - 87 (1993) を参照のこと)。  $K_{off} / K_{on}$  の比率は、親和性に関係しないすべてのパラメーターの取り消しを可能にし、そして解離定数  $K_d$  に等しい。(一般的に、Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59 : 439 - 473 を参照のこと)。本開示の抗体は、当業者に知られているアッセイ、例えば放射性リガンド結合アッセイ又は類似するアッセイにより測定される場合、平衡結合定数 ( $K_d$ ) が、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、例えば、いくつかの実施形態によれば、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、いくつかの実施形態によれば、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、及びいくつかの実施形態によれば、 $\leq 100 \text{ pM}$  ~ 約  $1 \text{ pM}$  である場合、EGFR に対して特異的に結合すると言われる。

30

40

【0319】

用語「単離されたポリヌクレオチド (isolated polynucleotide)」とは、本明細書において使用される場合、ゲノム、cDNA 又は合成起源、又はそれらのいくつかの組合せのポリヌクレオチドを意味するものであり、その起源により、「単離されたポリヌクレオチド」とは、(1) 「単離されたポリヌクレオチド」が天然で見出される、ポリヌクレオチドのすべて又は一部に関連せず、(2) それが天然において連結されないポリヌクレオチドに操作可能に連結されるか、又は(3) 巨大な配列の一部として、天然において存在しないものである。本開示のポリヌクレオチドは、本明細書に示される重鎖免疫グロブリン分子をコードする核酸分子、及び本明細書に示される軽鎖免

50

疫グロブリン分子をコードする核酸分子を含む。

【0320】

本明細書において言及される用語「単離されたタンパク質 (isolated protein)」とは、cDNA、組換えRNA、又は合成起源又はそれらのいくつかの組合せのタンパク質を意味するものであり、その起源又は誘導源により、「単離されたタンパク質」とは、(1)天然において見出されるタンパク質とは関連せず、(2)同じ源からの他のタンパク質、例えばマウスタンパク質を有さず、(3)異なった種からの細胞により発現されるか、又は(4)天然において存在しないものである。

【0321】

用語「ポリペプチド (polypeptide)」とは、天然タンパク質フラグメント又はポリペプチドの配列の類似体を言及するための遺伝子用語として、本明細書において使用される。従って、天然タンパク質フラグメント及び類似体は、ポリペプチド属の種である。本開示のポリペプチドは、本明細書に示される重鎖免疫グロブリン分子、及び本明細書に示される軽鎖免疫グロブリン分子、並びに、軽鎖免疫グロブリン分子、例えばカッパ軽鎖免疫グロブリンと共に、重鎖免疫グロブリン分子を含む組合せにより形成される抗体分子を含み、そして逆もまた同様に、及びそれらのフラグメント及び類似体も含む。

10

【0322】

本明細書において使用される、用語「天然に存在する (naturally-occurring)」とは、目的に適用される場合、目的が天然において見出され得る事実を意味する。例えば、天然源から単離され得る生物(ウイルスを含む)に存在し、かつ実験室又はその他においてヒトにより意図的に修飾されていないポリペプチド又はポリヌクレオチド配列は、天然に存在するものである。

20

【0323】

用語「操作可能的に連結される (operably linked)」とは、本明細書において使用される場合、そのように記載される成分の位置が、それらの意図される様式で機能することを可能にする関係にあることを意味する。コード配列に「操作可能的に連結される」制御配列は、そのコード配列の発現が制御配列と適合できる条件下で達成されるような手段で連結される。

【0324】

用語「制御配列 (control sequence)」とは、本明細書において使用される場合、連結されるコード配列の発現及びプロセッシングに影響を及ぼすのに必要であるポリヌクレオチド配列を意味する。そのような制御配列の性質は、原核生物における宿主生物に依存して異なり、そのような制御配列は一般的に、真核生物における、プロモーター、リボソーム結合部位及び転写終結配列を含み、一般的に、そのような制御配列はプロモーター及び転写終結配列を含む。用語「制御配列」は、その存在が発現及びプロセッシングのために必須であるすべての成分を、少なくとも含むよう意図され、そしてまた、その存在が好都合である追加の成分、例えばリーダー配列及び融合パートナー配列を含むことができる。用語「ポリヌクレオチド (polynucleotide)」とは、本明細書において使用される場合、少なくとも10個の長さの塩基のヌクレオチド、リボヌクレオチド又はデオキシヌクレオチド、又は何れかのタイプのヌクレオチドの修飾形を意味する。この用語は、単鎖及び二本鎖形のDNAを包含する。

30

40

【0325】

本明細書において言及される用語、ポリヌクレオチドとは、天然に存在する、及び、天然に存在しないオリゴヌクレオチド結合により、一緒に連結される、天然に存在する及び修飾されたヌクレオチドを包含する。オリゴヌクレオチドは、200個又はそれよりも少ない長さの塩基を一般的に含むポリヌクレオチドサブセットである。いくつかの実施形態によれば、オリゴヌクレオチドは、10~60個の長さの塩基、例えば、いくつかの実施形態によれば、12、13、14、15、16、17、18、19又は20~40個の長さの塩基である。オリゴヌクレオチドは通常、例えばプローブについては一本鎖であるが、例えば遺伝子変異体の構成への使用に関しては、オリゴヌクレオチドは二本鎖であり得

50

る。本開示のオリゴヌクレオチドは、センス又はアンチセンスの何れかのオリゴヌクレオチドである。

【0326】

本明細書において言及される用語「天然に存在するヌクレオチド (naturally occurring nucleotides)」は、デオキシリボヌクレオチド及びリボヌクレオチドを包含する。本明細書において言及される用語「修飾されたヌクレオチド (modified nucleotides)」は、修飾されたか又は置換された糖基等を有するヌクレオチドを含む。本明細書において言及される用語「オリゴヌクレオチド結合 (oligonucleotide linkages)」は、オリゴヌクレオチド結合、例えばホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホラニラデート、ホスホロンミデート及び同様のものを包含する。例えば、LaPlanche et al. Nucl. Acids Res. 14: 9081 (1986); Stec et al. J. Am. Chem. Soc. 106: 6077 (1984), Stein et al. Nucl. Acids Res. 16: 3209 (1988), Zon et al. Anti Cancer Drug Design 6: 539 (1991); Zon et al. Oligonucleotides and Analogues A Practical Approach, pp. 87 - 108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec et al. 米国特許第5, 151, 510号; Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90: 543 (1990)を参照のこと。オリゴヌクレオチドは、所望には、検出のための標識を含むことができる。

【0327】

本明細書において使用される場合、20種の従来のアミノ酸及びそれらの略語は、慣用的用法に従う。Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland 7 Mass. (1991))を参照のこと。20種の従来のアミノ酸、非天然アミノ酸、例えば置換されたアミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸及び他の非従来型アミノ酸の立体異性体 (例えば、D-アミノ酸) もまた、本開示のポリペプチドのための適切な成分であり得る。非従来型アミノ酸の例は、次のものを包含する: 4-ヒドロキシプロリン、カルボキシグルタミン酸、N、N、N-トリメチルリジン、N-アセチルリジン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリジン、N-メチルアルギニン及び他の類似するアミノ酸、及びイミノ酸 (例えば、4-ヒドロキシプロリン)。本明細書において使用されるポリペプチド表記においては標準の使用法及び慣習によれば、左方向はアミノ末端方向であり、そして右方向はカルボキシ末端方向である。

【0328】

同様に、特にことわらない限り、一本鎖ポリヌクレオチド配列の左側端は、5'末端であり、そして二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側方向は、5'方向として言及される。新生RNA転写体の5'から3'への付加の方向は、RNAと同じ配列を有するDNA鎖との転写方向配列と称され、そしてRNA転写体の5'から5'末端への方向は、「上流配列 (upstream sequences)」、すなわちRNAと同じ配列を有するDNA鎖上の配列領域と称され、そしてRNA転写体の3'から3'末端への方向は、「下流配列 (downstream sequences)」と称される。

【0329】

ポリペプチドに適用される場合、用語「実質的な同一性 (substantial identity)」とは、2種のペプチド配列が、デフォルトギャップウェイト (default gap weights) を用いてプログラムGAP又はBESTFITにより最適に整列される場合、少なくとも80%の配列同一性、例えば、いくつかの実施形態

によれば、少なくとも90%の配列同一性、いくつかの実施形態によれば、少なくとも95%の配列同一性、及びいくつかの実施形態によれば、少なくとも99%の配列同一性を共有することを意味する。

【0330】

いくつかの実施形態によれば、同一でない残基位置は、保存アミノ酸置換により異なる。

【0331】

本明細書において論じられる場合、抗体又は免疫グロブリン分子のアミノ酸配列における小さな変動が、本開示により包含されるよう意図され、但しアミノ酸配列における変動が少なくとも75%、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも80%、90%、95%、及びいくつかの実施形態によれば、99%、維持されるべきである。特に、保存アミノ酸置換が意図される。保存置換は、それらの側鎖に関連するアミノ酸ファミリー内で生じるものである。遺伝子的にコードされるアミノ酸は一般的に、次のファミリーに分けられる：(1)酸性アミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；(2)塩基性アミノ酸は、リシン、アルギニンヒスチジンであり；(3)非極性アミノ酸は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファンであり；そして(4)非荷電極性アミノ酸は、グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシンである。親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、リシン、セリン及びトレオニンを包含する。疎水性アミノ酸は、アラニン、システイン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン及びバリンを包含する。アミノ酸の他のファミリーは、次のものを包含する：(i)脂肪族-ヒドロキシファミリーである、セリン及びトレオニン；(ii)アミド含有ファミリーである、アスパラギン及びグルタミン；(iii)脂肪族ファミリーである、アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン；及び(iv)芳香族ファミリーである、フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン、例えば、イソロイシン又はバリンによるロイシンの単離された置換、グルタミン酸によるアスパラギン酸、セリンによるトレオニン、又は構造的に関連するアミノ酸によるアミノ酸の類似する置換が、特に、その置換が骨格部位内にアミノ酸を含まない場合、その得られる分子の結合又は性質に対して主要な影響を与えないであろうことを予測するのは合理的である。アミノ酸変化が機能的ペプチドをもたらすかどうかは、ポリペプチド誘導体の比活性をアッセイすることにより、容易に決定され得る。アッセイは、本明細書において詳細に記載されている。抗体又は免疫グロブリン分子のフラグメント又は類似体は、当業者により容易に調製され得る。いくつかの実施形態によれば、フラグメント又は類似体のアミノ-及びカルボキシ-末端は、機能的ドメインの境界近くに存在する。構造及び機能ドメインは、公的又は独自の配列データベースに、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列を比較することにより、同定され得る。コンピューター化された比較方法が、既知構造及び/又は機能の他のタンパク質に存在する配列モチーフ又は予測されるタンパク質立体構造ドメインを同定するために使用され得る。既知の三次元構造に折りたたむタンパク質を同定する方法は知られている(Bowie et al. Science 253:164(1991))。従って、前述の例は、当業者が本開示に従って構造的及び機能的ドメインを定義するために使用され得る配列モチーフ及び構造コンホメーションを認識できることを示す。

【0332】

いくつかの実施形態によれば、アミノ酸置換は、(1)タンパク質分解に対する感受性を低減させ、(2)酸化に対する感受性を低減させ、(3)タンパク質複合体を形成するために結合親和性を変更し、(4)結合親和性を変更し、そして(5)そのような類似体の他の物理化学的又は機能的性質を付与するか、又は修飾するそれらの置換である。類似体は、天然に存在するペプチド配列以外の配列の種々の変異を含むことができる。例えば、単一又は複数のアミノ酸置換(例えば、保存アミノ酸置換)が、天然に存在する配列において(分子間接触を形成するドメイン外のポリペプチドの部分において)、行われ得る

。保存アミノ酸置換は、親配列の構造特性を実質的に変えるべきではない（例えば、アミノ酸置換は、親配列に存在するヘリックスを破壊するか又は親配列を特徴づける他のタイプの二次構造を分裂する傾向があるべきではない）。当技術分野で認識されるポリペプチドの二次及び三次構造の例は、タンパク質、構造及び分子の原則（Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)）；タンパク質構造の紹介（C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N. Y. (1991)）；及び Thornton et al. Nature 354: 105 (1991) に記載されている。

#### 【0333】

用語「ポリペプチドフラグメント（polypeptide fragment）」とは、本明細書において使用される場合、アミノ末端及び／又はカルボキシ末端欠失及び／又は1又は2以上の内部欠失を有するが、しかし残るアミノ酸配列が、例えば完全な長さのcDNA配列から推定される天然に存在する配列におけるその対応する位置と同一である、ポリペプチドを意味する。フラグメントは典型的には、少なくとも5、6、8又は10個の長さのアミノ酸、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも14個の長さのアミノ酸、いくつかの実施形態によれば、少なくとも20個の長さのアミノ酸、通常、少なくとも50個の長さのアミノ酸、及びいくつかの実施形態によれば、70個の長さのアミノ酸である。用語「類似体（analog）」とは、本明細書において使用される場合、推定されるアミノ酸配列の一部に対して実質的な同一性を有し、そして適切な結合条件下でEGFRに対する特異的結合を有する、少なくとも25個のアミノ酸のセグメントから構成されるポリペプチドを意味する。典型的には、ポリペプチド類似体は、天然に存在する配列に対して保存アミノ酸置換（又は付加又は欠失）を含む。類似体は、典型的には、少なくとも20個の長さのアミノ酸、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも50個又はそれ以上の長さのアミノ酸であり、そしてしばしば、完全な長さの天然に存在するポリペプチドと同じ長さであり得る。

#### 【0334】

用語「剤（agent）」は、化合物、化合物の混合物、生体高分子、又は生体材料から製造される抽出物を示すために、本明細書において使用される。

#### 【0335】

本明細書において使用される場合、用語「標識（label）」又は「標識された（labeled）」とは、例えば放射性標識されたアミノ酸の組込み、又はマーキングされたアビジン（例えば、光学的又は比色法により検出され得る蛍光マーカ－又は酵素活性を含むストレプトアビジン）により検出され得るビオチニル部分のポリペプチドへの結合による、検出可能マーカ－の組込みを意味する。ポリペプチド及び糖タンパク質を標識する種々の方法が当該技術分野において知られており、そして使用され得る。ポリペプチドのための標識の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：放射性同位体又は放射性核種（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ ）、蛍光標識（例えば、フルオロフォア、ローダミン、ランタニド蛍光体）、酵素標識（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光、ビオチニル基、二次レポーターにより認識される所定のポリペプチドエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープ標識）。いくつかの実施形態によれば、標識は、潜在的な立体障害を低減させるために、種々の長さのスペーサーアームにより結合される。用語「薬剤又は薬物（pharmaceutical agent or drug）」とは、本明細書において使用される場合、患者に正しく投与される場合、所望の治療効果を誘発できる化合物又は組成物を意味する。

#### 【0336】

本明細書において使用される場合、「実質的に純粋な（substantially pure）」とは、目的種が存在する主要種であり（すなわち、モル基準で、組成物中の

10

20

30

40

50

いずれか他の個々の種よりも豊富である)、そして実質的に精製された画分が組成物であり、ここで、目的種が存在するすべての高分子種の少なくとも約50%(モル基準で)を占めることを意味する。

【0337】

一般的に、実質的に純粋な組成物は、組成物の存在するすべての高分子種の約80%以上、いくつかの実施形態によれば、約85%、90%及び99%以上を占めるであろう。いくつかの実施形態によれば、目的種は、本質的に均質に精製され(組成物中の汚染種は、従来の検出法によっては検出され得ない)、ここで組成物は単一の高分子種から本質的に成る。

【0338】

用語「患者(patient)」とは、ヒト及び獣医学的対象を含む。

【0339】

本明細書における他の化学用語は、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))により例示されるように、当該技術分野における従来の用法に従って使用される。

多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体

【0340】

本開示の典型的な多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、例えば、本明細書に提供される実施例に示されるもの、及びそれらの変異体を包含する。

【0341】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的抗体におけるABの少なくとも1つは、CD3 に対して特異的であり、かつ、少なくとも1つの他のABは、表1に列挙される任意の標的のための結合パートナーである。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : 典型的な標的

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LAG-3	STEAP1
$\alpha$ -4インテグリン	CD56	DLK1	ヒアルロニ ダーゼ	LIF-R	STEAP2
$\alpha$ -Vインテグリン	CD64	DLL4	ICOS	ルイス X	TAG-72
$\alpha$ 4 $\beta$ 1インテグリン	CD70	DPP-4	IFN $\alpha$	LIGHT	TAPA1
$\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリン	CD71	DSG1	IFN $\beta$	LRP4	TGF $\beta$
AGR2	CD74	EGFR	IFN $\gamma$	LRRC26	TIGIT
抗-ルイス-Y		EGFRviii	IgE	MCSP	TIM-3
アペリンJ受容体	CD80	エンドセリンB 受容体 (ETBR)	IgE受容体 (FceRI)	メソテリン	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MRP4	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	MUC1	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	ムチン-16 (MUC16, CA-125)	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	Na/K ATPアーゼ	TLR8
C5補体	CD125	ERBB3	IL2	好中球エラスターゼ	TLR9
G-242	CD132 (IL-2RG)	F protein of RSV	IL11	NGF	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	ニカストリン	TNF $\alpha$
CA19-9 (ルイス a)	CD137	FGF-2	IL12p40	ノッチ受容体	TNFR
炭酸脱水酵素9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12R $\beta$	ノッチ 1	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	ノッチ 2	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	ノッチ 3	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	ノッチ 4	トランスフェリン
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	NOV	トランスフェリン受容体
CD11a	CEACAM5 (CEA)	葉酸受容体	IL18	OSM-R	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	OX-40	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PAR2	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-AA	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGF-BB	VCAM-1
CD25	コラーゲン	GITR	IL29	PDGFR $\alpha$	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PDGFR $\beta$	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L1	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	PD-L2	VEGF-D

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受容体	IL4R	ホスファチジル ーセリン	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	P1GF	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	インスリン 受容体	PSGA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GNMB	Jagged リガ ンド	PSMA	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAAG12	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	RAGE	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF		SLC44A4	WISP-3
CD51	CYR61	hGH		スフィンゴシン 1リン酸	

10

## 【0342】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的抗体のA Bの少なくとも1つは、本明細書において提供される実施例に示される配列に由来する。

20

## 【0343】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的抗体のA Bの少なくとも1つは、表2に列挙される抗体に由来する。

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : A Bのための典型的な源

抗体の商品名(抗体名)	標的
Avastin (商標) (ベバシズマブ)	VEGF
Lucentis (商標) (ラニビズマブ)	VEGF
Erbix (商標) (セツキシマブ)	EGFR
Vectibix (商標) (パニツムマブ)	EGFR
Remicade (商標) (インフリキシマブ)	TNF $\alpha$
Humira (商標) (アダリムマブ)	TNF $\alpha$
Tysabri (商標) (ナタリズマブ)	インテグリン $\alpha 4$
Simulect (商標) (バシリキシマブ)	IL2R
Soliris (商標) (エクリズマブ)	補体 C5
Raptiva (商標) (エファリズマブ)	CD11a
Bexxar (商標) (トシツモマブ)	CD20
Zevalin (商標) (イブリツモマブチウキセタン)	CD20
Rituxan (商標) (リツキシマブ)	CD20
オクレリズマブ	CD20
Arzerra (商標) (オファツムマブ)	CD20
オビヌツズマブ (Obinutuzumab)	CD20
Zenapax (商標) (ダクリズマブ)	CD25
Adcentris (商標) (ブレンツキシマブベドチン)	CD30
Myelotarg (商標) (ゲムツズマブ)	CD33
Mylotarg (商標) (ゲムツズマブオゾガミシン)	CD33
Campath (商標) (アレムツズマブ)	CD52
ReoPro (商標) (アブシキシマブ)	糖タンパク質受容体IIb/IIIa
Xolair (商標) (オマリズマブ)	IgE
Herceptin (商標) (トラスツズマブ)	Her2
Kadcyla (商標) (トラスツズマブエムタシン)	Her2
Synagis (商標) (パリビズマブ)	RSVのFタンパク質
Yervoy (商標) (イピリムマブ)	CTLA-4
(トレメリムマブ)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(ペルツズマブ)	Her2-neu
(エルタマキソマブ)	CD3/Her2-neu
Orencia (商標) (アバタセプト)	CTLA-4
(タネズマブ)	NGF
(バビツキシマブ)	ホスファチジルセリン
(ザルツムマブ)	EGFR
(マパツムマブ)	EGFR
(マツズマブ)	EGFR
(ニモツズマブ)	EGFR

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(エドレコロマブ)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel (商標) (エタネルセプト)	TNF-R
Amevive (商標) (アレファセプト)	1-92-LFA-3
Antril (商標), Kineret (商標) (アナキンラ)	IL-1Ra
GC1008	TGF $\beta$
	ノッチ、例えば ノッチ 1
	Jagged 1又はJagged 2
(アデカツムマブ)	EpCAM
(フィギツムマブ)	IGF1R
(トシリズマブ)	IL-6受容体
Stelara (商標) (アステキヌマブ)	IL-12/IL-23
Prolia (商標) (デノスマブ)	RANKL
Keytruda (ペンブロリズマブ)	PD-1
Opdivo (ニボルムマブ)	PD-1
アテゾリズマブ (MPDL3280A)	PD-L1

10

20

## 【0344】

本開示のCD3 に結合する典型的な抗体、活性化可能抗体及びその抗原結合フラグメントは、実施例、例えば実施例2及び4に記載されるCD3 結合配列を含む。典型的な多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体は、実施例、例えば実施例4に記載される多重特異的活性化可能抗体を含む。

30

## 【0345】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択された重鎖配列を含む。

## 【0346】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択された軽鎖配列を含む。

40

## 【0347】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択された重鎖配列；及び配列番号448、450、458、468、474、482、484、508、5

50

16及び520から成る群から選択された軽鎖配列を含む。

【0348】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である重鎖配列を含む。

【0349】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である軽鎖配列を含む。

【0350】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532534、536、538、540、542、544及び546から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である重鎖配列；及び配列番号448、450、458、468、474、482、484、508、516及び520から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である軽鎖配列を含む。

【0351】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号506のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号506のアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0352】

本開示のCD3 に結合する典型的なABは、下記に示されるCD3 結合配列を含む：

CD3HvLv

EVQLVESGGGLVQP GGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWRQA  
PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT  
AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGGTTL  
VTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGQT VVTQE PSLTVSPGGTVTL  
TCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT  
PARFSGSLLGGKAAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVF  
GGGTTKLTVL (配列番号587)

CD3LvHv

QTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ  
KPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAAALTL SGV  
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGGSG  
GGGSEVQLVESGGGLVQP GGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWR  
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD  
SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAWGG  
TTLVTVSS (配列番号588)

【0353】

10

20

30

40

50



【表 3 - 1】

グループ A	
VH	QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVP AHFRGSGSGTSYSLTISGM EAEDAATYYCQQWSSNPFT (配列番号589)
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQG (配列番号590)
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDRFTISTDKSKS TAF LQMDSLRPEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGPVTVSS (配列番号591)
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVAYINPSRGYTNYNQKFKDRFTISRDN SKN TLFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGPVTVSS (配列番号592)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSK LASGVP SRFSGSGSGTDYFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFT (配列番号593)
VL	QIVMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSK LASGVP SRFSGSGSGTDYFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITR (配列番号594)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKLLIYDTSK LASGVP SRFSGSGSGTDYFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITR (配列番号595)
グループ B	
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号596)
VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRD NAKN LLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS (配列番号597)
VL	QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTIS SM EAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEINR (配列番号598)
VL	QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVP AHFRGSGSGTSYSLTIS GM EAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINR (配列番号599)
VL	DIQMTQSPSSLPASLGRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVP SRFSGSGSGRDSSTISS LESEDIGSYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKR (配列番号600)
グループ C	
VH	MGWSWIFLFLLSGTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFISYTMHWVRQAPQGGLWIMGYINPSRGY T HYNQKFKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGT LTVTVSS (配列番号601)
VL	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSK LASGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGKVEIK (配列番号602)
グループ D	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMHWVRQAPGKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVDK SKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGDSDFWVWGQGT LTVTVSS (配列番号603)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLT ISS LQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK (配列番号604)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

HC	MGWSC I I L F L V A T A T G V H S E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S T S T A Y M Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V T S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K C C V E C P P C A P P V A G P S V F L F P P K P D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V Q F N W Y V D G M E V H N A K T P R E E Q F N S T F R V V S V L T V V H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P A P I E K T I S K T K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P M L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号605)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S Y A D S V K G R F T I S V D K S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号606)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号607)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T L A V D K S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号608)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S T S T A Y M Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号609)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S T S T A Y M Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P (配列番号610)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S K N T L Y M E L R S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号611)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S K N T L Y L Q M N S L T S E D S G I Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号612)
HC	E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A T S G Y T F T E Y T M H W M R Q A P G K G L E W V A G I N P K N G G T S H N Q R F M D R F T I S V D K S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R W R G L N Y G F D V R Y F D V W G A G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T (配列番号613)

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

HC	EVQLQQSGPELVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSNQRFMDFRTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (配列番号614)
HC	EVQLVESGGGLVQPGASLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSNQRFMDFRTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (配列番号615)
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKISCKTSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSNQRFMDFRTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (配列番号616)
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMKQSHGKLEWVAGINPKNGGTSNQRFMDFRTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (配列番号617)
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWIGGFNPKNGGTSNQRFMDFRTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (配列番号618)
LC	MGWSCIIILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDINNYLNWYQQKPKKAPKLLIYYTSTLHSG VPSRFSGSGSDYTLTISLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (配列番号619)
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDINNYLNWYQQKPKKAPKLLIYYTSTLESGVPSRFSGSGSDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号620)
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDINNYLNWYQQKPKKAPKLLIYYTSTLHSGVPSRFSGSGSDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号621)
グループ E	
HC	MERHWIFLLLLSVTAGVHSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHVKRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTDKSSSTAYMQLSSTLSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLLTVSSAKTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIICNVVHAPASS TKVDKKEIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMIISLSPITCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVE VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMGKFKCKVNNKDLPAIERTISKPKGVRAPQVYVLPPEEEMT KKQVTLTCMVTFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGK (配列番号622)
LC	MDFQVQIFSFLLISASVIRSRGQIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLA SGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINRADTAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSLSTLTLKDEYERHNSYTCETHKSTSPIVK SFNRNEC (配列番号623)

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

グループ F	
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFPMWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGRITYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGLTVTVSS (配列番号624)
VL	DFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTLSSGNIENNYVHWYQQRPRAPTTFIFDDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSASLTIISGLQTEDEADYCHSYVSSFNVFVGGGKLTVLGQPKAAPSVTLPFPPSSEELQ (配列番号625)
グループ G	
HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFPMWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGRITYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号626)
VL	QAVVTQANSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFVGGGKLTVLRL (配列番号627)
LC	QAVVTQANSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFVGGGKLTVLRLQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号628)
グループ H	
VH	EVKLVEGSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNLSRAEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号629)
VH	EVKLVEGSGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNLSRAEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号630)
VH	EVKLVEGSGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNLSRAEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号631)
VH	EVKLVEGSGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNLSRAEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLMVTVSS (配列番号632)
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYF CALWYSLWVFGGGKLTVL (配列番号633)
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADDESIYF CALWYSLWVFGGGKLTVL (配列番号634)
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSLWVFGGGKLTVL (配列番号635)
グループ I	
VH	EVQLVEGSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTALYYCAKDNSGYGHYYYGMDVWGQGTITVTVAS (配列番号636)
VH	EVQLVEGSGGLVQPGGSLRLSCAATGFTFDDFTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTALYYCAKDNSGYGYYYGMDVWGQGTITVTVSS (配列番号637)
VH	QVQLVEGSGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMHWVRQAPGKGLEWVAMVYYDGNQYYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCARGPGYNWLDPWGGGGLTVTVSS (配列番号638)

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACVASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLQWVAMIYYDGKNKYYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNLRVEDTAMYFCARGPGYNWLDPWGQGTTLTVSS (配列番号639)	
VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTRYTMHWVRQAPGGGLEWIGYINPSRGYTNVADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号640)	
VL	AEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGKVEIK (配列番号641)	
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASHSVSRNSAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAIYYCQQYNNWPLTFGGGKVEIK (配列番号642)	
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGKVEIK (配列番号643)	10
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGKVVIK (配列番号644)	
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQRISSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGSPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNNWPLTFGGGKVEIK (配列番号645)	
VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPKAPKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLAEADAATYYCQQWSSNPLTFGGGKVEIK (配列番号646)	
グループ J		
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTRYTMHWVRQAPGGGLEWIMGYINPSRGYTNVYQKFKDRVMTTDTISSTAYMELSSLRSDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号647)	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTRYTMHWVRQAPGGGLEWIMGYINPSRGYTNVYQKFKDRVMTTDTISSTAYMELSSLRSDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGTTLTVSS (配列番号648)	20
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLIYDTSKSLASGVPAPFRSGSGSDYTLTISLLEPEDFAVYYCQQWSSNPLTFGGGKVEIK (配列番号649)	
グループ K		
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMCSKASGYTFTRYTMHWVRQAPGGGLEWIGYINPSRGYTNVYQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号596)	
VL	QIVLTQSPATLMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKSLASGVPAPFRSGSGSDYSLTISLMEAEADAATYYCQQWSSNPLTFGGGKLEIN (配列番号650)	
グループ L		
VH	QVQLVQSGSELKPGASVKMCSKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNVYQKFKDRATLTTDKSTSTAYMQLSSLRSEDATVYYCARYYDDHYSLDYWGQGTTLTVSS (配列番号651)	
VL	QIVLTQSPATLSLSPGERATMCSASSSVSYMNWYQQKPKAPKRWIYDTSKSLASGVPAPFRSGSGSDYTLTISLQPEDFAVYYCQQWSSNPLTFGGGKVEIK (配列番号652)	30
グループ M		
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNLSKTEDAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSS (配列番号653)	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNITYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNLSKTEDAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSS (配列番号654)	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNLSKTEDAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSS (配列番号655)	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNLSKTEDAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSS (配列番号656)	40

【表 3 - 6】

VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCARHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号657)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号658)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRNKYNNYATEYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号659)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号660)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号661)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRNKYNNYATEYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号662)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARTRSKANSYTTYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCARHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号663)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRTRSKANSYTTYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCARHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号664)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATEYAASVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号665)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRNKYNNYATEYAASVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号666)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRTRSKANSYTTYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCARHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号667)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARTRSKANSYTTYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCARHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号668)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKST STAYMELSSLRSEDVAVYYCASPVHYDNGFPYWGQGLVTVSS (配列番号669)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWFQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号670)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号671)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWFQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号672)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWFQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号673)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号674)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号675)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWFQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号676)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDADYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLG (配列番号677)

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

VL	QAVVTQEPSTLVSPGGTTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAED EADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG (配列番号678)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSSVSYMNYQQKPGKAPKRLIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPFTGGGKVEIK (配列番号679)
VL	DVVMTQSPAIMSAFPGEKVTITCSASSSVSYMNYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPFTGGGKVEIK (配列番号680)
グループ N	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGYTFRSTMHWVKQAPGGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLRSED TAVYYCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号681)
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCKASGYTFRSTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDKATLTADKSKNTAYMELSSLRSED TAVYYCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号682)
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCKASGYTFRSTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAF LQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号683)
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCKASGYTFRSTMHWVRQAPGGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAF LQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号684)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGYTFRSTMHWVRQAPGQRLWEMGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号685)
VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSRSTMHWVRQAPGKGLEWVSYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARPQVHYDYN GFPYWGQGLTVTVSS (配列番号686)
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSSVSYMNYQQKPGKAPKLLIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQWSRNPPFTGGGKVEIK (配列番号687)
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVSYMNYQQKPGQAPRLLIYDSSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQWSRNPPFTGGGKVEIK (配列番号688)
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSSVSYMNYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQWSRNPPFTGGGKQLQIT (配列番号689)
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSSVSYMNYQQTPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQWSRNPPFTGGGKQLQIT (配列番号690)
グループ 0	
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLTVTVSS (配列番号691)
VH	QVQLVQSGGGVVQSGRSRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGED TAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLTVTVSS (配列番号692)
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIWDGSKKKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGTGYNWFDPWGQGLTVTVSS (配列番号693)
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCVASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIWDGSKKQDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRGTGYNWFDPWGQGLTVTVSS (配列番号694)
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIK (配列番号695)
VL	EIVLTQSPRTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LDPEDFAVYYCQQYGSSPITFGGQTRLEIK (配列番号696)
VL	DILMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGKVEIK (配列番号697)

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

VL	DIVMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGKVEIK (配列番号698)
VL	DIQMTQSPFSLASVGDVRTITCWASQGISSYLAWYQQKPAKAPKLFIIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDTYTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGKVEIK (配列番号699)
VL	DIEMTQSPFSLASVGDVRTITCWASQGISSYLAWYQQKPAKAPKLFIIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDTYTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGKVEIK (配列番号700)
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFVAVYYCQQRSNWPWTFGGGKVEIK (配列番号701)
VL	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPIFGQGRLEIK (配列番号702)
グループ P	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD STAYMELSSLRSEDVAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLVTVSS (配列番号703)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSVSYMNWYQQKPKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGKVEIK (配列番号704)
グループ Q	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号705)
VH	EVQLVESGGGDVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号706)
VH	EVQLVESGGGKVPQGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号707)
VH	EVQLVESGGGNVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号708)
VH	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号709)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号710)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号711)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号712)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号713)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号714)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号715)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号716)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号717)

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号718)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号719)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDT SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTV (配列番号720)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号721)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRDDEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号722)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRKEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号723)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号724)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号725)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号726)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号727)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号728)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNTYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号729)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFDYWGQGLVTVSS (配列番号730)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSS (配列番号731)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKLSLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号732)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号733)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号734)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号735)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS (配列番号736)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLVTVSS (配列番号737)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLVTVSS (配列番号738)

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

VH	EVQLVESGGGEVKKPGESLRLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号739)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSNGGSTYYADSVKGRFTISRDDSK NTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号740)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号741)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号742)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (配列番号743)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号744)
VL	QAVVTQPPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号745)
VL	QAVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号746)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGATVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号747)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号748)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号749)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号750)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIYDTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号751)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号752)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRASGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号753)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRASHTPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号754)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号755)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSKSGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号756)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSSGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号757)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号758)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQAEDAEEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号759)

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQSEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号760)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号761)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCLLWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号762)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号763)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLEIKGS (配列番号764)
VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS (配列番号765)
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSTGAVTTSNYANWVQKPGQPPKGLIGGTNKRAPGVPDFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS (配列番号766)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT DSGAQPEDEADYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号767)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号768)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLT (配列番号769)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGTAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号770)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号771)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号772)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQGRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号773)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号774)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQDPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列番号775)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号776)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号777)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号778)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号779)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL (配列番号780)

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWFVGGGKLTVL (配列番号781)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWFVGGGKLTVL (配列番号782)
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWFVGGGKLTVL (配列番号783)

10

## 【0355】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、市販の抗体、例えば Boehringer Mannheim Corp. (Indianapolis, Ind.; カタログ番号 1273485) からの抗 - CD3 抗体を含むか又はその抗体に由来する。

## 【0356】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、ハイブリドーマ、例えば米国特許第 4,361,549 号及び / 又は第 4,658,019 号に開示され、そして受託番号 ATCC CRL 8001OKT-3 として American Type Culture Collection に寄託されたハイブリドーマにより、製造され、分泌され又は他方では、生成される抗体を含むか又はその抗体に由来する。

20

## 【0357】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、ハイブリドーマ、例えば PCT 国際公開第 1995/16037 号に開示され、そして受託番号 DSM ACC 2152 として Leibniz - Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH に寄託されたハイブリドーマにより製造され、分泌され、又は他方では、生成される抗体を含むか、又はその抗体に由来する。

## 【0358】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、ハイブリドーマ、例えば PCT 国際公開第 1991/01752 号に開示され、そして受託番号 HB10,166 として American Type Culture Collection に寄託されたハイブリドーマにより、製造され、分泌され又は他方では、生成される抗体を含むか又はその抗体に由来する。

30

## 【0359】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 に示される CDR 配列、表 18 に示されるそれらの組み合わせから成る群から選択された VL CDR 配列の組み合わせ、及び / 又は表 18 に示されるそれらの組み合わせから成る群から選択された VH CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 におけるグループ R に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 におけるグループ R に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 におけるグループ S に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 におけるグループ S に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体は、表 18 におけるグループ T に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 CDR 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

40

50

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ T に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ U に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ U に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ V に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ V に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ W に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ W に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ X に示される組み合わせから成る群から選択された重鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

- C D 3 抗体は、表 1 8 におけるグループ X に示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖 C D R 配列の組み合わせを含む。

10

## 【 0 3 6 0 】

表 1 8 . C D 3 に結合する抗体及び活性化可能抗体についての追加の C D R 配列

20

30

40

50

【表 4 - 1】

グループ R					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
TLSSGNIENYVH (784)	DDDKRPD (785)	HSYVSSFNV (786)	SFPMA (787)	TISTSGGRYYRD SVKG (788)	FRQYSGGFDY (789)
グループ S					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
TLSSGNIENYVH (790)	DDDKRPD (785)	HSYVSSFNV (786)	SFPMA (787)	TISTSGGRYYRD SVKG (788)	FRQYSGGFDY (789)
グループ T					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
GFTFNTYA (791)	IRSKYNNYAT (792)	VRHGNFGNSYVS WFAY (793)	TGAVTTSNY (794)	GTN (795)	ALWYSLWV (58)
グループ U					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
RVTMH (796)	YINPSRGYTNNG KFKD (797)	YYDDHYSLDY (798)	SASSSVSYMN (799)	DTSKLAS (800)	QQWSSNPFT (801)

10

20

グループ V					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
SYGMH (802)	VISYDGSNKYYAD SVKG (803)	LSPYCTNGVCWD AFDI (804)	RASQTISNYLN (805)	AASTLQS (806)	QQFNSYPRT (807)
DYAMS (808)	FIRSKAYGGTTEY AASVKG (809)	QLWLLQDAFDI (810)	RASQGISNYLA (811)	AASTLQS (806)	QQSYSTPPT (812)
SRNWS (813)	DIYHSGSTNYNPS LKS (814)	GYTSCRDAFDI (815)	RASQGIGNYLA (816)	WASIRES (817)	QQYYSNPQT (818)
GYWS (819)	EINHSGSTNYNPS LKS (820)	GRGRFLGWLLGG SNWFD (821)	RASQGISNYLN (822)	DASNLET (823)	QQSYSTPYT (824)
GYWS (819)	EINHSGSTNYNPS LKS (820)	GPDRMGHGFDI (825)	RASQSISSYLN (826)	AASSLQS (92)	QQSYSSP (827)
SNSAAWN (828)	RTYYRSKWyNDYA VSVKS (829)	DRRRIAARQYYG MDV (830)	RASQSVSSNYLA (831)	GASSRAT (832)	QKYNsAP (833)

30

40

50

【表 4 - 2】

SYAMG (834)	AVSGSGGSTYYAD SVKG (835)	AKFLGHYYGMDV (836)	RASQSISSYLN (826)	AASSLQS (92)	LQHNAYPYT (837)
NPRMGVS (838)	HIFPSDAKAHSAS LKS (839)	ILGEYPPAWFD P (840)	KSSQSVLYSSNN KNYLA (841)	WASTRES (842)	QQYLKIPYT (843)
グループ W					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
IYAMN (844)	RIRSKYNNYATYY ADSVKS (845)	HGNFGNSYVSFF AY (846)	GSSTGAVTSGYY PN (847)	GTKFLAP (848)	ALWYSNRWV (849)
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYY ADSVKD (54)	HGNFGNSYISYW AY (851)	RSSTGAVTSGYY PN (852)	ATDMRPS (853)	ALWYSNRWV (849)
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYY ADSVKG (855)	HGNFGNSYLSFW AY (856)	GSSTGAVTSGNY PN (857)	GTKFLAP (848)	VLWYSNRWV (858)
RYAMN (859)	RIRSKYNNYATYY ADSVKG (855)	HGNFGNSYLSYF AY (860)			
VYAMN (861)	RIRSKYNNYATYY ADSVKK (862)	HGNFGNSYLSWW AY (863)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYY ADSVKS (845)	HGNFGNSYTSYY AY (864)			
GYAMN (865)	RIRSKYNNYATYY ADSVKE (866)	HRNFGNSYLSWF AY (867)			
VYAMN (861)	RIRSKYNNYATYY ADSVKK (862)	HGNFGNSYISWW AY (868)			
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYY ADSVKG (855)	HGNFGNSYVSWW AY (869)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYY ADSVKD (54)	HGNFGNSYISYW AY (851)			
IYAMN (844)	RIRSKYNNYATYY ADSVKS (845)	HGNFGNSYVSFF AY (846)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYY ADSVKD (54)	HGNFGNSYISYW AY (851)			
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYY ADSVKG (855)	HGNFGNSYLSFW AY (856)			
			GSSTGAVTSGYY PN (847)	GTKFLAP (848)	ALWYSNRWV (849)
			RSSTGAVTSGYY PN (852)	ATDMRPS (853)	ALWYSNRWV (849)
			GSSTGAVTSGNY PN (857)	GTKFLAP (848)	VLWYSNRWV (858)

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

グループ X					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
GYGMH (870)	VIWYDGSKKYYVD SVKG (871)	QMGYWDFDL (872)	RASQSVSSYLA (873)	DASNRAT (874)	QQRSNWPPLT (875)
SYGMH (802)	I IWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQSVSSYLA (874)	GASSRAT (832)	QQYGSSPIT (875)
SYGMH (802)	I IWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	YASSLQS (877)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	I IWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	DASSLGS (889)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	I IWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	WASQGISSYLA (890)	YASSLQS (877)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	AIWYNGRKQDYAD SVKG (891)	GTGYNWFDP (873)	RASQSVSSYLA (873)	DASNRAT (874)	QQRSNWPWT (892)
SYGMH (802)	AIWYNGRKQDYAD SVKG (891)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	DASSLES (893)	QQFNSYPIT (894)

10

20

## 【0361】

本開示の多重特異的活性化可能抗体中の A B は、少なくとも哺乳類標的を特異的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B は哺乳類 C D 3 に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B はヒト標的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B は、非ヒト霊長類標的に結合する。本開示の抗体及び / 又は本明細書に記載される活性化された、活性化可能抗体と同じエピトープに結合する A B もまた、本開示に含まれる。標的、例えばヒト標的に結合するための本明細書に記載される抗体及び / 又は活性化された、活性化可能抗体と競合する A B がまた、本開示に含まれる。標的、例えばヒト標的に結合するための本明細書に記載される抗体及び / 又は活性化された、活性化可能抗体と交差競合する A B がまた、本開示に含まれる。

30

## 【0362】

いくつかの実施態様によれば、本開示の多重特異的活性化可能抗体中の A B は、少なくとも C D 3 標的、例えば哺乳類 C D 3 を特異的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B は哺乳類 C D 3 に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B は、ヒト C D 3 に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのような A B は、非ヒト霊長類 C D 3 に結合する。本開示の抗体及び / 又は本明細書に記載される活性化された、活性化可能抗体と同じ C D 3 エピトープに結合する A B がまた本開示に含まれる。C D 3 標的、例えばヒト C D 3 に結合するために、本明細書に記載される抗 - C D 3 抗体及び / 又は活性化された抗 - C D 3 活性化可能抗体と競合する A B がまた、本開示に含まれる。C D 3 標的、例えばヒト C D 3 に結合するために、本明細書に記載される抗 - C D 3 抗体及び / 又は活性化された抗 - C D 3 活性化可能抗体と交差競合する A B もまた、本開示に含まれる。

40

## 【0363】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体中の A B の少なくとも 1 つが、上皮増殖因子 ( E G F R ) に結合する。いくつかの実施態様によれば、E G F R に結合する A B は、下記に示される 1 又はそれ以上の重鎖及び / 又は

50

軽鎖配列を含む。

【 0 3 6 4 】

C 2 2 5 v 5 抗体重鎖ヌクレオチド配列：

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
 CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGATTGGGTGC  
 GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
 ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA  
 AAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGCACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA  
 CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA ( 配列番号 1 0 0 )

C 2 2 5 v 5 抗体重鎖アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWRVRSQSPGKGLEWLGVIWSSGN  
 TDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT  
 LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列  
 番号 1 0 1 )

【 0 3 6 5 】

C 2 2 5 v 5 抗体軽鎖ヌクレオチド配列：

CAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAAC  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACGTAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGG  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG

AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG ( 配列番号 1 0 2 )

C 2 2 5 v 5 抗体軽鎖アミノ酸配列 :

QILLTQSPVILSVSPGERVVFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIP  
SRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* ( 配列番号 1 0 3 )

【 0 3 6 6 】

C 2 2 5 v 4 抗体重鎖ヌクレオチド配列 :

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG 10  
CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCAATTGGGTGC  
GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA  
AAGCCAGGTGTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCAACGATACCGCGATTTATT  
ATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGC  
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC 20  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
GTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA  
CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA  
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
ATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC 30  
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
AAATGA ( 配列番号 1 0 4 )

C 2 2 5 v 4 抗体重鎖アミノ酸配列 :

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVVRQSPGKGLEWLVGIWSSGN  
TDYNTPFTRSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT  
LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH  
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTT  
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV 40  
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列  
番号 1 0 5 )

【 0 3 6 7 】

C 2 2 5 v 6 抗体重鎖ヌクレオチド配列 :

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCAATTGGGTGC  
GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA 50

AAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA 10  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGC  
 CAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT 20  
 AAATGA] (配列番号 106)

C 2 2 5 v 6 抗体重鎖アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGN  
 TDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT  
 LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配列 30  
 番号 107)

【0368】

C 2 2 5 抗体重鎖アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGN  
 TDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT  
 LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 40  
 PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配  
 列番号 523)

【0369】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体中の A B の少なくとも 1 つは、インターロイキン 6 受容体 ( I L - 6 R ) に結合する。いくつかの実施態様によれば、 I L - 6 R に結合する A B は、下記に示される 1 又はそれ以上の重鎖及び/又は軽鎖配列を含む。

【0370】

A v 1 抗体重鎖アミノ酸配列 :

QVQLQESGPGLVRPSQTLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGI 50

TTYNPSLKS RV TIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGS  
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  
 PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列  
 番号 1 0 8 )

【 0 3 7 1 】

A v 1 抗体軽鎖アミノ酸配列 :

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV  
 PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 1 0 9 )

【 0 3 7 2 】

いくつかの実施態様によれば、A B は、J a g g e d 標的、例えば J a g g e d 1、J  
 a g g e d 2、又はそれらの両者に結合する。いくつかの実施態様によれば、J a g g e  
 d 標的に結合する A B は、下記に示される 1 又はそれ以上の重鎖及び / 又は軽鎖配列を含  
 む。

【 0 3 7 3 】

4 D 1 1 軽鎖配列 :

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV  
 PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVF  
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 1 1 0 )

【 0 3 7 4 】

4 D 1 1 重鎖配列 :

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQ  
 TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT  
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  
 PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列  
 番号 1 1 1 )

【 0 3 7 5 】

4 D 1 1 v 2 重鎖配列 :

EVHLLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQ  
 TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT  
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  
 PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列  
 番号 1 1 2 )

【 0 3 7 6 】

4 D 1 1 v 2 軽鎖配列 :

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV

10

20

30

40

50

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGKVEIKRTVAAPSVF  
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
SLSSTLTLLXKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC ( 配列番号 1 1 3 )

【 0 3 7 7 】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の  
A B の少なくとも1つは、J a g g e d 標的を結合し、そして下記に記載される1又はそ  
れ以上の可変重鎖及び/又は可変軽鎖配列を含む。

【 0 3 7 8 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 4

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 10  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 1 4 )

【 0 3 7 9 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 1 5 )

【 0 3 8 0 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 5

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 20  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 1 6 )

【 0 3 8 1 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGQFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 1 7 )

【 0 3 8 2 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 7

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 30  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 1 8 )

【 0 3 8 3 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 1 9 )

【 0 3 8 4 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 8

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 40  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 2 0 )

【 0 3 8 5 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 2 1 )

【 0 3 8 6 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 1 3

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 50

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 2 2 )

【 0 3 8 7 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 1 3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLV  
TVSS ( 配列番号 1 2 3 )

【 0 3 8 8 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 1 6

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 10  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 2 4 )

【 0 3 8 9 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 1 6

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPPYGGFDYWGQ  
TLVTVSS ( 配列番号 1 2 5 )

【 0 3 9 0 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 1 9

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 20  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 2 6 )

【 0 3 9 1 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 1 9

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPPFGQFDYWGQ  
TLVTVSS ( 配列番号 1 2 7 )

【 0 3 9 2 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 2 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 30  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 2 8 )

【 0 3 9 3 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 2 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQ  
TLVTVSS ( 配列番号 1 2 9 )

【 0 3 9 4 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 2 4

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 40  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 3 0 )

【 0 3 9 5 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 2 4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGW  
QTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLV  
TVSS ( 配列番号 1 3 1 )

【 0 3 9 6 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 2 6

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 50

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 3 2 )

【 0 3 9 7 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 2 6

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 3 3 )

【 0 3 9 8 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 2 7

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV 10  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 3 4 )

【 0 3 9 9 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 2 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFYGQFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 3 5 )

【 0 4 0 0 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 2 8

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV 20  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 3 6 )

【 0 4 0 1 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 2 8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFYGQFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 3 7 )

【 0 4 0 2 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 3 0

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV 30  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 3 8 )

【 0 4 0 3 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 3 0

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGW  
QTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGLVT  
VSS ( 配列番号 1 3 9 )

【 0 4 0 4 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 3 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV 40  
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号  
1 4 0 )

【 0 4 0 5 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 3 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 4 1 )

【 0 4 0 6 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 3 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV 50

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号 1 4 2 )

【 0 4 0 7 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 3 2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGW QTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTV TVSS ( 配列番号 1 4 3 )

【 0 4 0 8 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 3 7

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号 1 4 4 )

【 0 4 0 9 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 3 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW QTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGL TVTVSS ( 配列番号 1 4 5 )

【 0 4 1 0 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 3 9

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号 1 4 6 )

【 0 4 1 1 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 3 9

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW QTEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTV TVSS ( 配列番号 1 4 7 )

【 0 4 1 2 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 4 0

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号 1 4 8 )

【 0 4 1 3 】

重鎖アミノ酸配列 H c 4 0

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW QTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGL TVTVSS ( 配列番号 1 4 9 )

【 0 4 1 4 】

可変軽鎖アミノ鎖配列 L c 4 7

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGKVEIKR ( 配列番号 1 5 0 )

【 0 4 1 5 】

可変重鎖アミノ鎖配列 H c 4 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGW QTEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTV TVSS ( 配列番号 1 5 1 )

【 0 4 1 6 】

可変 4 B 2 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 50

PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR ( 配列番号  
1 5 2 )

【 0 4 1 7 】

可変 4 B 2 重鎖

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGW  
QTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQG  
TLVTVSS ( 配列番号 1 5 3 )

【 0 4 1 8 】

可変 4 D 1 1 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 10  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR ( 配列番号  
1 5 4 )

【 0 4 1 9 】

可変 4 D 1 1 重鎖

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQ  
TYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT  
LVTVSS ( 配列番号 1 5 5 )

【 0 4 2 0 】

可変 4 E 7 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 20  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR ( 配列番号 1  
5 6 )

【 0 4 2 1 】

可変 4 E 7 重鎖

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGW  
QTKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLV  
TVSS ( 配列番号 1 5 7 )

【 0 4 2 2 】

可変 4 E 1 1 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 30  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR ( 配列番号  
1 5 8 )

【 0 4 2 3 】

可変 4 E 1 1 重鎖

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQL  
TEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGL  
VTVSS ( 配列番号 1 5 9 )

【 0 4 2 4 】

可変 6 B 7 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 40  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR ( 配列番号  
1 6 0 )

【 0 4 2 5 】

可変 6 B 7 重鎖

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGW  
QTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLV  
TVSS ( 配列番号 1 6 1 )

【 0 4 2 6 】

可変 6 F 8 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV 50

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR ( 配列番号 1 6 2 )

【 0 4 2 7 】

可変 6 F 8 重鎖

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGW QTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLV TVSS ( 配列番号 1 6 3 )

【 0 4 2 8 】

本開示の抗体及び / 又は活性化可能抗体は、所定の標的、例えばヒト標的タンパク質、例えばヒト CD 3 を特的に結合する。本明細書に記載される抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と同じエピトープに結合する抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体がまた、本開示に含まれる。CD 3、例えばヒト CD 3 に結合するために抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と競合する抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体がまた、本開示に含まれる。CD 3 を、例えばヒト CD 3 に結合するために、本明細書に記載される抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と競合する抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体もまた、本開示に含まれる。CD 3 を、例えばヒト CD 3 に結合するために、本明細書に記載される抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と交差 - 競合する抗 - CD 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体もまた、本開示に含まれる。

10

20

【 0 4 2 9 】

当業者は、抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と同じか又は類似する特異性を有する場合、前者が後者による標的への結合を防止するかどうかを確認することにより、過度の実験なしに決定することが可能であることを認識するであろう。試験される抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が、本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体による結合の低下により示されるように、本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と競合する場合、抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、それらの 2 種の多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、同じか、又は密接に関連するエピトープに結合する。

30

【 0 4 3 0 】

抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と同じか又は類似する特異性を有するかどうかを決定するための 1 つの実施形態は、通常、反応性である可溶性標的と共に、本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体をプレインキュベートし、そして次に、試験される抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が、標的に結合するその能力を阻害するかどうかを決定するために、試験される抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体を添加することである。試験される抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が阻害される場合、おそらく、それは、本開示の抗 - CD 3 抗体、抗 - CD 3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と同じか、又は機能的に等しいエピトープ特異性を有する。

40

50

## 【0431】

抗-CD3 抗体、抗-CD3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、例えば、下記に提供される実施例に記載される手順を用いて生成される。抗-CD3 抗体、抗-CD3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体はまた、抗体生成及び/又は精製のための多くの当技術分野で認識されている技術の何れを用いても生成され得る。

## 【0432】

抗-CD3 抗体、抗-CD3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体への使用のための抗体フラグメント、例えばFv、F(ab')<sub>2</sub>及びFabは、例えばプロテアーゼ又は化学的切断による完全なタンパク質の切断により調製され得る。他方では、切断された遺伝子が設計される。例えば、F(ab')<sub>2</sub>フラグメントの一部をコードするキメラ遺伝子は、切断された分子を生成するために、CH1ドメイン及び重鎖のヒンジ領域、続いて翻訳停止コドンを含むDNA配列をコードする。10

## 【0433】

発現ベクターは、プラスミド、レトロウイルス、YAC、EBV由来のエピソーム、及び同様のものを含む。便利なベクターは、任意のVH又はVL配列が容易に挿入され、かつ、発現されるよう構築された適切な制限部位と共に、機能的に完全なヒトCH又はCL免疫グロブリン配列をコードするベクターである。そのようなベクターにおいては、スプライシングが、挿入されたJ領域におけるスプライスドナー部位と、ヒトC領域に続くスプライス受容体部位との間、及び、ヒトCHエクソン内に存在するスプライス領域でも生じる。ポリアデニル化及び転写停止は、コード領域の下流の生来の染色体部位で生じる。得られる抗体は、何れかの強いプロモーター、例えばレトロウイルスLTR、例えばSV-40初期プロモーター(Okayama et al. Mol. Cell. Bio. 3: 280 (1983))、ラウス肉腫ウイルスLTR(Gorman et al. P. N. A. S. 79: 6777 (1982))、及びモロニーマスウ白血病ウイルスLTR(Grosschedl et al. Cell 41: 885 (1985))に連結され得る。また、認識されるように、生来のIgプロモーター及び同様のものも使用され得る。20

## 【0434】

さらに、抗-CD3 抗体、抗-CD3 活性化可能抗体、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体が、当該技術分野において良く知られている技法を用いて、ディスプレイ技術、例えばファージディスプレイ、レトロウイルスディスプレイ、リボソームディスプレイ及び他の技法(但し、それらだけには限定されない)を介して生成され得、そしてその得られる分子は、さらなる成熟、例えば親和性成熟、例えば当該技術分野において良く知られている技法に供され得る。Wright et al. Crit. Reviews in Immunol. 12: 125-168 (1992), Hanes and Pluckthun PNAS USA 94: 4937-4942 (1997) (リボソームディスプレイ), Parmley and Smith Gene 73: 305-318 (1988) (ファージディスプレイ), Scott, TIBS, vol. 17: 241-245 (1992), Cwirla et al. PNAS USA 87: 6378-6382 (1990), Russel et al. Nucl. Acids Research 21: 1081-1085 (1993), Hoganboom et al. Immunol. Reviews 130: 43-68 (1992), Chiswell and McCafferty TIBTECH; 10: 80-8A (1992)、及び米国特許第5,733,743号。40

## 【0435】

治療される疾患に関連する1又は2以上の標的、例えば腫瘍細胞上に発現される標的に対して、CD3+細胞のリクルートにおいて抗体の有効性を改善するような機能を増強するか、又は低減するために、エフェクター機能に関して、本開示の抗-CD3 抗体 50



1,000~10,000、1,000~100,000、1,000~1,000,000、1000~10,000,000、10,000~100,000,000、10,000~1,000,000,000又は100,000~10,000,000倍、低い。

【0439】

活性化可能抗体におけるABに対するMMの解離定数(K<sub>d</sub>)は一般的に、標的に対するABのK<sub>d</sub>よりも高い。多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つに対するMMの解離定数(K<sub>d</sub>)は、一般的に標的に対するABのK<sub>d</sub>よりも高い。ABに対するMMのK<sub>d</sub>は、標的に対するABのK<sub>d</sub>よりも少なくとも5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000又はさらに10,000,000倍、高い。逆に、ABに対するMMの結合親和性は、一般的に標的に対するABの結合親和性よりも低い。ABに対するMMの結合親和性は、標的に対するABの結合親和性よりも少なくとも5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000又はさらに10,000,000倍、低い。

10

【0440】

活性化可能抗体におけるABがMMにより修飾され、そしてその標的の存在下にある場合、ABのその標的への特異的結合は、MMにより修飾されていないABの特異的結合又は親ABの標的への特異的結合に比べて、低減されるか又は阻害される。多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つがMMにより修飾され、そしてその標的の存在下にある場合、ABのその標的への特異的結合は、MMにより修飾されていないABの特異的結合又は親ABの標的への特異的結合に比べて、低減されるか又は阻害される。MMにより修飾されていないABの標的への結合又は親ABの標的への結合に比較される場合、MMにより修飾される場合の標的に結合するABの能力は、インビボ又はインビトロアッセイで測定される場合、少なくとも2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84又は96時間、又は5、10、15、30、45、60、90、120、150又は180日、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月又はそれ以上で、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%及びさらに100%、低減され得る。

20

30

【0441】

MMは、活性化可能抗体中のABのその標的への結合を阻害する。MMは、多重特異的活性化可能抗体中のABの少なくとも1つのその標的への結合を阻害する。MMはAB中の抗原結合ドメインを結合し、そしてABのその標的への結合を阻害する。MMは、ABのその標的への結合を立体的に阻害することができる。MMは、ABのその標的への結合をアロステリックに阻害する。それらの実施形態によれば、ABが修飾されるか又はMMにカップリングされ、そして標的の存在下にある場合、インビボ又はインビトロアッセイで測定される場合、少なくとも2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84又は96時間、又は5、10、15、30、45、60、90、120、150又は180日、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月又はそれ以上での間、MMにより修飾されていないAB、親AB、又はMMにカップリングされていないABの標的に対する結合に比べて、ABの標的への結合は存在しないか、又は実質的に存在しないか、又はわずか0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%又は50%の標的に対するABの結合が存在する。

40

【0442】

活性化可能抗体中のABがMMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、MMは、ABのその標的への特異的結合を「マスキングするか」、又は低下させるか、又は他方では、阻害する。活性化可能抗体中のABがMMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、そのようなカップリング、又は修飾は、ABのその標的に

50

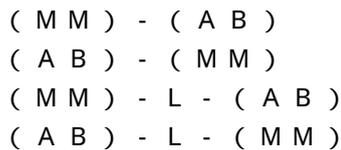
特異的に結合する能力を低下させるか、又は阻害する構造変化をもたらすことができる。

【0443】

多重特異的活性化可能抗体中のA Bの少なくとも1つがMMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、MMは、A Bのその標的への特異的結合を、「マスキングするか」、又は低下させるか、又は他方では、阻害する。多重特異的活性化可能抗体中のA Bの少なくとも1つが、MMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、そのようなカップリング又は修飾は、A Bのその標的を特異的に結合する能力を低下させるか又は阻害する構造変化をもたらすことができる。

【0444】

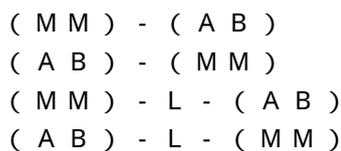
活性化可能抗体においては、少なくとも1つのA BがMMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ(N)末端領域からカルボキシル(C)末端領域の順に、次の式により表され得る：



ここで、MMはマスキング部分であり、A Bは抗体又はその抗体フラグメントであり、そしてLはリンカーである。多くの実施形態によれば、柔軟性を提供するために、組成物中に1又は2以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。

【0445】

多重特異的活性化可能抗体においては、少なくとも1つのA BがMMにカップリングされるか、又はMMにより修飾される場合、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ(N)末端領域からカルボキシル(C)末端領域の順に、次の式により表され得る：



ここで、MMはマスキング部分であり、A Bは抗体又はその抗体フラグメントであり、そしてLはリンカーである。多くの実施形態によれば、柔軟性を提供するために、組成物中に1又は2以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。

【0446】

特定の実施形態によれば、MMはA Bの天然の結合パートナーではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーを含まないか又はそのパートナーに対する相同性を含まない。他の実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、せいぜい5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%又は80%しか、同一ではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%又は80%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか25%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか50%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか20%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、MMは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか10%しか同一ではない。

【0447】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、MMにより修飾され、そしてまた、1又は2以上の切断可能部分(CM)も含むA Bを含む。そのような活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、A Bの標的へ

10

20

30

40

50



## 【 0 4 5 1 】

本明細書において使用される場合、用語、切断された状態とは、プロテアーゼにより C M の修飾後の、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。用語、切断されていない状態とは、本明細書において使用される場合、プロテアーゼによる C M の切断の不在下での活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。上記で論じられたように、用語「活性化可能抗体 ( a c t i v a t a b l e a n t i b o d i e s ) 」とは、その切断されていない ( 生来の ( n a t i v e ) ) 状態及びその切断された状態の両者での活性化可能抗体を言及するように本明細書において使用される。いくつかの実施形態によれば、切断された活性化可能抗体は、プロテアーゼによる C M の切断のために、M M を欠いており、少なくとも M M の放出をもたらす ( 例えば、M M は、共有結合 ( 例えば、システイン残基間のジスルフィド結合 ) により活性化可能抗体に結合されていない場合 ) ことは、当業者に明らかであろう。本明細書において使用される場合、用語、切断された状態とは、プロテアーゼにより C M の修飾後の多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。用語、切断されていない状態とは、本明細書において使用される場合、プロテアーゼによる C M の切断の不在下での多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。上記で論じられたように、用語「多重特異的活性化可能抗体 ( m u l t i s p e c i f i c a c t i v a t a b l e a n t i b o d i e s ) 」とは、その切断されていない ( 生来 ) 状態及びその切断された状態の両者での多重特異的活性化可能抗体を言及するように本明細書において使用される。いくつかの実施形態によれば、切断された多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼによる C M の切断のために、M M を欠いており、少なくとも M M の放出をもたらす ( 例えば、M M は、共有結合 ( 例えば、システイン残基間のジスルフィド結合 ) により多重特異的活性化可能抗体に結合されていない場合 ) ことは、当業者に明らかであろう。

10

20

## 【 0 4 5 2 】

活性化可能又はスイッチング可能とは、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が、阻害された、マスキングされた、又は切断されていない状態下 ( 第 1 コンホメーション ) にある場合の標的への結合の第 1 レベル、及び活性化可能抗体が阻害されていない、マスキングされていない、及び / 又は切断された状態 ( すなわち、第 2 コンホメーション ) 下にある場合の標的への結合の第 2 レベルを示し、ここで標的結合の第 2 レベルは、結合の第 1 レベルよりも大きいことを意味する。一般的に、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体のその対応する A B への標的のアクセスは、C M を切断できる切断剤の存在下において、そのような切断剤の不在下よりも高い。従って、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態下にある場合、少なくとも 1 つの A B が標的結合から阻害され、そして標的結合からマスキングされ得 ( すなわち、第 1 コンホメーションは、A B が標的を結合できないようなものである )、そして活性化可能抗体が切断された状態下にある場合、A B は阻害されないか、又は標的結合にマスキングされない。

30

## 【 0 4 5 3 】

活性化可能抗体の C M 及び A B は、第 1 の A B が C D 3 のための結合部分を表し、そして C M が、C D 3 を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される、及び / 又は対象における治療部位又は診断部位で C D 3 と共局存する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を表すよう選択される。本明細書に開示される活性化可能抗体が特定の使用を見出し、ここで、例えば C M における部位を切断できるプロテアーゼが、非治療部位の組織 ( 例えば、健康な組織 ) よりも、治療部位又は診断部位の C D 3 含有組織において、比較的高レベルで存在する。

40

## 【 0 4 5 4 】

活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体の C M 及び A B は、第 1 の A B が第 1 の標的及び / 又はエピトープのための結合部分を表し、そして C M が、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び / 又は対象における治療部位又は診断部位で標的と共局存する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を表すよう選択され

50

る。本明細書に開示される活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が特定の使用を見出し、ここで、例えばCMにおける部位を切断できるプロテアーゼが、非治療部位の組織（例えば、健康な組織）よりも、治療部位又は診断部位の標的含有組織において、比較的高レベルで存在する。

【0455】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、ABがマスキングされないか、又は他方では、CD3の結合から阻害される場合、非治療部位でのABの結合に起因する、毒性及び／又は有害な副作用の低下をもたらす。

【0456】

一般的に、活性化可能抗体は、コンホメーション的に制約される場合、MMがABのマスキング、又はABのCD3への結合の低減を提供するように、最初に目的のABを選択し、そして活性化可能抗体の残りを構築することにより設計され得る。構築設計基準は、この機能的特徴を提供するよう考慮されるべきである。

10

【0457】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ABがマスキングされないか、又は他方では、その標的の結合から阻害される場合、非治療部位での第1ABの結合に起因する、毒性及び／又は有害な副作用の低下をもたらす。

【0458】

一般的に、多重特異的活性化可能抗体は、コンホメーション的に制約される場合、MMがABのマスキング、又はABのその標的への結合の低減を提供するように、最初は目的のABを選択し、そして活性化可能抗体の残りを構築することにより設計され得る。構築設計基準は、この機能的特徴を提供するよう考慮されるべきである。

20

【0459】

阻害されていないコンホメーションと比較して阻害されたコンホメーションにおいて、標的結合する所望のダイナミック範囲のスイッチング可能表現型を示す活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が提供される。ダイナミック範囲とは一般的に、(b)第2組の条件下でのパラメーターの最小検出レベルに対する(a)第1組の条件下でのパラメーターの最大検出レベルの比率を意味する。例えば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の場合、ダイナミック範囲は、(b)プロテアーゼの不在下で活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体に結合する標的タンパク質の最小検出レベルに対する(a)活性化可能抗体のCMを切断できるプロテアーゼの存在下で活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体に結合する標的タンパク質の最大検出レベルの比率を意味する。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のダイナミック範囲は、活性化可能抗体切断剤治療の解離定数に対する、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体切断剤（例えば、酵素）治療の解離定数の比率として計算され得る。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のダイナミック範囲が大きいほど、活性化可能抗体のスイッチング可能表現型がより良好である。比較的高いダイナミック範囲値（例えば、1よりも高い）を有する活性化可能抗体は、活性化可能抗体により結合する標的タンパク質が、切断剤の不在下よりも、活性化可能抗体のCMを切断できる切断剤（例えば、酵素）の存在下において、より高頻度に発生する（例えば、主に発生する）ような、より所望されるスイッチング表現型を示す。

30

40

【0460】

多重特異的活性化可能抗体は、種々の構造的配置構成で提供され得る。多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部についての典型的な式が、下記に提供される。ABのN-からC-末端への順に、その対応するMM及びCMが活性化可能抗体内で逆になされ得ることが特に考えられる。CM及びMMが、例えばCMがMM内に含まれるよう、アミノ酸配列においてオーバーラップすることができることがまた、特に考えられる。

【0461】

例えば、活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ(N)末端領域からカルボキシル(C)末端領域の順に、次の式により表され得る：

50

( M M ) - ( C M ) - ( A B )

( A B ) - ( C M ) - ( M M )

ここで、M Mはマスキング成分であり、C Mは切断可能部分であり、そしてA Bは抗体又はそのフラグメントである。M M及びC Mは上記式において異なる成分として示されるが、本明細書において開示されるすべての典型的な実施形態(式を含む)によれば、M M及びC Mのアミノ酸配列は、C MがM M内に完全に又は部分的に含まれるよう、オーバーラップできると考えられる。さらに、上記式は、活性化可能抗体要素に対してN末端又はC末端に位置決定され得る追加のアミノ酸配列を提供する。

【 0 4 6 2 】

例えば、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ(N)末端領域からカルボキシル(C)末端領域の順に、次の式により表され得る： 10

( M M ) - ( C M ) - ( A B )

( A B ) - ( C M ) - ( M M )

ここで、M Mはマスキング成分であり、C Mは切断可能部分であり、そしてA Bは第1抗体又はそのフラグメントである。M M及びC Mは上記式において異なる成分として示されるが、本明細書において開示されるすべての典型的な実施形態(式を含む)によれば、M M及びC Mのアミノ酸配列は、C MがM M内に完全に又は部分的に含まれるよう、オーバーラップできると考えられる。さらに、上記式は、活性化可能抗体要素に対してN末端又はC末端に位置決定され得る追加のアミノ酸配列を提供する。

【 0 4 6 3 】

特定の実施形態によれば、M MはA Bの天然の結合パートナーではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーを含まないか又はそのパートナーに対する相同性を含まない。他の実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、せいぜい5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%又は80%しか、同一ではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%又は80%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか50%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか25%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか20%しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、M Mは、A Bの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか10%しか同一ではない。 30

【 0 4 6 4 】

多くの実施形態によれば、1又は2以上のM M - C M結合、C M - A B結合、又は両者で柔軟性を提供するために、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体コンストラクト中に、1又は2以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。例えば、A B、M M及び/又はC Mは、所望する柔軟性を提供するために、十分な数の残基(例えば、G l y , S e r、A s p、A s n、特にG l y及びS e r、特にG l y )を含まなくてもよい。そのような活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体コンストラクトのスイッチング可能表現型は、柔軟リンカーを提供するために、1又は2以上のアミノ酸の導入から利益を得ることができる。さらに、下記のように、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体がコンホメーション的に制約されたコンストラクトとして提供される場合、柔軟リンカーは、切断されていない活性化可能抗体及び/又は切断されていない多重特異的活性化可能抗体における環状構造の形成及び維持を促進するために、操作可能的に導入され得る。

【 0 4 6 5 】

例えば、特定の実施形態によれば、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、次の式の1つを含む(ここで、下記式は、N - からC - 末端方向に、又はC - から 50

N - 末端方向に、アミノ酸配列を表す) :

( M M ) - L 1 - ( C M ) - ( A B )

( M M ) - ( C M ) - L 2 - ( A B )

( M M ) - L 1 - ( C M ) - L 2 - ( A B )

ここで、MM、CM及びABは、上記に定義された通りであり；L1及びL2は、それぞれ独立して、及び任意には、存在しても又は不在であっての良く、少なくとも1つの柔軟アミノ酸（例えば、Gly）を含む同一又は異なった柔軟リンカーである。さらに、上記式は、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体要素に対してN末端又はC末端に配置され得る追加のアミノ酸配列を提供する。例として、次のものを挙げることができるが、但しそれらだけには限定されない：標的化部分（例えば、標的組織に存在する細胞の受容体のためのリガンド）及び血清半減期延長部分（例えば、血清タンパク質、例えば免疫グロブリン（すなわち、IgG）又は血清アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン（HAS））に結合するポリペプチド。

10

【0466】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つは、表1に列挙される任意の標的のための結合パートナーである。

【0467】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つは、本明細書に提供される実施例に示される配列を含み、その配列であるか、又はその配列に由来する。

20

【0468】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つは、本明細書に提供される実施例中の実施例2及び/又は実施例4に示される配列を含み、その配列であるか、又はその配列に由来する。

【0469】

いくつかの非制限的实施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるABの少なくとも1つは、表2に列挙される抗体であるか、又はその抗体に由来する。

【0470】

いくつかの実施形態によれば、マスキング部分は、特異的抗体又は抗体フラグメントとの使用のために選択される。例えば、EGFRに結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、配列CISPRG（配列番号164）を含むMMを含む。非制限的な例として、MMは、配列、例えばCISPRGC（配列番号165）；CISPRGCG（配列番号166）；CISPRGCPDGPYVMY（配列番号166）；CISPRGCPDGPYVM（配列番号168）；CISPRGCEPGTYVPT（配列番号169）及びCISPRGCPGQIWHPP（配列番号170）を含むことができる。他の適切なマスキング部分は、PCT国際公開番号第2010/081173号に開示されるEGFR - 特異的マスクの何れか、例えば、非制限的例によれば、下記配列を含む：GSHCLIPINMGAPSC（配列番号171）；CISPRGCGGSSASQSGQGSCLIPINMGAPSC（配列番号172）；CNHHYFYTCGCISPRGCPG（配列番号173）；ADHVFWSYGCSISPRGCPG（配列番号174）；CHHVYWGHCISPRGCPG（配列番号175）；CPHFTTTSCGCISPRGCPG（配列番号176）；CNHHYHYCYCGCISPRGCPG（配列番号177）；CPHVSFGSCGCISPRGCPG（配列番号178）；CPYYTLSYCGCISPRGCPG（配列番号179）；CNHVYFGTCGCISPRGCPG（配列番号180）；CNHFTLTTCGCISPRGCPG（配列番号181）；CHHFTLTTCGCISPRGCPG（配列番号182）；YNPCA TP M C C I S P R G C P G（配列番号183）；CNHHYFYTCGCISPRGCG（配列番号184）；CNHHYHYCYCGCISPRGCG（配列番号185）；CNHVYFGTCGCISPRGCG（配列番号186）；CHHVYWGHCISPRGCG（配列番号187）；CPHFTTTSCGCISPRGCG（配列番号1

30

40

50

88) ; CNHFTLTTCGCISPRGCG (配列番号189) ; CHHFTLTTCGCISPRGCG (配列番号190) ; CPYYTLSYCGCISPRGCG (配列番号191) ; CPHVSFGSCGCISPRGCG (配列番号192) ; ADHVFWSYGCISPRGCG (配列番号193) ; YNPCATPMCCISPRGCG (配列番号194) ; CHHVYWGHCGCISPRGCG (配列番号195) ; C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG (配列番号196) ; CISPRGCGQPISVK (配列番号197) ; CISPRGCTQPHYVSR (配列番号198) ; 及び/または CISPRGCNAVSLGS (配列番号199) 。

## 【0471】

Jagged 標的、例えば Jagged 1 及び/又は Jagged 2 に結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、非制限的例によれば、次の配列を含むマスキング部分を含む： QGQSGQCNIWLVG GDCR G W Q G (配列番号200) ; QGQSGQGGQWCNIWING GDCR G W N G (配列番号201) ; PWC M Q R Q D F L R C P Q P (配列番号202) ; Q L G L P A Y M C T F E C L R (配列番号203) ; C N L W V S G G D C G G L Q G (配列番号204) ; S C S L W T S G S C L P H S P (配列番号205) ; Y C L Q L P H Y M Q A M C G R (配列番号206) ; C F L Y S C T D V S Y W N N T (配列番号207) ; P W C M Q R Q D Y L R C P Q P (配列番号208) ; C N L W I S G G D C R G L A G (配列番号209) ; C N L W V S G G D C R G V Q G (配列番号210) ; C N L W V S G G D C R G L R G (配列番号211) ; C N L W I S G G D C R G L P G (配列番号212) ; C N L W V S G G D C R D A P W (配列番号213) ; C N L W V S G G D C R D L L G (配列番号214) ; C N L W V S G G D C R G L Q G (配列番号215) ; C N L W L H G G D C R G W Q G (配列番号216) ; C N I W L V G G D C R G W Q G (配列番号217) ; C T T W F C G G D C G V M R G (配列番号218) ; C N I W G P S V D C G A L L G (配列番号219) ; C N I W V N G G D C R S F E G (配列番号220) ; Y C L N L P R Y M Q D M C W A (配列番号221) ; Y C L A L P H Y M Q A D C A R (配列番号222) ; C F L Y S C G D V S Y W G S A (配列番号223) ; C Y L Y S C T D S A F W N N R (配列番号224) ; C Y L Y S C N D V S Y W S N T (配列番号225) ; C F L Y S C T D V S Y W (配列番号226) ; C F L Y S C T D V A Y W N S A (配列番号227) ; C F L Y S C T D V S Y W G D T (配列番号228) ; C F L Y S C T D V S Y W G N S (配列番号229) ; C F L Y S C T D V A Y W N N T (配列番号230) ; C F L Y S C G D V S Y W G N P G L S (配列番号231) ; C F L Y S C T D V A Y W S G L (配列番号232) ; C Y L Y S C T D G S Y W N S T (配列番号233) ; C F L Y S C S D V S Y W G N I (配列番号234) ; C F L Y S C T D V A Y W (配列番号235) ; C F L Y S C T D V S Y W G S T (配列番号236) ; C F L Y S C T D V A Y W G D T (配列番号237) ; G C N I W L N G G D C R G W V D P L Q G (配列番号238) ; G C N I W L V G G D C R G W I G D T N G (配列番号239) ; G C N I W L V G G D C R G W I E D S N G (配列番号240) ; G C N I W A N G G D C R G W I D N I D G (配列番号241) ; G C N I W L V G G D C R G W L G E A V G (配列番号242) ; G C N I W L V G G D C R G W L E E A V G (配列番号243) ; G G P A L C N I W L N G G D C R G W S G (配列番号244) ; G A P V F C N I W L N G G D C R G W M G (配列番号245) ; G Q Q Q W C N I W I N G G D C R G W N G (配列番号246) ; G K S E F C N I W L N G G D C R G W I G (配列番号247) ; G T P G G C N I W A N G G D C R G W E G (配列番号248) ; G A S Q Y C N L W I N G G D C R G W R G (配列番号249) ; G C N I W L V G G D C R P W V E G G (配列番号250) ; G C N I W A V G G D C R P F V D G G (配列番号251) ; G C N I W L N G G D C R A W V D T G (配列番号252) ; G C N I W I V G G D C R P F I N D G (配列番号253) ; G C N I W L N G G D C R P V V F G G (配列番号254) ; G C N I W L S G G D C R M F M N E G (配列番号255) ; G C N I W V N G G D C R S F V Y S G (配列

10

20

30

40

50

番号 256) ; GCNIWLNNGGDCRGWEASG (配列番号 257) ; GCNIWAHGGDCRGFIEPG (配列番号 258) ; GCNIWLNNGGDCRTFVASG (配列番号 259) ; GCNIWAHGGDCRGFIEPG (配列番号 260) ; GFLENCNIWLNNGGDCRTG (配列番号 261) ; GIYENCNIWLNNGGDCRMG (配列番号 262) ; 及び / 又は GIPDNCNIWINGGDCRYG (配列番号 263) 。

【0472】

インターロイキン6 標的、例えばインターロイキン6 受容体 (IL-6R) に結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、非制限的な例によれば、下記配列を含むマスキング部分を含む : QGQSGQYGS CSWNYVHIFMDC (配列番号 264) ; QGQSGQGDFDIPFPAHWVPIT (配列番号 265) ; QGQSGQM 10  
GVPAGCVWNYAHIFMDC (配列番号 266) ; YRSCNWNYSIFLDC (配列番号 267) ; PGAFDIPFPAHWVPNT (配列番号 268) ; ESSCVWNYVHIYMDC (配列番号 269) ; YPGCKWNYDRIFLDC (配列番号 270) ; YRTCSWNYVGI FLDC (配列番号 271) ; YGSCSWNYVHIFMDC (配列番号 272) ; YGSCSWNYVHIFLDC (配列番号 273) ; YGSCNWNYSVHIFLDC (配列番号 274) ; YTSCNWNYSVHIFMDC (配列番号 275) ; YPGCKWNYDRIFLDC (配列番号 276) ; WR 20  
SCNWNYSVHIFLDC (配列番号 277) ; WSNCHWNYVHIFLDC (配列番号 278) ; DRSC TWNYSVRI SYDC (配列番号 279) ; SGSCKWDYVHIFLDC (配列番号 280) ; SRSCIWNYSVHIHLDC (配列番号 281) ; SMSCYWQYERIFLDC (配列番号 282) ; YRSCNWNYSVIFLDC (配列番号 283) ; YGSCSWNYVHIFMDC (配列番号 284) ; SGSCKWDYVHIFLDC (配列番号 285) ; YKSCHWDYVHIFLDC (配列番号 286) ; YGSC TWNYSVHIFMEC (配列番号 287) ; FSSCNWNYSVHIFLDC (配列番号 288) ; WRSCNWNYSVHIFLDC (配列番号 289) ; YGSCQWNYVHIFLDC (配列番号 290) ; YRSCNWNYSVHIFLDC (配列番号 291) ; NMSCHWDYVHIFLDC (配列番号 292) ; FG 30  
PCTWNYSARISWDC (配列番号 293) ; XXsCXWXYvhifXdC (配列番号 294) ; MGVPAGCVWNYAHIFMDC (配列番号 295) ; RDTGQCRWDYVHIFMDC (配列番号 296) ; AGVPAGCTWNYSVHIFMEC (配列番号 297) ; VGVPNGCVWNYAHIFMEC (配列番号 298) ; DGGPAGCSWNYVHIFMEC (配列番号 299) ; AVGPAGCWWNYVHIFMEC (配列番号 300) ; CTWNYSVHIFMDCGEGEGP (配列番号 301) ; GGVPEGCTWNYSVHIFMEC (配列番号 302) ; A EVPAGCWNYSVHIFMEC (配列番号 303) ; AGVPAGCTWNYSVHIFMEC (配列番号 304) ; SGASGGCKWNYVHIFMDC (配列番号 305) ; MGVPAGCVWNYAHIFMDC (配列番号 306) ; TPGCRWNYVHIFMECEAL (配列番号 307) ; VGVPNGCVWNYAHIFMEC (配列番号 308) ; PGAFDIPFPAHWVPNT (配列番号 309) ; RGACDIPFPAHWIP 40  
NT (配列番号 310) ; QGDFDIPFPAHWVPIT (配列番号 311) ; XGafDIPFPAHWVPnT (配列番号 312) ; RGDGNDSDIPFPAHWVPRT (配列番号 313) ; SGVGRDRDIPFPAHWVPRT (配列番号 314) ; WAGGNDCDIPFPAHWIPNT (配列番号 315) ; WGDGMDVDIPFPAHWVPVT (配列番号 316) ; AGSGNDSDIPFPAHWVPRT (配列番号 317) ; ESRSGYADIPFPAHWVPRT (配列番号 318) ; 及び / 又は RECGRCGDIPFPAHWVPRT (配列番号 319) 。

【0473】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体の切断可能部分 (CM) は、プロテアーゼ、通常細胞外プロテアーゼの基質として作用する 50

ことができるアミノ酸を含む。CMは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍、及び/又は多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも1つのABの所望する標的と共に、組織に共局在する腫瘍により生成されるプロテアーゼに基づいて選択され得る。目的の標的が、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍、及び/又はプロテアーゼと共に共局在する腫瘍により生成される種々の異なった状態は知られており、ここで前記プロテアーゼの基質は当該技術分野において知られている。癌の例によれば、標的組織は、癌性組織、特に固形腫瘍の癌性組織であり得る。多くの癌、例えば固形腫瘍において、既知基質を有する高められたレベルのプロテアーゼが文献に報告されている。例えば、La Rocca et al, (2004) British J. of Cancer 90(7): 1414-1421を参照のこと。疾患の非制限的例は、次のものを包含する：すべてのタイプの癌（乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、黒色腫、頭部及び頸部、膵臓、等）、リウマチ性関節炎、クローン病、SLE、心血管障害、虚血、等。例えば、指標は、白血病、例えばT細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、リンパ芽球性疾患、例えば多発性骨髄腫、及び固形腫瘍、例えば肺、結腸直腸、前立腺、膵臓及び乳房、例えばトリプルネガティブ乳癌を包含する。例えば、指標は、初期腫瘍起源にかかわらず、骨疾患又は癌における転移；乳癌、例えば非制限的例によれば、ER/PR+乳癌、Her2+乳癌、トリプルネガティブ乳癌；結腸直腸癌；子宮体癌；胃癌；神経膠芽腫；頭頸部癌、例えば食道癌；肺癌、例えば、非制限的例によれば、非小細胞肺癌。多発性骨髄腫、卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；肉腫、例えば骨肉腫；腎臓癌、例えば、非制限的例によれば、腎細胞癌及び/又は皮膚癌、例えば、非制限的例によれば、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、又は黒色腫を包含する。いくつかの実施形態によれば、癌は、扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、皮膚扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、頭頸部扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、肺扁平上皮癌である。

10

20

30

40

#### 【0474】

CMは、約 $0.001 \sim 1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ 又は少なくとも $0.001$ 、 $0.005$ 、 $0.01$ 、 $0.05$ 、 $0.1$ 、 $0.5$ 、 $1$ 、 $2.5$ 、 $5$ 、 $7.5$ 、 $10$ 、 $15$ 、 $20$ 、 $25$ 、 $50$ 、 $75$ 、 $100$ 、 $125$ 、 $150$ 、 $200$ 、 $250$ 、 $500$ 、 $750$ 、 $1000$ 、 $1250$ 又は $1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ の速度で酵素により特異的に切断される。

#### 【0475】

酵素による特異的切断のためには、酵素とCMとの間の接触が行われる。MM及びCMにカップリングされるABを含む活性化可能抗体が、標的及び十分な酵素活性の存在下にある場合、CMは切断され得る。MM及びCMにカップリングされる第1ABを少なくとも含む多重特異的活性化可能抗体が、標的及び十分な酵素活性の存在下にある場合、CMは切断され得る。十分な酵素活性とは、CMと接触し、そして切断をもたらす酵素の能力を意味する。酵素はCMの近傍にあっても良いが、しかし他の細胞因子又は酵素のタンパク質修飾のために切断できないことが容易に想定される。

#### 【0476】

典型的な基質は、表3における次の酵素又はプロテアーゼにより切断できる基質を包含するが、但しそれらだけには限定されない：

## 【表 5】

表 3 : 典型的なプロテアーゼ及び/又は酵素

ADAMS、ADAMTS、例えば ADAM8 ADAM9 ADAM10 ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	システインプロテイナーゼ、 例えば クルジパイン レグマイン オツバシン-2 (Otubain-2)	セリンプロテアーゼ、例えば 活性化プロテインC カテプシン A カテプシン G キマーゼ 凝固因子プロテアーゼ (例えば、FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa)	10
スパラギン酸プロテアーゼ、 例えば BACE レニン	KLKs, 例えば KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK10 KLK11 KLK13 KLK14	エラスターゼ グランザイムB グアニジノベンゾエターゼ HtrA1 ヒト好中球エラスターゼ	
アスパラギン酸カテプシン、 例えば カテプシン D カテプシン E	メタロプロテイナーゼ、例えば メプリン ネプリライシン PSMA BMP-1	ラクトフェリン マラプシン (Marapsin) NS3/4A PACE4 プラスミン PSA tPA トロンビン トリプターゼ uPA	20
カスパーゼ、例えば カスパーゼ 1 カスパーゼ 2 カスパーゼ 3 カスパーゼ 4 カスパーゼ 5 カスパーゼ 6 カスパーゼ 7 カスパーゼ 8 カスパーゼ 9 カスパーゼ 10 カスパーゼ 14	MMPs, 例えば MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13 MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27	II型トランスメンブラン セリンプロテアーゼ (TTSPs), 例えば DESC1 DPP-4 FAP ヘプシン マトリプターゼ-2 MT-SP1/マトリプターゼ TMPRSS2 TMPRSS3 TMPRSS4	30
システイン カテプシン、 例えば カテプシン B カテプシン C カテプシン K カテプシン L カテプシン S カテプシン V/L2 カテプシン X/Z/P			40

## 【 0 4 7 7 】

例えば、いくつかの実施形態によれば、基質は、1又は2以上の次の酵素又はプロテアーゼにより切断できる：uPA、レグマイン、マトリプターゼ、ADAM17、BMP-1、TMPRSS3、TMPRSS4、MMP-9、MMP-12、MMP-13及び/又はMMP-14。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、uPA、レグマイン及びマトリプターゼの群から選択される。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼである。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、uPAを含む。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、レグマインを含む。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを含む。

## 【0478】

いくつかの実施形態によれば、CMは特定プロテアーゼとの使用のために選択される。いくつかの実施形態によれば、CMは、ADAM17、BMP-1、システインプロテアーゼ、例えばカテプシン、HTRA1、レグミン、マトリプターゼ(MT-SP1)、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)、好中球エラスターゼ、TMPRSS、例えばMPRSS3又はTMPRSS4、トロンピン、及びu型プラスミノゲン活性化因子(uPA、また、ウロキナーゼとも呼ばれる)から成る群から選択された少なくとも1つのプロテアーゼの基質である。

## 【0479】

いくつかの実施形態によれば、CMは、ADAM17の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはBMP-1の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはカテプシンの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはシステインの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはHTRA1の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはレグミンの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはマトリプターゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはMMPの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMは好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはトロンピンの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはTMPRSSの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはTMPRSS3の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはTMPRSS4の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはuPAの基質である。

## 【0480】

いくつかの実施形態によれば、切断可能部分は、特定プロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍及び/又は活性化可能抗体の標的と共に共存することが知られている腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の活性化可能抗体への使用のための適切な切断可能部分は、TGRGPSWV(配列番号68);SARGPSRW(配列番号69);TARGPSFK(配列番号70);LSGRSDNH(配列番号67);GGWHTGRN(配列番号71);HTGRSGAL(配列番号72);PLTGRSGG(配列番号73);AARGPAIH(配列番号74);RGP AFNPM(配列番号75);SSRGPAYL(配列番号76);RGPATPIM(配列番号77);RGA(配列番号78);GGQPSGMWGW(配列番号79);FPRPLGITGL(配列番号80);VHMP LGLGP(配列番号81);SPLTGRSG(配列番号82);SAGFSLPA(配列番号83);LAPLGLQRR(配列番号84);SGGPLGVR(配列番号85);及び/又はPLGL(配列番号86)を包含する。

## 【0481】

いくつかの実施形態によれば、CMは、少なくとも1つのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の基質である。MMPの例は、MMP1;MMP2;MMP3;MMP7;MMP8;MMP9;MMP10;MMP11;MMP12;MMP13;MMP14;MMP15;MMP16;MMP17;MMP19;MMP20;MMP23;MMP24;MMP26;及びMMP27を包含する。いくつかの実施形態によれば、CMは、MMP9、MMP14、MMP1、MMP3、MMP13、MMP17、MMP11及びMMP19の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはMMP7の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはMMP9の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMはMMP14の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMは複数のMMPの基質である。いくつかの実施形態によれば、CMは複数の少なくともMMP9及びMMP14の基質である。いくつかの実施形態によれば、CMは同じMMPのための複数の基質を含む。いくつかの実施形態によれば、CMは少なくとも複数のMMP9基質を含む。いくつかの実施形態によれば、CMは少なくとも複数のMMP14基質を含む。

## 【0482】

いくつかの実施形態によれば、CMは、MMPの基質であり、そして配列ISSGLL

SS (配列番号 321); QNQALRMA (配列番号 322); AQNLLGMV (配列番号 323); STFPFGMF (配列番号 324); PVGYTSSL (配列番号 325); DWLYWPGI (配列番号 326); MIAPVAYR (配列番号 327); RPSPMWAY (配列番号 328); WATPRPMR (配列番号 329); FRLLDWQW (配列番号 330); LKAAPRWA (配列番号 331); GPSHLVLT (配列番号 332); LPGGLSPW (配列番号 333); MGLFSEAG (配列番号 334); SPLPLRVP (配列番号 335); RMHLRSLG (配列番号 336); LAAPLGLL (配列番号 337); AVGLLAPP (配列番号 338); LLAPSHRA (配列番号 339); PAGLWLDP (配列番号 340); 及び / 又は ISSGLSS (配列番号 341) を含む。

10

## 【0483】

いくつかの実施態様によれば、CMは、トロンビンの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、トロンビンの基質であり、そして配列GPRSFGL (配列番号 896) 又はGPRSG (配列番号 897) を含む。

## 【0484】

いくつかの実施態様によれば、CMは、下記から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む: NTLSEGRSENHSG (配列番号 898); NTLSEGRSGNHGS (配列番号 899); TSTSEGRSANPRG (配列番号 900); TSEGRSANP (配列番号 901); VAGRSMRP (配列番号 902); VVPEGRRS (配列番号 903); ILPRSPAFA (配列番号 904); MVLGRSLL (配列番号 905); QGRAITFI (配列番号 906); SPRSIMLA (配列番号 907); 及び SMLRSMPL (配列番号 908)。

20

## 【0485】

いくつかの実施態様によれば、CMは、好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、セリンプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、uPAの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、レグマインの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、マトリプターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、システインプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、CMは、システインプロテアーゼ、例えばカテプシンの基質である。

## 【0486】

いくつかの実施態様によれば、CMは、CM1 - CM2 基質であり、そして次の配列を含む: ISSGLLSGRSDNH (配列番号 909); ISSGLLSGGSGGSLSGRSDNH (配列番号 910); AVGLLAPPGGTSTSEGRSANPRG (配列番号 911); TSTSEGRSANPRGGGAVGLLAPP (配列番号 912); VHMP LGFLGP GG TSTSEGRSANPRG (配列番号 913); TSTSEGRSANPRGGGVHMP LGFLGP (配列番号 914); AVGLLAPPGGLSGRSDNH (配列番号 915); LSEGRSDNHGGGAVGLLAPP (配列番号 916); VHMP LGFLGP GGLSGRSDNH (配列番号 917); LSEGRSDNHGGGVHMP LGFLGP (配列番号 918); LSEGRSDNHGGSGGSISSGLLS (配列番号 919); LSEGRSGNHGGSGGSISSGLLS (配列番号 920); ISSGLLSGGSGGSLSGRSGNH (配列番号 921); LSEGRSDNHGGSGGS QNQALRMA (配列番号 922); QNQALRMAGSGGSLSGRSDNH (配列番号 923); LSEGRSGNHGGSGGS QNQALRMA (配列番号 924); QNQALRMAGSGGSLSGRSGNH (配列番号 925) 及び / 又は ISSGLLSGRSGNH (配列番号 926)。

30

40

## 【0487】

いくつかの実施形態によれば、本開示の抗-CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、組換えDNA技法及び真核生物又は原核生物種における発現を用いて、生合成的に製造され得る。活性化可能抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体に関しては、マスキング部分、リンカー配列 (切断可能部分 (C

50

M)及び抗体鎖(重鎖又は軽鎖)を含むことができる)をコードするcDNAが、5'から3'(翻訳された生成物においてN-からC-末端)の順序で連結され、核酸コンストラクトが創造され、これは、従来の抗体発現工程に従い、活性化可能抗体タンパク質、及び/又は多重特異的活性化可能抗体タンパク質として発現される。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CM-抗体を発現し、そして次に、前記タンパク質のN-末端で又はその近くで、マスクを化学的にカップリングすることにより、半合成的に生成され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、切断されていない状態の活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部が、MM-CM-AB又はAB-CM-MMのようにN-末端からC-末端側への構造配置を有するように、抗体を発現し、その後、タンパク質のN-末端又はその近くで、マスク及びCMを化学的にカップリングすることにより生成され得る。

10

## 【0488】

本明細書に記載される組成物への使用のために適切なリンカーは一般的に、標的への少なくとも第1ABの結合の阻害を促進するために、修飾されたAB又は多重特異的活性化可能抗体の柔軟性を提供するリンカーである。適切なリンカーは、容易に選択され、そして何れかの適切な異なった長さのものであり得、例えば1個のアミノ酸(例えば、Gly)~20個のアミノ酸、2個のアミノ酸~15個のアミノ酸、3個のアミノ酸~12個のアミノ酸、4個のアミノ酸~10個のアミノ酸、5個のアミノ酸~9個のアミノ酸、6個のアミノ酸~8個のアミノ酸、又は7個のアミノ酸~8個のアミノ酸であり得、そして1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の長さのアミノ酸であり得る。

20

## 【0489】

典型的な柔軟リンカーは、グリシンポリマー(G)<sub>n</sub>、グリシン-セリンポリマー(例えば、(GS)<sub>n</sub>、(SGGS)<sub>n</sub>(配列番号59)及び(GGS)<sub>n</sub>(配列番号60)[式中、nは、少なくとも1の整数である])、グリシン-アラニンポリマー、アラニン-セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟リンカーを包含する。グリシン及びグリシン-セリンポリマーは、比較的構造化されておらず、従って、構成成分間で中立的なつなぎ鎖(neutral tether)として作用することができる。グリシンは、アラニンよりも著しくファイ・プサイ空間にアクセスし、より長い側鎖を有する残基よりもはるかに低く制限される(Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142(1992)を参照のこと)。典型的な柔軟リンカーは、次の配列を含むが、但しそれらだけには限定されない: GGS(配列番号61)、GGS(配列番号62)、SGGS(配列番号63)、SGGS(配列番号64)、GGS(配列番号65)、SSSS(配列番号66)、及び同様のもの。当業者は、リンカーが柔軟リンカー並びに所望する活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体構造を提供するために低柔軟性の構造を付与する1又は2以上の部分を含むことができるように、活性化可能抗体の設計がすべて又は部分的に柔軟であるリンカーを含み得ることを認識するであろう。

30

## 【0490】

上記に記載される要素の他に、活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の要素、例えば活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体のN-又はC-末端アミノ酸配列を含むことができる。例えば活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、目的の細胞又は組織への送達を促進する標的部分を含むことができる。活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、剤、例えば治療剤、抗腫瘍剤、毒素又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤に結合され得る。剤の例は、本明細書に開示される。

40

## 【0491】

活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体はまた、結合された剤、リンカー及び本開示の活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体に関連して本明細

50

書に記載される他の成分の何れか、例えば非制限的例によれば、表 4 に列挙される剤の何れか、及び / 又は表 5 及び / 又は表 6 に列挙されるリンカーの何れかを含むことができる。

結合された抗体、結合された活性化可能抗体、結合された多重特異的抗体及び / 又は結合された多重特異的活性化可能抗体

【 0 4 9 2 】

いくつかの実施態様によれば、本開示の抗体及び / 又は活性化可能抗体は、剤、例えば治療剤、検出部分又は診断剤に結合され得る。適切な治療剤は、非限定的な例によれば、T細胞由来のリンパ腫の標的への使用のための治療剤を含む。適切な検出可能標識は、蛍光色素（例えば、蛍光団、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、ローダミンイソチオシアネート（TRITC）、Alexa Fluor（登録商標））、近赤外（NIR）色素（例えば、Qdot（登録商標）ナノクリスタル）、コロイド金属、ハプテン、放射性マーカー、ビオチン、及び増幅試薬、例えばストレプトアビジン、又は酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ及びアルカリホスファターゼ）であり得る。

10

【 0 4 9 3 】

活性化可能抗 - CD3 抗体は、剤のための少なくとも1つの結合点を有するが、本明細書に提供される方法及び組成物においては、すべて未満の可能な結合点が剤への結合のために利用できる。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、鎖間ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、鎖間スルフィド結合に含まれる硫黄原子であるが、しかし鎖内ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子ではない。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、システイン、又は硫黄原子を含む他のアミノ酸残基の硫黄原子である。そのような残基は、抗体構造において天然で存在することができるか、又は部位特異的突然変異誘発、化学的変換、又は非天然アミノ酸の誤取り込みにより抗体中に組込まれ得る。

20

【 0 4 9 4 】

ABに、1又は2以上の鎖間ジスルフィド結合及びMMに1又は2以上の鎖内ジスルフィド結合を有する活性化可能抗 - CD3 抗体の結合体の調製方法がまた提供され、そして遊離チオールと反応性の薬剤が提供される。前記方法は一般的に、活性化可能抗体における鎖間ジスルフィド結合を、還元剤、例えばTCEPにより部分的に還元し；そしてその部分的に還元された活性化可能抗体に、遊離チオールと反応性の薬物を結合することを包含する。本明細書において使用される場合、用語「部分的還元」とは、活性化可能抗 - CD3 抗体が、還元剤と接触され、そしてすべて未満ジスルフィド結合、例えばすべて未満の可能な結合部位が還元される状況を意味する。いくつかの実施形態によれば、99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%又は5%未満のすべての可能な結合部位が還元される。

30

【 0 4 9 5 】

さらなる他の実施形態によれば、剤、例えば薬剤を還元し、そして前記剤の置換下で選択をもたらす活性化可能抗 - CD3 抗体に結合する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体のマスキング部分又は他の非 - AB部分の何れかにおける任意の結合部位が還元されないように還元剤により活性化可能抗 - CD3 抗体を部分的に還元すること、及び、ABにおける鎖間チオールに剤を結合することを包含する。結合部位は、所望する部位での結合の発生を可能にする剤の所望する置換を可能にするよう選択される。例えば、還元剤は、TCEPである。還元反応条件、例えば、還元剤対活性化可能抗体の比、インキュベーションの長さ、インキュベーションの間の温度、還元反応溶液のpH、等は、MMが切断されていない状態下で活性化可能抗体のABを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持する、結合された活性化可能抗体を生成する条件を同定することにより決定される。還元剤対活性化可能抗 - CD3 抗体の比は、活性化可能抗体に依存して変化するであろう。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗 - CD3 抗体の比

40

50

は、約 20 : 1 ~ 1 : 1、約 10 : 1 ~ 1 : 1、約 9 : 1 ~ 1 : 1、約 8 : 1 ~ 1 : 1、約 7 : 1 ~ 1 : 1、約 6 : 1 ~ 1 : 1、約 5 : 1 ~ 1 : 1、約 4 : 1 ~ 1 : 1、約 3 : 1 ~ 1 : 1、約 2 : 1 ~ 1 : 1、約 20 : 1 ~ 1 : 1.5、約 10 : 1 ~ 1 : 1.5、約 9 : 1 ~ 1 : 1.5、約 8 : 1 ~ 1 : 1.5、約 7 : 1 ~ 1 : 1.5、約 6 : 1 ~ 1 : 1.5、約 5 : 1 ~ 1 : 1.5、約 4 : 1 ~ 1 : 1.5、約 3 : 1 ~ 1 : 1.5、約 2 : 1 ~ 1 : 1.5、約 1.5 : 1 ~ 1 : 1.5 又は約 1 : 1 ~ 1 : 1.5 の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 5 : 1 ~ 1.5 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1.4 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 8 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 2.5 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。

10

#### 【0496】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗 - CD3 抗体の AB 中の鎖間ジスルフィド結合を還元し、得られる鎖間チオールに、剤、例えばチオール含有剤、例えば薬剤を結合し、前記 AB 上に剤（単数又は複数）を選択的に配置させる方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体中のすべての可能な鎖間チオールを形成することなく、少なくとも 2 つの鎖間チオールを形成するために、AB を還元剤により部分的に還元し；そして前記部分的に還元された AB の鎖間チオールに、前記剤を結合することを一般的に包含する。例えば、活性化可能抗体の AB は、還元剤対活性化可能抗体の所望する比で、約 37 で約 1 時間、部分的に還元される。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗体の比は、約 20 : 1 ~ 1 : 1、約 10 : 1 ~ 1 : 1、約 9 : 1 ~ 1 : 1、約 8 : 1 ~ 1 : 1、約 7 : 1 ~ 1 : 1、約 6 : 1 ~ 1 : 1、約 5 : 1 ~ 1 : 1、約 4 : 1 ~ 1 : 1、約 3 : 1 ~ 1 : 1、約 2 : 1 ~ 1 : 1、約 20 : 1 ~ 1 : 1.5、約 10 : 1 ~ 1 : 1.5、約 9 : 1 ~ 1 : 1.5、約 8 : 1 ~ 1 : 1.5、約 7 : 1 ~ 1 : 1.5、約 6 : 1 ~ 1 : 1.5、約 5 : 1 ~ 1 : 1.5、約 4 : 1 ~ 1 : 1.5、約 3 : 1 ~ 1 : 1.5、約 2 : 1 ~ 1 : 1.5、約 1.5 : 1 ~ 1 : 1.5 又は約 1 : 1 ~ 1 : 1.5 の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 5 : 1 ~ 1.5 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1.4 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 8 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 2.5 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。

20

30

#### 【0497】

チオール含有試薬は、例えばシステイン又は N - アセチルシステインであり得る。還元剤は、例えば TCEP であり得る。いくつかの実施形態によれば、還元された活性化可能抗体は、結合の前、例えばカラムクロマトグラフィー、透析又はダイアフィルトレーションを用いて精製され得る。他方では、還元された抗体は、部分的還元の後、及び結合の前、精製されない。

#### 【0498】

本開示はまた、活性化可能抗体における何れの鎖内ジスルフィド結合も妨害しないで、活性化可能抗体における少なくとも 1 つの鎖間ジスルフィド結合が還元剤により還元されている、部分的に還元された活性化可能抗 - CD3 抗体も提供し、ここで前記活性化可能抗体は、CD3 標的に対して特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（AB）、切断されていない状態下で、活性化可能抗体の AB の前記 CD3 への結合を阻害するマスキング成分（MM）、AB にカップリングされる切断可能部分（CM）（前記 CM はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである）を含む。いくつかの実施形態によれば、前記 MM は、CM を介して AB にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体中の 1 又は 2 以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体内の MM の 1 又は 2 以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、未切断状態での活性化可能抗体は、次のような N - 末端から C - 末端への構造配置を有する

40

50

: MM - CM - AB 又は AB - CM - MM。いくつかの実施形態によれば、還元剤は TCEP である。

【0499】

本明細書に提供される組成物及び方法は、多重特異的活性化可能抗体の活性（例えば、マスキング、活性化又は結合活性）を損なわないで、AB領域の何れかにおける1又は2以上のシステイン残基への1又は2以上の剤の結合を可能にする。いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法は、MMのいずれか内の1又は2以上のジスルフィド結合を減じるか又は他方では、妨害しないで、AB領域の何れかにおける1又は2以上のシステインへの1又は2以上の剤の結合を可能にする。本明細書に提供される組成物及び方法は、1又は2以上の剤、例えば種々の治療、診断及び/又は予防剤の何れかに結合される多重特異的活性化可能抗体を生成し、好ましくは、前記剤の何れも多重特異的活性化可能抗体のMMの何れにも結合されていない。本明細書に提供される組成物及び方法は、各MMが切断されていない状態下で多重特異的活性化可能抗体のその対応するABを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された多重特異的活性化可能抗体を生成する。本明細書に提供される組成物及び方法は、活性可能抗体が、CMを切断できるプロテアーゼの存在下で、まだ活性化されている、すなわち切断されている、結合された多重特異的活性化可能抗体を生成する。

10

【0500】

多重特異的活性化可能抗体は、剤のための少なくとも1つの結合点を有するが、本明細書中で提供される方法及び組成物において、すべての可能な結合点に満たないものが剤への結合に利用できる。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、鎖間ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、鎖間スルフィド結合に含まれる硫黄原子であるが、しかし鎖内ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子ではない。いくつかの実施形態によれば、1又は2以上の結合点は、システイン、又は硫黄原子を含む他のアミノ酸残基の硫黄原子である。そのような残基は、抗体構造で天然に存在することができるか、又は部位特異的突然変異誘発、化学的変換、又は非天然アミノ酸の誤取り込みにより抗体中に組込まれ得る。

20

【0501】

1又は2以上のABに、1又は2以上の鎖間ジスルフィド結合及び対応するMMに1又は2以上の鎖内ジスルフィド結合を有する多重特異的活性化可能抗体の結合体の調製方法がまた提供され、そして遊離チオールと反応性の薬剤が提供される。前記方法は一般的に、活性化可能抗体における鎖間ジスルフィド結合を、還元剤、例えばTCEPにより部分的に還元し；そしてその部分的に還元された活性化可能抗体に、遊離チオールと反応性の薬物を結合することを包含する。本明細書において使用される場合、用語「部分的還元」とは、多重特異的活性化可能抗体が、還元剤と接触され、そしてすべて未満ジスルフィド結合、例えばすべて未満の可能な結合部位が還元される状況を意味する。いくつかの実施形態によれば、99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%又は5%未満のすべての可能な結合部位が還元される。

30

40

【0502】

さらなる他の実施形態によれば、剤、例えば薬剤を還元し、そして前記剤の置換下で選択をもたらす多重特異的活性化可能抗体に結合する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体のマスキング部分又は他の非-AB部分の何れかにおける任意の結合部位が還元されないように、還元剤により多重特異的活性化可能抗体を部分的に還元すること、及び、多重特異的活性化可能抗体の1又は2以上のAB領域における鎖間チオールに剤を結合することを包含する。結合部位は、所望する部位での結合の発生を可能にする剤の所望する置換を可能にするよう選択される。例えば、還元剤は、TCEPである。還元反応条件、例えば還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比、インキュベーションの長さ、インキュベーションの間の温度、還元反応溶液のpH、等が、MMが切断されていない状態下で

50

活性化可能抗体の A B を抗体を効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された活性化可能抗体を生成する条件を同定することにより決定される。還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比は、活性化可能抗体に依存して変化するであろう。いくつかの実施形態によれば、還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比は、約 20 : 1 ~ 1 : 1、約 10 : 1 ~ 1 : 1、約 9 : 1 ~ 1 : 1、約 8 : 1 ~ 1 : 1、約 7 : 1 ~ 1 : 1、約 6 : 1 ~ 1 : 1、約 5 : 1 ~ 1 : 1、約 4 : 1 ~ 1 : 1、約 3 : 1 ~ 1 : 1、約 2 : 1 ~ 1 : 1、約 20 : 1 ~ 1 : 1.5、約 10 : 1 ~ 1 : 1.5、約 9 : 1 ~ 1 : 1.5、約 8 : 1 ~ 1 : 1.5、約 7 : 1 ~ 1 : 1.5、約 6 : 1 ~ 1 : 1.5、約 5 : 1 ~ 1 : 1.5、約 4 : 1 ~ 1 : 1.5、約 3 : 1 ~ 1 : 1.5、約 2 : 1 ~ 1 : 1.5、約 1.5 : 1 ~ 1 : 1.5 又は約 1 : 1 ~ 1 : 1.5 の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 5 : 1 ~ 1.5 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1.4 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 8 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 2.5 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。

#### 【0503】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の 1 又は 2 以上の A B 領域中の鎖間ジスルフィド結合を還元し、そして得られる鎖間チオールに、剤、例えばチオール含有剤、例えば薬剤を結合し、前記 A B 上に剤を選択的に配置する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体中のすべての可能な鎖間チオールを形成することなく、少なくとも 2 つの鎖間チオールを形成するために、1 又は 2 以上の A B 領域を還元剤により部分的に還元し；そして前記部分的に還元された A B の鎖間チオールに、前記剤を結合することを一般的に包含する。例えば、多重特異的活性化可能抗体の 1 又は 2 以上の A B 領域は、還元剤対活性化可能抗体の所望する比で、約 37 で約 1 時間、部分的に還元される。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗体の比は、約 20 : 1 ~ 1 : 1、約 10 : 1 ~ 1 : 1、約 9 : 1 ~ 1 : 1、約 8 : 1 ~ 1 : 1、約 7 : 1 ~ 1 : 1、約 6 : 1 ~ 1 : 1、約 5 : 1 ~ 1 : 1、約 4 : 1 ~ 1 : 1、約 3 : 1 ~ 1 : 1、約 2 : 1 ~ 1 : 1、約 20 : 1 ~ 1 : 1.5、約 10 : 1 ~ 1 : 1.5、約 9 : 1 ~ 1 : 1.5、約 8 : 1 ~ 1 : 1.5、約 7 : 1 ~ 1 : 1.5、約 6 : 1 ~ 1 : 1.5、約 5 : 1 ~ 1 : 1.5、約 4 : 1 ~ 1 : 1.5、約 3 : 1 ~ 1 : 1.5、約 2 : 1 ~ 1 : 1.5、約 1.5 : 1 ~ 1 : 1.5 又は約 1 : 1 ~ 1 : 1.5 の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 5 : 1 ~ 1.5 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 4 : 1 ~ 1.4 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 8 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約 2.5 : 1 ~ 1 : 1 の範囲にある。

#### 【0504】

チオール含有試薬は、例えばシステイン又は N - アセチルシステインであり得る。還元剤は、例えば TCEP であり得る。いくつかの実施形態によれば、還元された活性化可能抗体は、結合の前、例えばカラムクロマトグラフィー、透析又はダイアフィルトレーションを用いて精製され得る。他方では、還元された抗体は、部分的還元の後、及び結合の前、精製されない。

#### 【0505】

本開示はまた、多重特異的活性化可能抗体における何れかの鎖内ジスルフィド結合も妨害しないで、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも 1 つの鎖間ジスルフィド結合が還元剤により還元されている、部分的に還元された多重特異的活性化可能抗体も提供し、ここで前記多重特異的活性化可能抗体は、標準に対して特異的に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 )、切断されていない状態下で、多重特異的活性化可能抗体の A B の前記標的への結合を阻害する第 1 マスキング成分 ( M M 1 )、A B 1 にカップリングされる第 1 切断可能成分 ( C M 1 ) ( 前記 C M 1 はプロテアーゼの基質として

機能するポリペプチドである)、及び第2標的に対して特異的に結合する第2抗体又はその抗原結合フラグメント(AB2)を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、前記MM1は、CM1を介してAB1にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の1又は2以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体内のMM1の1又は2以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、還元剤は、TCEPである。

#### 【0506】

本開示はまた、細胞毒性剤、例えば毒素(例えば、細菌、菌類、植物又は動物起源の酵素的活性毒素、又はそのフラグメント)、又は放射性同位体(すなわち、放射性結合体)に結合される、抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体を含む免疫結合体にも関連する。疾患T細胞の標的化、例えばT細胞由来のリンパ腫への使用のための適切な細胞毒性剤は、例えばドラスタチン及びその誘導体(例えば、アウリスタチンE、AFP、MMAD、MMAF、MMAE)を含む。例えば、細胞毒性剤は、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)である。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、モノメチルアウリスタチンD(MMAD)である。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、表4に列挙される群から選択された剤である。いくつかの実施形態によれば、剤はドラスタチンである。いくつかの実施形態によれば、剤はアウリスタチン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤は、アウリスタチンE又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である。いくつかの実施形態によれば、剤はメイタンシノイド又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はDM1又はDM4である。いくつかの実施形態によれば、剤はデュオカルマイシン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はカリケアマイシン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤は、ピロロベンゾジアゼピンである。

#### 【0507】

使用され得る酵素的活性毒素及びそのフラグメントは、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、外毒素A鎖(緑膿菌からの)、リシンA鎖、アプリンA鎖、モデシンA鎖、 $\alpha$ -サルシン、シナアブラギリ(*Aleurites fordii*)タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ(*Phytolacca americana*)タンパク質(PAPI、PAPII及びPAP-S)、ニガウリ(*Momordica charantia*)阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ(*Saponaaria officinalis*)阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン(*restrictocin*)、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテセンを包含する。種々の放射性核種が放射性物質結合抗体の生成のために利用できる。例としては、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{131}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 及び $^{89}\text{Zr}$ を挙げることができる。

#### 【0508】

抗体及び細胞毒性剤の結合体は、種々の二官能タンパク質-カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)、イミノチオラン(IT)、イミドエステルの二官能誘導体(例えば、ジメチルアジピミデートHCL)、活性エステル(例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル)、アルデヒド(例えば、グルタルアルデヒド)、ビス-アジド化合物(例えば、ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサンジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアネート(例えば、トルエン2,6-ジイソシアネート)、及びビス-活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を用いて製造される。例えば、リシン免疫毒素がVitetta et al., *Science* 238:1098(1987)に記載のようにして調製され得る。 $^{14}\text{C}$ -標識された1-イソチオシアネートベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は、抗体への放射性核種の結合のための典型的なキレート

剤である。(国際公開第94/11026号を参照のこと)。

【0509】

表4は、本明細書に記載される開示に使用され得る典型的な薬剤のいくつかを列挙するが、しかし決して網羅的な列挙を意味するものではない。

【表6-1】

表4：結合のための典型的な薬剤

<b>細胞毒性剤</b>		
アウリスタチン	ツルボスタチン (Turbostatin)	
アウリスタチンE	フェンスタチン (Phenstatins)	10
モノメチルアウリスタチンD (MMAD)	ヒドロキシフェンスタチン	
モノメチルアウリスタチン(MMAE)	スポンギスタチン5	
デスメチルアウリスタチンE (DMAE)	スポンギスタチン7	
アウリスタチンF	ハリスタチン1	
モノメチルアウリスタチンF (MMAF)	ハリスタチン2	
デスメチルアウリスタチンF (DMAF)	ハリスタチン3	
アウリスタチン誘導体、例えばそのアミド	修飾されたブリオスタチン	
アウリスタチンチラミン	ヘイロースタチン	
アウリスタチンキノリン	ピロロベンズイミダゾール(PBI)	
ドラスタチン	シブロスタチン6 (Gibrostatin6)	
ドラスタチン誘導体	ドキサリホルム (Doxaliform)	20
ドラスタチン 16 DmJ	アントラサイクリン類似体	
ドラスタチン 16 Dpv		
メイタンシノイド、例えばDM-1; DM-4		
メイタンシノイド誘導体	セマドチン類似体 (GemCH2-SH)	
デュオカルマイシン	シュードモナス毒素 A (PE38) 変異体	
デュオカルマイシン誘導体	シュードモナス毒素 A (ZZ-PE38) 変異体	
α-アマニチン	ZJ-101	
アントラサイクリン	OSW-1	
ドキシソルピシン	06-ベンジルグアニンの4-ニトロベンジル	
	オキシカルボニル誘導体	
ダウノルビシン	トポイソメラーゼ阻害剤	
ブリオスタチン	ヘミアステルリン (Hemiasterlin)	30
カンプトテシン	セファロタキシン	
カンプトテシン誘導体	ホモハリングトニン	
7-置換カンプトテシン	ピロロベンゾジアゼピンダイマー (PBDs)	
10, 11-ジフルオロメチレンジオキシカンプトテシン	官能化ピロロベンゾジアゼピン	
コンブレタスタチン	カリケアマイシン	
デプロモアプリシアトキシシン	ポドフィロトキシシン	
カハラリド-F	タキサン	
ディスコデルモライド	ビンカルカロイド	
エクチナサイジン		
	<b>結合可能な検出試薬</b>	
<b>抗ウイルス薬</b>	フルオレセイン及びその誘導体	40
アシクロビル	フルオレセインイソチオシアネート (FITC)	
ビラ A		
シンメトレル		
	<b>放射性医薬</b>	
	<sup>125</sup> I	

## 【表 6 - 2】

**抗真菌剤**

ナイスタチン

131 I

89 Zr

111 In

**追加の抗腫瘍薬**

アドリアマイシン

123 I

131 I

セルビジン (Gerubidine)

99 mTc

ブレオマイシン

201 Tl

アルケラン

133 Xe

ベルバン

11 C

オンコビン

62 Cu

フルオロウラシル

18 F

メトトレキサート

68 Ga

チオテパ

13 N

ビスアントレン

15 O

ノバントロン

38 K

チオグアニン

82 Rb

プロカルバジン

99 mTc (テクネチウム)

シタラビン

10

20

**重金属**

バリウム

金

白金

**抗菌薬**

アミノグリコシド

ストレプトマイシン

ネオマイシン

カナマイシン

アミカシン

ゲンタマイシン

トブラマイシン

S ストレプトマイシン B

スペクチノマイシン

アンピシリン

スルファニルアミド

ポリミキシン

クロラムフェニコール

**抗-マイコプラズマ**

タイロシン

スペクチノマイシン

30

## 【0510】

当業者は、多くの種類の可能性ある部分が、得られる本開示の抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体にカップリングされ得ることを認識するであろう(例えば、“Conjugate Vaccines”, Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, New York, (1989)を参照のこと、この全内容は、引用により本明細書に組込まれる)。

## 【0511】

カップリングは、抗体及び他の部分がそれらのそれぞれの活性をできるだけ長く保持するよう、2つの分子を結合するであろう任意の化学反応により達成される。この結合は、多くの化学機構、例えば共有結合、親和性結合、インターカレーション、配位結合及び錯

50

体形成を包含することができる。しかしながら、いくつかの実施形態によれば、好ましい結合は共有結合である。共有結合は、既存の側鎖の直接的縮合により又は外部架橋分子の取り組みにより達成され得る。多くの二価又は多価結合剤が、タンパク質分子、例えば本開示の抗体を、他の分子にカップリングすることにおいて有用である。例えば、代表的なカップリング剤は、有機化合物、例えばチオエステル、カルボジイミド、スクシンイミドエステル、ジイソシアネート、グルタルアルデヒド、ジアゾベンゼン及びヘキサメチレンジアミンを包含することができる。この列挙は、当該技術分野において知られている種々の種類のカップリング剤を網羅することを意図するものではなく、むしろ、より一般的なカップリング剤の例である。(Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133: 1335 - 2549 (1984); Jansen et al., Immunological Reviews 62: 185 - 216 (1982); 及び Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987)を参照のこと)。

#### 【0512】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法の他に、結合された活性化可能抗体はまた、活性化可能抗体配列に挿入されるか、又は他方では、含まれる修飾されたアミノ酸配列を通して、部位特異的結合のために修飾され得る。それらの修飾されたアミノ酸配列は、結合された活性化可能抗体内での結合された剤の制御された置換及び/又は投与を可能にするよう設計される。例えば、活性化可能抗体は、反応性チオール基を提供し、そしてタンパク質の折りたたみ及びアセンブリーに負の影響を与えず、又は抗原結合も変更しない、軽鎖及び重鎖上の位置でのシステイン置換を含むよう操作され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、結合のための適切な部位を提供するために、活性化可能抗体内に1又は2以上の非天然のアミノ酸残基を含むか又は他方では、導入するよう操作され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、その活性化可能抗体配列内に酵素的に活性化可能ペプチド配列を含むか又は他方では、導入するよう操作され得る。

#### 【0513】

適切なリンカーは、文献に記載されている。(例えば、MBS (M-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル)の使用を記載する、Ramakrishnan, S. et al., Cancer Res. 44: 201 - 208 (1984)を参照のこと)。また、オリゴペプチドリンカーにより抗体にカップリングされる、八口ゲン化されたアセチルヒドラジド誘導体の使用を記載する米国特許第5,030,719号も参照のこと。特に適切なリンカーは、次のものを包含する:(i) SMP T (4-スクシンイミジルオキシカルボニル- -メチル- - (2-ピリジル-ジチオ) -トルエン (Pierce Chem. Co., カタログ番号 (21558G)); (ii) SPDP (スクシンイミジル-6-[3-(2-ピリジルジチオ)プロピオンアミド]ヘキサノエート (Pierce Chem. Co. カタログ番号 21651G); 及び (iii) スルホ-LC-SPDP (スルホスクシンイミジル-6-[3-(2-ピリジルジチオ) -プロピオンアミド] -ヘキサノエート (Pierce Chem. Co. カタログ番号 2165-G)。追加のリンカーは、SMCC、スルホ-SMCC、SPDB又はスルホ-SPDBを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

#### 【0514】

上記に記載されるリンカーは、異なった属性を有する成分を含み、従って、異なった物理-化学性質を有する結合体を導く。例えば、リンカーSMP Tは、立体的にヒンダードされたジスルフィド結合を含み、そして高められた安定性を有する結合体を形成することができる。ジスルフィド結合は一般的に、ジスルフィド結合がインビトロで切断され、低い利用可能な結合体をもたらすので、他の結合よりも安定性が低い。

#### 【0515】

試薬EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩は、カルボン酸及び第1又は第2アミンにより出発してカルボキサミドを創造するのに有

用である。従って、EDCは、リンカー又は毒素におけるカルボン酸と、抗体におけるリシン残基とを連結するか、又はリンカー又は毒素におけるアミンと、抗体におけるアスパラギン酸又はグルタミン酸残基とを連結するために、使用され得る。EDCを使用する、そのような結合反応は、NHS (N-ヒドロキシスクシンイミド) 又はスルホ-NHS (N-ヒドロキシ-3-オキシスルホニルスクシンイミド) の添加により増強され得る。そのような結合反応へのNHS又はスルホ-NHSの添加は、結合反応の速度、完全性、選択性及び再現性を増強することができる。

【0516】

いくつかの実施形態によれば、リンカーは切断可能である。いくつかの実施形態によれば、リンカーは非切断可能である。いくつかの実施形態によれば、複数のリンカーが存在する。それらの複数のリンカーはすべて同じである。例えば切断可能か又は非切断可能であり、又はそれらの複数のリンカーは異なっており、例えば、少なくとも1つは切断可能であり、そして少なくとも1つは非切断可能である。

10

【0517】

本開示は、次のように、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体のABに剤を結合するためのいくつかの方法を利用する：(a) ABの炭水化物部分への結合、又は(b) ABのスルフヒドリル基への結合、又は(c) ABのアミノ基への結合、又は(d) ABのカルボキシル基への結合。本開示によれば、ABは、少なくとも2つの反応性基を有する中間リンカーを通して剤に共有結合され得、ここで1つの反応性基はABと反応し、そして1つの基は剤と反応する。任意の適合性有機化合物を含むことができるリンカーは、AB(又は剤)との反応がAB反応性及び選択性に悪影響を及ぼさないよう選択される。さらに、剤へのリンカーの結合は、剤の活性を破壊しない。酸化された抗体又は酸化された抗体フラグメントとの反応のための適切なリンカーは、第1アミン、第2アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシルアミン、フェニルヒドラジン、セミカルバジド及びチオセミフルバジド基から成る群から選択されたアミンを含むそれらのリンカーである。そのような反応性官能基は、リンカーの構造の一部として存在するか、又はそのような基を含まないリンカーの適切な化学的修飾により導入され得る。

20

【0518】

本開示によれば、抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の還元されたABへの結合のための適切なリンカーは、還元された抗体又はフラグメントのスルフヒドリル基と反応できる特定の反応性基を有するそれらのリンカーを包含する。そのような反応性基は次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：反応性ハロアルキル基(例えば、ハロアセチル基を包含する)、p-マ-キユーリー安息香酸基及びマイケル型付加反応することができる基(例えば、マレイミド、及びMitra and Lawton, 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110により記載されるタイプの基を包含する)。

30

【0519】

本開示によれば、抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の酸化も又は還元もされていないABへの結合のための適切なリンカーは、ABにおける修飾されていないリシン残基に存在する第1アミンと反応することができる特定の官能基を有するそれらのリンカーである。そのような反応性基は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：NHSカルボン酸又は炭酸エステル、スルホ-NHSカルボン酸又は炭酸エステル、4-ニトロフェニルカルボン酸又は炭酸エステル、ペンクフルオロフェニルカルボン酸又は炭酸エステル、アシルイミダゾール、イソシアネート及びインチオシアネート。

40

【0520】

本開示によれば、酸化も、還元もされていないABへの結合のための適切なリンカーは、適切な試薬により活性化された、ABにおけるアスパラギン酸又はグルタミン酸残基に存在するカルボン酸基と反応することができる特定の官能基を有するそれらのリンカーを包含する。適切な活性化試薬は、付加されたNHS又はスルホ-NHSを有するか又は有

50

さない EDC、及びカルボキサミド形成のために利用される他の脱水剤を包含する。それらの場合、適切なリンカーに存在する官能基は、第 1 及び第 2 アミン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン及びヒドラジドを包含する。

【0521】

剤は、リンカーが AB に結合される前又は後、リンカーに結合され得る。特定の用途によれば、リンカーが関連する剤を有さない AB - リンカー中間体を、最初に生成することが所望される。特定の用途に依存して、特定の剤がリンカーに共有結合され得る。他の実施形態によれば、AB が、MM、CM 及び関連するリンカーに、まず結合され、そして次に、結合する目的のためにリンカーに結合される。

【0522】

分枝状リンカー：特定の実施形態によれば、剤の結合のための複数の部位を有する分枝状リンカーが使用される。複数部位リンカーに関しては、AB への単一の共有結合が、多数の部位で剤を結合できる AB - リンカー中間体をもたらす。前記部位は、アルデヒド又はスルフヒドリル基であり得るか、又は剤が結合され得る任意の化学部位であり得る。

【0523】

いくつかの実施態様によれば、より高い比活性（又は AB に対する剤の高い比率）が、AB 上の複数の部位での単一の部位リンカーの結合により達成され得る。この複数の部位は、2 種の方法の何れかにより AB 中に導入され得る。最初に、1 つの方法は、同じ AB に複数のアルデヒド基及び / 又はスルフヒドリル基を生成することができる。第 2 に、1 つの方法は、リンカーへの続く結合のために複数の官能部位を有する「分枝状リンカー」を、AB のアルデヒド又はスルフヒドリルに結合することができる。分枝状リンカー又は複数部位リンカーの官能部位は、アルデヒド又はスルフヒドリル基であり得るか、又はリンカーが結合され得る任意の化学部位であり得る。さらに高い比活性がそれらの 2 種のアプローチを組合すことにより、すなわち AB 上のいくつかの部位で複数部位リンカーを結合することにより得られる。

【0524】

切断可能リンカー：補体系の酵素、例えばウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、トリプシン、プラスミン、又はタンパク質分解活性を有する別の酵素（但し、それだけには限定されない）による切断に対して感受性であるペプチドリンカーが、本開示の 1 つの実施形態に使用され得る。本開示の 1 つの方法によれば、剤が補体による切断に感受性のリンカーを介して結合される。抗体は、補体を活性化できる種類から選択される。従って、抗体 - 剤結合体は、補体カスケードを活性化し、そして標的部位で剤を開放する。本開示の別の方法によれば、剤は、タンパク質分解活性を有する酵素、例えばウロキナーゼ、組織プラスミノゲン、活性化因子、プラスミン又はトリプシンによる切断に対して感受性のリンカーを介して結合される。それらの切断可能リンカーは、細胞外毒素、例えば非制限的例によれば、表 4 に示される細胞外毒性の何れかを含む、結合された活性化可能抗体において有用である。

【0525】

切断可能リンカー配列の非制限的な例が、表 5 に提供される。

10

20

30

40

50

## 【表 7】

表 5 : 結合のための典型的なリンカー配列

切断可能配列のタイプ	アミノ酸	
<u>プラスミン切断可能配列</u>		
プロ-ウロキナーゼ	PRFKIIGG (配列番号 3 4 2)	
	PRFRIIGG (配列番号 3 4 3)	
TGF $\beta$	SSRHRRALD (配列番号 3 4 4)	
プラスミノーゲン	RKSSIIIRMDVVL (配列番号 3 4 5)	10
スタフィロキナーゼ	SSSFDKGKYKKGDDA (配列番号 3 4 6)	
	SSSFDKGKYKRGDDA (配列番号 3 4 7)	
<u>第Xa因子切断可能配列</u>	IEGR (配列番号 3 4 8)	
	IDGR (配列番号 3 4 9)	
	GGSIDGR (配列番号 3 5 0)	
<u>MMP 切断可能配列</u>		
ゼラチナーゼA	PLGLWA (配列番号 3 5 1)	
<u>コラゲナーゼ切断可能配列</u>		
ウシ皮膚コラーゲン ( $\alpha 1$ (I) 鎖)	GPQGIAGQ (配列番号 3 5 2)	
ウシ皮膚コラーゲン ( $\alpha 2$ (I) 鎖)	GPQGLLGA (配列番号 3 5 3)	20
ウシ軟骨コラーゲン ( $\alpha 1$ (II) 鎖)	GIAGQ (配列番号 3 5 4)	
ヒト肝臓コラーゲン ( $\alpha 1$ (III) 鎖)	GPLGIAGI (配列番号 3 5 5)	
ヒト $\alpha_2$ M	GPEGLRVG (配列番号 3 5 6)	
ヒト P Z P	YGAGLGVV (配列番号 3 5 7)	
	AGLGVVER (配列番号 3 5 8)	
	AGLGISST (配列番号 3 5 9)	
ラット $\alpha_1$ M	EPQALAMS (配列番号 3 6 0)	
	QALAMSAI (配列番号 3 6 1)	
ラット $\alpha_2$ M	AAYHLVSQ (配列番号 673 6 2)	
	MDAFLESS (配列番号 3 6 3)	
	ESLPVVAV (配列番号 3 6 4)	30
ラット $\alpha_1$ I <sub>3</sub> (2 J)	SAPAVESE (配列番号 3 6 5)	
ラット $\alpha_1$ I <sub>3</sub> (2 7 J)	DVAQFVLT (配列番号 3 6 6)	
ヒト線維芽細胞コラゲナーゼ (自己分解切断)	VAQFVLTE (配列番号 3 6 7)	
	AQFVLTEG (配列番号 3 6 8)	
	PVQPIGPQ (配列番号 3 6 9)	

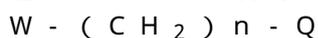
## 【0 5 2 6】

さらに、剤は、ジスルフィド結合（例えば、システイン残基上のジスルフィド結合）を介して A B に結合され得る。多くの腫瘍は天然において、高レベルのグルタチオン（還元剤）を放出するので、これがジスルフィド結合を還元し、送達の部位での剤の続く放出を引き起す。特定の実施形態によれば、C M を修飾する還元剤はまた、結合された活性化可能抗体のリンカーを修飾するであろう。

40

## 【0 5 2 7】

スペーサー及び切断可能要素：さらに別の実施形態によれば、剤と、活性可能抗体の A B との間の空間を最適化するような手段でリンカーを構成する必要がある。これは、下記一般構造のリンカーの使用により達成され得る：



（式中、W は、- - NH - - CH<sub>2</sub> - - 又は - - CH<sub>2</sub> - - のいずれかであり；

Q は、アミノ酸、ペプチドであり；及び

50

n は、0 ~ 20 の整数である )

【0528】

さらに他の実施形態によれば、リンカーはスパーサー要素及び切断可能要素を含むことができる。スパーサー要素は、切断可能要素が切断を担当する酵素により接近できるように A B のコアから離れて、切断可能要素を配置するよう作用する。上記に記載される特定の分枝リンカーが、スパーサー要素として作用することができる。

【0529】

この議論を通して、剤へのリンカーの結合（又は切断可能要素へのスパーサー要素の、又は剤への切断可能要素の結合）は、結合又は反応の特定のモードである必要はないことが理解されるべきである。適切な安定性及び生物学的適合性の生成物を提供する任意の反応が許容できる。

10

【0530】

血清補体及びリンカーの選択：本開示の1つの方法によれば、剤の放出が所望される場合、補体を活性化できる種類の抗体である A B が使用される。その得られる結合体は、抗原を結合し、そしてカスケードを活性化する両能力を保持する。従って、本開示のこの実施形態によれば、剤は、切断可能リンカー又は切断可能要素の一端に連結され、そしてリンカー基の他端が A B 上の特異的部位に結合される。例えば、剤がヒドロキシ基又はアミノ基を有する場合、それは、ペプチド、アミノ酸又は他の適切に選択されたリンカーのカルボキシ末端に、それぞれ、エステル又はアミド結合を介して結合され得る。例えば、そのような剤は、カルボジイミド反応を介してリンカーペプチドに結合され得る。剤が、リンカーへの結合を妨げる官能基を含む場合、それらの妨害官能基は、結合の前、ブロックされ、そして生成物の結合体又は中間体が製造されるとすぐに、脱ブロックされる。次に、リンカーの反対又はアミノ末端が、直接、又は補体を活性化できる A B への結合のために、さらなる修飾の後、使用される。

20

【0531】

リンカー（又はリンカーのスパーサー要素）は何れかの所望する長さのものであり、その一端は、活性化可能抗体の A B 上の特異的部位に共有結合される。リンカー又はスパーサー要素の他の末端は、アミノ酸又はペプチドリナーに結合され得る。

【0532】

従って、それらの結合体が補体の存在下で抗原に結合する場合、剤をリンカーに結合するアミド又はエステル結合が切断され、その活性形での剤の放出がもたらされる。それらの結合体は、対象に投与される場合、標的部位での剤の送達又は放出を達成し、そして表4のそれら（但し、それらに制限されない）に提示されるように、薬剤、抗生物質、代謝拮抗剤、抗増殖剤及び同様のもののインビボ送達のために特に効果的である。

30

【0533】

補体活性化を伴わない放出のためのリンカー：標的化された送達のさらなる別の用途によれば、補体活性化を伴わない剤の放出は、補体カスケードの活性化が最終的には、標的細胞を溶解するので、所望される。従って、このアプローチは、剤の送達及び放出が標的細胞を死滅しないで、達成されるべきである場合、有用である。これらは、細胞メディエーター、例えばホルモン、酵素、副腎皮質ステロイド、神経伝達物質、遺伝子又は酵素の標的細胞への送達が所望される場合が目的である。それらの結合体は、血清プロテアーゼによる切断に対して軽度に感受性であるリンカーを介して、補体を活性化できない A B に剤を結合することにより調製され得る。この結合体が個人に投与される場合、抗原-抗体補体がすばやく形成するが、剤の切断はゆっくり生じ、従って、標的部位での化合物の放出がもたらされる。

40

【0534】

生化学架橋剤：他の実施形態によれば、活性化可能抗体は、特定の生化学的架橋剤を用いて、1又は2以上の治療剤に結合され得る。架橋試薬は、2種の異なった分子の官能基を一緒に結合する分子橋を形成する。段階的に2つの異なったタンパク質を連結するためには、所望しないホモポリマー形成を排除するヘテロ-二官能性架橋剤が使用され得る。

50

## 【 0 5 3 5 】

リソソームプロテアーゼにより切断可能なペプチジルリンカー、例えばVal-Cit、Val-Ala又は他のジペプチドがまた有用である。さらに、リソソームの低pH環境下で切断可能な酸-不安定性リンカー、例えばビス-シアリルエーテルが使用され得る。他の適切なリンカーは、カテプシン-不安定性基質、特に酸性pHで最適な機能を示すそれらを包含する。

## 【 0 5 3 6 】

典型的なヘテロ-二官能性架橋剤が表6に参照される。

## 【 表 8 】

10

表6：典型的なヘテロ-二官能性架橋剤

ヘテロ-二官能性架橋剤			
リンカー	以下に対する反応性	利点及び用途	架橋結合後の スペーサー アームの長さ(Å)
SMPT	第一アミン スルフヒドリル	高い安定性	11.2 Å
SPDP	第一アミン スルフヒドリル	チオール化 切断可能な架橋	6.8 Å
LC-SPDP	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム	15.6 Å
スルホ-LC-SPDP	第一アミン	エクステンダースペーサー アーム	15.6 Å
SMCC	スルフヒドリル 第一アミン スルフヒドリル	水溶性 安定したマレイミド反応基 酵素-抗体結合 ハプテン-キャリアタンパク質結合	11.6 Å
スルホ-SMCC	第一アミン スルフヒドリル	安定したマレイミド反応基 水溶性 酵素-抗体結合	11.6 Å
MBS	第一アミン スルフヒドリル	酵素-抗体結合 ハプテン-キャリアタンパク質結合	9.9 Å
スルホ-MBS	第一アミン スルフヒドリル	水溶性	9.9 Å
SIAB	第一アミン スルフヒドリル	酵素-抗体結合	10.6 Å
スルホ-SIAB	第一アミン スルフヒドリル	水溶性	10.6 Å
SMPB	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム 酵素-抗体結合	14.5 Å
スルホ-SMPB	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム 水溶性	14.5 Å
EDE/スルホ-NHS	第一アミン カルボキシル基	ハプテン-キャリア結合	0
ABH	炭水化物 非選択性	糖基と反応する	11.9 Å

20

30

40

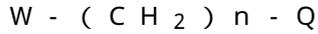
## 【 0 5 3 7 】

50

非切断可能リンカー又は直接的結合：本開示のさらに他の実施形態によれば、結合体は、剤が標的に送達されるが、しかし放出されないよう設計され得る。これは、A Bに剤を、直接的に又は非切断可能リンカーを介して結合することにより達成され得る。

【0538】

それらの非切断リンカーは、続いて、本明細書に記載される方法によりA Bへの結合に利用され得る官能基を含むよう修飾され得る、アミノ酸、ペプチド、D-アミノ酸又は他の有機化合物を含むことができる。そのような有機リンカーのための一般式は、下記式であり得る：



(式中、Wは、-NH-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>-のいずれかであり；

Qは、アミノ酸、ペプチドであり；及び

nは、0～20の整数である)

10

【0539】

非切断可能結合体：他方では、化合物は、補体を活性化できないA Bに結合され得る。補体活性化することができないA Bを用いる場合、この結合は、活性化された補体による切断に感受性であるリンカーを用いて、又は活性化された補体による切断に感受性ではないリンカーを用いて、達成され得る。

【0540】

本明細書に開示される抗体はまた、免疫リポソームとして製剤化され得る。抗体を含むリポソームは、当該技術分野において知られている方法、例えばEpstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985) ; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980) ; 及び米国特許第4,485,045号及び米国特許第4,544,545号に記載される方法により調製される。向上された循環時間を有するリポソームが、米国特許第5,013,556号に開示されている。

20

【0541】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びPEG-誘導体化されたホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)を含む脂質組成物を用いて、逆相蒸発方法により生成され得る。リポソームは、所望する直径を有するリポソームを生成するために、定義された孔サイズのフィルターを通して押出される。本開示の抗体のFab'フラグメントは、ジスルフィド-交換反応を介して、Martin et al., J. Biol. Chem., 257:286-288 (1982)に記載されるリポソームに結合され得る。

30

非結合立体部分又は非結合立体部分のための結合パートナーを有する活性化可能抗体及び多重特異的活性化可能抗体

【0542】

本開示はまた、非結合立体部分(NB)、又は非結合立体部分のための結合パートナー(BP)を含む活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体を提供し、ここでBPは、活性化可能抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体にNBをリクルートするか、又は他方では、引き付ける。本明細書に提供される活性化可能抗体は、例えば、非結合立体部分(AB)、切断可能リンカー(CL)及び第1標的又はエピトープに結合する抗体又は抗体フラグメント(AB)を含む活性化可能抗体；非結合立体部分(BP)のための結合パートナー、CL及びABを含む多重特異的活性化可能抗体；及びNBがリクルートされているBP、CL、及び第1標的又はエピトープに結合するABを含む多重特異的活性化可能抗体を包含する。本明細書に提供される多重特異的活性化可能抗体は例えば、非結合立体部分(AB)、切断可能リンカー(CL)及び第1標的又はエピトープに結合する少なくとも第1抗体又は抗体フラグメント(AB1)を含む多重特異的活性化可能抗体；非結合立体部分(BP)のための結合パートナー、CL及びAB1を含む多重特異的活性化可能抗体；及びNBがリクルートされているBP、CL、及び第1標的又はエピトープに結合するAB1を含む多重特異的活性化可能抗体を包含する。NBがCL及びA

40

50

Bに共有結合されているか、又はCL及びABに共有結合されるBPとの相互作用により会合される活性化可能抗体が、「NB-含有活性化可能抗体」として、本明細書において言及される。NBがCL及びAB1に共有結合されているか、又はCL及びAB1に共有結合されるBPとの相互作用により会合される多重特異的活性化可能抗体は、「NB-含有多重特異的活性化可能抗体」として、本明細書において言及される。活性化可能又はスイッチング可能とは、活性化可能抗体が、阻害され、マスキングされ、又は切断されていない状態下にある場合、標的への結合の第1レベル(第1コンホメーション)、及び阻害されていない、マスキングされていない、及び/又は切断された状態下にある場合、標的への結合の第2レベル(すなわち、第2コンホメーション)を示し、ここで標的結合の第2レベルは、結合の第1レベルよりも大きいことを意味する。活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体組成物は、従来の抗体療法に比べて、高められた生物学的利用能及びより良好な生体分布を示すことができる。

10

#### 【0543】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体がマスキングされていないか、又は他方では、そのような部位への結合から阻害されていない場合、非治療部位及び/又は非診断部位での活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の結合に起因する、低減された毒性及び/又は有害な副作用を提供する。

#### 【0544】

非結合立体部分(NB)を含む抗-CD3 活性化可能抗体は、PCT国際公開第2013/192546号(この内容は、それらの全体を引用により本明細書に組み込まれる)に示される方法を用いて製造され得る。

20

抗-CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の使用

#### 【0545】

本開示に従っての治療実態の投与が、改善された伝達、送達、耐性及び同様のものを提供するために製剤中に組込まれる、適切な担体、賦形剤及び他の剤と共に投与されるであろうことは理解されるであろう。多数の適切な製剤は、全ての薬剤師に知られている処方に見出され得る：Blaug, Seymourによる、Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)), 特に、Chapter 87。それらの製剤は例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、オイル、脂質、脂質(カチオン又はアニオン性)含有小胞(例えば、リポフェクチン(商標))、DNA結合体、無水吸収性ペースト、水中油及び油中水エマルジョン、エマルジョンカーボワックス(種々の分子量のポリエチレングリコール)、半固体ゲル及び半固体混合物含有カーボワックスを包含する。前述の混合物の何れでも、本開示に従っての治療及び療法において適切であるが、但し、製剤中の活性成分は、製剤により不活性化されず、そして製剤は投与経路と生理学的に適合し、且つ許容できるべきである。また、薬剤師に良く知られている、製剤、賦形剤及び担体に関連する追加の情報については、またBaldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2): 210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2): 1-60 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery - some emerging concepts." J Pharm Sci. 89(8): 967-78 (2000), Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52: 238-311 (1998) 及

30

40

50

びその引用文献を参照のこと。

【0546】

1つの実施形態によれば、本開示の抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、治療剤として使用され得る。そのような剤は一般的に、対象における疾患又は病状を診断し、予後を予測し、モニターし、治療し、軽減し、及び/又は予防するために使用されるであろう。治療レジメンは、対象、例えばヒト患者、又は障害を罹患している（又は進行の危険性下での）他の哺乳類を、標準方法を用いて同定することにより実施される。抗-CD3抗体及び/又は活性化可能抗体製剤は、対象に投与され、そして一般的に、CD3とのその結合に起因する効果を有するであろう。多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体製剤、例えば、いくつかの実施形態によれば、その複数の標的抗原のための高い特異性及び高い親和性を有する製剤が、対象に投与され、そして一般的に、標的とのその結合に起因する効果を有するであろう。抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の投与は、T細胞上のCD3の結合を介してT細胞を活性化することができる。抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の投与は、CD3-介在T細胞活性化を、アゴナイズするか、刺激するか、活性化するか、及び/又は結合することができる。

10

【0547】

一般的に、疾患又は障害の緩和又は治療は、疾患又は障害に関連する1又は2以上の症状又は医学的問題の軽減を包含する。例えば、癌の場合、治療的有効量の薬剤が、次の現象の1つ又は組合せを達成することができる：癌細胞の数を低減させ；腫瘍サイズを低減させ；末梢器官中への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで低減させ、及び/又は停止するために）；腫瘍増殖を、ある程度まで阻害し；及び/又は癌に関連する1又は複数の症状を、ある程度まで軽減する。いくつかの実施形態によれば、本開示の組成物は対象、例えばヒト又は他の哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、家畜、作業動物又は動物園の動物における疾患又は障害の開始又は再発を妨げるために使用され得る。用語、対象及び患者は、本明細書においては、交換可能的に使用される。

20

【0548】

本開示の治療的有効量の抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体とは、一般的に、治療目的を達成するのに必要な量に関する。上述のように、これは、抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体と、その標的抗原との間の結合相互作用であり得るものであり、特定の場合、CD3-介在T細胞活性化をアゴナイズし、刺激し、活性化し、及び/又は増強する。投与される必要がある量は、さらに、その特異的抗原に対する抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の結合親和性に依存し、そしてまた、投与される抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体が、それが投与される他の対象の自由体積から枯渇される速度に依存するであろう。本開示の多抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の治療的有効量の通常範囲は、非制限的例によれば、約0.01mg/kg体重～約10mg/kg体重であり得る。いくつかの実施態様によれば、本開示の多抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の治療的有効量は、非制限的例によれば、約0.01mg/kg体重から約5～10mg/kg体重であり得る。通常の投与頻度は例えば、週2度～週1度であり得る。

30

40

【0549】

治療の有効性は、特定の障害を診断するか又は治療するための何れか既知の方法に対応して決定される。所望の特異性を有する抗-CD3抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体のスクリーニング方法は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）及び当該技術分野において知られている他の免疫学的媒介技法を

50

包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【0550】

別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、標的の局在化及び / 又は定量化に関する当該分野で公知の方法に使用される（例えば、適切な生理学的サンプル内の 1 又は 2 以上の標的のレベルの測定への使用、診断方法への使用、タンパク質のイメージングへの使用、等）。所定の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体、又は抗体由来の抗原結合ドメインを含むその誘導体、フラグメント、類似体若しくは相同体は、薬理学的活性化化合物（この後、「治療剤」と称する）として使用される。

10

【0551】

別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、標準技法、例えば免疫親和性、クロマトグラフィー又は免疫沈降により、1 又は 2 以上の標的を単離するために使用される。二以上の標的に対する抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体（又はそのフラグメント）は、例えば所定の治療レジメンの効率を決定するために、臨床学的試験手順の一部として組織におけるタンパク質レベルをモニターするために、診断的に使用される。検出は、検出可能物質への抗体のカップリング（すなわち、物理的結合）により促進され得る。検出可能物質の例は、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、及び放射性物質を包含する。適切な酵素の例は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼを包含し；適切な補欠分子族複合体の例は、ストレプトアビジン / ビオチン及びアビジン / ビオチンを包含し；適切な蛍光物質の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジンアミンフルオレセイン、塩化ダンシル又はフィコエリトリンを包含し；発光物質の例は、ルミノールを包含し；生物発光物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンを包含し；及び、適切な放射性物質の例は、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$  は又は  $^3\text{H}$  を包含する。

20

【0552】

さらなる別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗 - C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける 1 又は 2 以上の標的（又はそのフラグメント）の存在を検出するための剤として使用され得る。いくつかの実施形態によれば、前記抗体は、検出可能標識を含む。抗体はポリクローナル又はいくつかの実施形態によれば、モノクローナルである。損なわれていない抗体又はそのフラグメント（例えば、Fab、scFv、又は  $F(ab)_2$ ）が使用される。プローブ又は抗体に関しての用語「標識された」とは、プローブ又は抗体に検出可能物質をカップリングする（すなわち、物理的に連結する）ことによるプローブ又は抗体の直接的標識化、及び直接的に標識される別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接的標識化を包含することが意図される。間接的標識化の例は、蛍光標識された二次抗体を用いての一次抗体の検出、及び蛍光標識されたストレプトアビジンにより検出され得るよう、ビオチンによる抗体の末端標識化を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、対象から単離された組織、細胞及び生物学的流体、並びに対象内に存在する組織、細胞及び流体を包含することが意図される。従って、血液、及び血液の画分又は成分、例えば血清、血漿又はリンパ液は、用語「生物学的サンプル」の使用法内に含まれる。すなわち、本開示の検出方法は、インビトロで及びインビボで生物学的サンプルにおけるタンパク質を検出するために使用され得る。例えば、分析タンパク質の検出のためのインビトロ技法は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、ウエスタンブロット、免疫沈降、及び免疫蛍光を包含する。イムノアッセイを行うための手順は、例えば“ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology”, Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totow

30

40

50

a, N J, 1995; “Immunoassay”, E. Diamandis and T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996; 及び “Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985 に記載される。さらに、分析タンパク質の検出のためのインビボ技法は、標識された抗 - 分析タンパク質抗体を、対象中に導入することを包含する。例えば、抗体は、対象におけるその存在及び位置が標準のイメージング技法により検出され得る放射性マーカーにより標識され得る。

【0553】

本開示の抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体はまた、種々の診断及び予防製剤において有用である。1つの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体が、1又は2以上の前述の障害を発症する危険性がある患者に投与される。1又は2以上の障害に対する患者又は器官の素因は、遺伝子型、血清学的または生化学マーカーを用いて決定され得る。 10

【0554】

本開示の別の実施形態によれば、抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、1又は2以上の前述の障害に関連する臨床学的徴候を有するものとして診断されたヒト個人に投与される。診断に基づいて、抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、臨床学的徴候の効果を軽減するか、又は逆転するために結合される。 20

【0555】

抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体はまた、患者サンプルにおける1又は2以上の標的の検出に有用であり、従って、診断剤としても有用である。例えば、本開示の抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、患者サンプルにおける1又は2以上の標的レベルを検出するために、インビトロアッセイ、例えばELISAに使用される。

【0556】

1つの実施形態によれば、抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体は、固体支持体（例えば、マイクロタイタープレートのウェル）上に固定される。固定された抗体及び / 又は活性化可能抗体は、試験サンプルに存在することができる任意の標的のための捕捉抗体として作用する。固定された抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体と患者サンプルとの接触の前、固体支持体は、分析物の非特異的吸着を妨げるために、ブロッキング剤、例えば乳タンパク質により洗浄され、かつ、処理される。 30

【0557】

続いて、ウェルが、抗原を含むことが疑われる試験サンプルにより、又は標準量の抗原を含む溶液により処理される。そのようなサンプルは、例えば病理診断であると思われる循環抗原のレベルを有する疑いのある対象からの血清サンプルである。試験サンプル又は標準を洗い流した後、固体支持体が、検出的に標識される二次抗体により処理される。標識された二次抗体は、検出抗体として作用する。検出可能標識のレベルが測定され、そして試験サンプル中の標的抗原の濃度が、標準サンプルから得られる標準曲線との比較により決定される。 40

【0558】

インビトロ診断アッセイにおいて抗 - CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び / 又は多重特異的活性化可能抗体を用いて得られる結果に基づいて、標的抗原の発現レベルに基づいて患者における疾患を分類することが可能であることが理解されるであろう。所定の疾患に関して、血液サンプルが、疾患の進行での種々の段階で、及び / 又は、疾患の治療処理における種々の点で、診断される対象から採取される。進行又は治療の 50

各段階のために統計学的に有意な結果を提供するサンプル集団を用いて、各段階で特徴的であると思われる抗原の濃度範囲が指定される。

【0559】

抗-C D 3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体はまた、診断及び/又はイメージング方法に使用され得る。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インピトロ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インピボ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インサイチュ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、エクスピボ方法である。例えば、酵素的に切断可能なCMを有する活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、CMを切断できる酵素の存在又は不在を検出するために使用され得る。そのような活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、所定の宿主生物の所定の細胞又は組織における多重特異的活性化可能抗体(すなわち、多重特異的活性化可能抗体の切断に起因する抗体)の測定される蓄積を通して、酵素活性(又は、いくつかの実施形態によれば、増加された還元ポテンシャルの環境、例えばジスルフィド結合の還元を提供できる環境)のインピボ検出(例えば、定性的又は定量的)を包含する診断に使用される。活性化された多重特異的抗体のそのような蓄積は、組織が酵素活性(又はCMの性質に依存して、高められた還元ポテンシャル)を発現するのみならず、また組織が、活性化された抗体が結合する少なくとも1つの標的を発現することを示唆する。

10

【0560】

例えば、CMは、腫瘍の部位で、ウイルス又は細菌感染の部位で、生物学的に限られた部位(例えば、膿瘍、器官等において)で、及び同様の部位で見出されるプロテアーゼのためのプロテアーゼ基質であるよう選択され得る。ABの少なくとも1つは、標的抗原に結合するものである。当業者に知られている方法を用いて、検出可能標識(例えば、蛍光標識又は放射性標識又は放射性トレーサー)が、多重特異的抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体のAB又は他の領域に結合され得る。適切な検出可能標識は、上記スクリーニング方法に論じられており、そして追加の特定の例が下記に提供される。その活性が目的の疾患組織において高められているプロテアーゼと共に、疾患状態のタンパク質又はペプチドに対して特異的な少なくとも1つのABを用いて、活性化可能抗体は、組織への疾患組織の高められた相対的結合速度を示し、ここでCM特異的抗体は、検出レベルで存在しないか、又は疾患組織においてよりも低いレベルで存在するか、又は不活性である(例えば、酵素前駆体(zymogen)形で、又は阻害剤との複合体形で)。小タンパク質及びペプチドは腎濾過システムにより血液から急速にクリアランスされるので、CMに対して特異的な酵素は検出レベルで存在しない(又は非疾患組織においては低レベルで存在するか、又は不活性コンホメーションで存在する)ので、疾患組織における活性化された多重特異的抗体の蓄積が、非疾患組織と比較して増強される。

20

30

【0561】

別の例によれば、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける切断剤の存在又は不在を検出するために使用され得る。例えば、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体が酵素による切断に対して感受性なCMを含む場合、多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける還元状態の存在を検出するために(定性的に又は定量的に)使用され得る。別の例においては、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体が還元剤による切断に対して感受性なCMを含む場合、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける還元状態の存在を検出するために(定性的に又は定量的に)使用され得る。それらの方法での分析を促進するために、活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体が、検出可能に標識され得、そして支持体(例えば、固体支持体、例えばスライド又はビーズ)に結合され得る。検出可能標識は、切断に続いて放出されない活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体の一部に配置され得、例えば検出可能標識は、クエンチされる蛍光標識、又は切断が生じるまで、検出できない他の標識であり得る。アッセイは例えば、固定された、検出可能的に標識された活性化可能抗体及び/又は多重特異的活性化可能抗体と、酵素及び/又は還

40

50

元剤を含むことが疑われるサンプルとを、切断が生じるのに十分な時間、接触し、次に、過剰のサンプル及び混入物を除去するために洗浄することにより実施され得る。次に、サンプルにおける切断（例えば、酵素又は還元剤）の存在又は不在が、サンプルとの接触の前、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の検出可能シグナルの変化、例えばサンプルにおける切断剤による活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の切断のために検出可能シグナルの存在及び／又は上昇により評価される。

#### 【0562】

そのような検出方法は、切断される場合、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも1つのA Bを結合できる標的の存在又は不在の検出を提供するよう適合され得る。従って、アッセイは、切断剤の存在又は不在、及び目的の標的の存在又は不在を評価するよう適合され得る。切断剤の存在又は不在は、上記のような多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルの存在及び／又は不在により検出され得、そして標的の存在又は不在は、標的 - A B複合体の検出により、例えば検出可能に標識された抗 - 標的抗体の使用により検出され得る。

10

#### 【0563】

活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、例えばプロテアーゼ切断による活性化可能抗体の活性化の検証のために現場イメージング、及び特定の標的への結合においても有用である。現場イメージングは、生物学的サンプル、例えば細胞培養物又は組織切片におけるタンパク質分解活性及び標的の局在化を可能にする技法である。この技法を用いて、検出可能標識（例えば、蛍光標識）の存在に基づいて、所定の標的への結合及びタンパク質分解活性の両者を認識することが可能である。

20

#### 【0564】

それらの技法は、疾患部位（例えば、腫瘍組織）又は健康組織に由来する何れかの凍結された細胞又は組織において有用である。それらの技法はまた、新鮮な細胞又は組織サンプルにおいても有用である。

#### 【0565】

それらの技法によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、検出可能標識により標識される。検出可能標識は、蛍光色素（例えば、蛍光団、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、ローダミンイソチオシアネート（TRITC）、Alexa Fluor（登録商標））、近赤外（NIR）色素（例えば、Qdot（登録商標）ナノクリスタル）、コロイド金属、ハプテン、放射性マーカー、ビオチン、及び増幅試薬、例えばストレプトアビジン、又は酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ及びアルカリホスファターゼ）であり得る。

30

#### 【0566】

標識された活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と共にインキュベートされたサンプルにおける標識の検出は、サンプルが標的を含み、そして多重特異的活性化可能抗体のCMに対して特異的であるプロテアーゼを含むことを示唆する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼの存在は、広範囲のプロテアーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されるそれらを用いて、及び／又はプロテアーゼに対して特異的である剤、例えばプロテアーゼマトリプターゼ（MT - SP1）に対して特異的であり、そしてMT - SP1のタンパク質分解活性を阻害する、抗体、例えばA11を用いて、確認され得る；例えば、2010年11月11日に公開された国際公開第2010/129609号を参照のこと。広範囲のプロテアーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されるそれらを使用すること、及び／又はより選択的阻害剤を用いることによる同じアプローチが、プロテアーゼ、又は活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のCMに対して特異的な種類のプロテアーゼを同定するために使用され得る。いくつかの実施形態によれば、標的の存在は、標的に対して特異的である剤を用いて確かめられ得るか、又は検出可能標識が標識されていない標的と競合され得る。いくつかの実施形態によれば、標識されていない活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、標識された二次抗体又はより複雑な検出システムによる検出と共に使用され得る。

40

50

## 【0567】

類似する技法がまた、インビボイメージングのためにも有用であり、ここで対象、例えば哺乳類、例えばヒトにおける蛍光シグナルの検出は、疾患部位が標的を含み、そして多重特異的活性化可能抗体のCMに対して特異的であるプロテアーゼを含むことを示唆する。

## 【0568】

それらの技法はまた、多重特異的活性化可能抗体におけるプロテアーゼ特異的CMに基づいて、種々の細胞、組織及び生物におけるプロテアーゼ活性の検出、同定又は特徴づけのために、キットに、及び/又は試薬としても有用である。

抗-CD3 抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の治療的投与及び製剤

10

## 【0569】

本開示に従った治療実体の投与が、改善された移転、送達、耐性及び同様のものを提供するために製剤中に組込まれる、適切な担体、賦形剤及び他の剤と共に投与されるであろうことは理解されるであろう。多数の適切な製剤は、全ての薬剤師に知られている処方に見出され得る：Blaug, Seymourによる、Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)), 特に、Chapter 87。それらの製剤は例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、オイル、脂質、脂質（カチオン又はアニオン性）含有小胞（例えば、リポフェクチン（商標））、DNA結合体、無水吸収性ペースト、水中油及び油中水エマルジョン、エマルジョンカーボワックス（種々の分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル及び半固体混合物含有カーボワックスを包含する。前述の混合物の何れでも、本開示に従っての治療及び療法において適切であるが、但し、製剤中の活性成分は、製剤により不活性化されず、そして製剤は投与経路と生理学的に適合し、且つ許容できるべきである。また、薬剤師に良く知られている、製剤、賦形剤及び担体に関連する追加の情報については、またBaldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32 (2): 210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203 (1-2): 1-60 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery - some emerging concepts." J Pharm Sci. 89 (8): 967-78 (2000), Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52: 238-311 (1998) 及びそこにおける引用文献を参照のこと。

20

30

## 【0570】

いくつかの実施形態によれば、抗-CD3 抗体、結合された抗-CD3 抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び/又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物（本明細書において集合的に治療薬（単数又は複数）と称する）は、1又は2以上の追加の剤と共に、又は追加の剤の組合せと共に投与される。適切な追加の剤は、意図される用途のための現医薬品及び/又は外科的療法を包含する。例えば、治療薬（単数又は複数）は、追加の化学療法剤又は抗-腫瘍剤と共に使用され得る。例えば、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、単一の治療組成物中に配合され、そして治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様では、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別々の治療用組成物中に配合され、そして治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、同時に投与され、又は治療薬及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時

40

50

点で投与される。例えば、治療薬（単数又は複数）は、追加の剤の投与の前に投与され、治療薬（単数又は複数）は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、交互に投与される。本明細書に記載される場合、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、単回投与又は複数回投与で投与される。

【0571】

いくつかの実施形態によれば、追加の剤は、治療薬（単数又は複数）にカップリングされるか、又は他方では、結合される。

【0572】

適切な追加の剤は、意図される用途（すなわち、死滅化、細胞増殖の防止、ホルモン療法又は遺伝子療法）によって選択される。そのような剤は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：医薬剤、毒素、毒素のフラグメント、アルキル化剤、酵素、抗生物質、代謝拮抗剤、抗増殖剤、ホルモン、神経伝達物質、DNA、RNA、siRNA、オリゴヌクレオチド、アンチセンスRNA、アプタマー、診断薬、放射線不透過性色素、放射性同位体、蛍光性化合物、磁気標識、ナノ粒子、マーカー化合物、レクチン、細胞膜透過性を変化させる化合物、光化学化合物、小分子、リポソーム、遺伝子治療ベクター、ウイルスベクター、及び同様のもの。最終的に、剤の組合せ、又は異なった種類の剤の組合せが使用され得る。

【0573】

本開示の抗-CD3抗体、結合された抗-CD3抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び/又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物（また、本明細書においては、「治療薬（単数又は複数）」又は「活性化化合物」と称する）、及びその誘導体、フラグメント、類似体及び相同体が、投与のために適切な医薬組成物中に組込まれ得る。そのような組成物の調製に包含される原理及び考慮、並びに成分の選択の手引きは、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Genaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; 及びPeptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New Yorkに提供されている。

【0574】

そのような組成物は典型的には、抗-CD3抗体、結合された抗-CD3抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び/又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物、並びに医薬的に許容できる担体を含む。抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体が、ABドメインのフラグメントを含む場合、標的タンパク質の結合ドメインに対して特異的に結合するABの最小フラグメントが使用され得る。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合するABの能力を保持するペプチド分子が設計され得る。そのようなペプチドは、化学的に合成され得、及び/又は組換えDNA技法により生成され得る（例えば、Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)を参照のこと）。

【0575】

本明細書において使用される場合、用語「医薬的に許容できる担体 (pharmaceutically acceptable carrier)」とは、医薬投与に適合できる、何れか及びすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びに同様のものを含むことが意図される。適切な担体は、この分野において標準的参考テキストであるRemington's Pharmaceutical

10

20

30

40

50

Scienceの最新版に記載されており、それらは参照により本明細書に組込まれる。そのような担体又は希釈剤の適切な例は、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、及び5%ヒト血清アルブミンを包含するが、但しそれらだけには限定されない。リポソーム及び非水性媒体、例えば固定油がまた使用され得る。医薬活性物質のためのそのような媒体及び剤の使用は、当該技術分野においては良く知られている。任意の従来媒体又は剤が活性化化合物と不適合である場合を除き、組成物へのその使用が設計される。

【0576】

インピボ投与のために使用される製剤は、無菌であるべきである。これは、無菌濾過膜を通しての濾過により容易に達成される。

【0577】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路と適合できるよう製剤化される。投与経路の例は、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（すなわち、局所）、経粘膜、及び直腸投与を包含する。非経口、皮内又は皮下適用のために使用される溶液又は懸濁液は次の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸（EDTA）；緩衝液、例えば酢酸塩、硝酸塩又はリン酸塩、及び張性の調整のための薬、例えば塩化ナトリウム及びデキストロース。pHは、酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムにより調節され得る。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス又はプラスチックから製造される複数回投与バイアルに封入され得る。

【0578】

注射使用に適した医薬組成物は、無菌注射溶液又は分散液の即時調製のための無菌水溶液（水溶性）又は分散液、及び無菌粉末を含む。静脈内投与のためには、適切な担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）、又はリン酸緩衝溶液（PBS）を包含する。すべての場合、組成物は、容易な注射針通過まで無菌で且つ流体であるべきである。それは、製造及び貯蔵の条件下で安定すべきであり、そして微生物、例えば細菌及び菌類の汚染作用に対して保存されるべきである。担体は、例えば水エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール及び同様のもの）及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えばコーティング、例えばレシチンの使用により、分散液の場合、必要とされる粒度の維持により、及び界面活性剤の使用により維持され得る。微生物の活動の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル及び同様のものにより達成され得る。多くの場合、等張剤、例えば糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを組成物に含むことが適切であろう。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延する剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを、組成物に含むことによりもたらされ得る。

【0579】

無菌注射用溶液は、適切な溶媒中、必要とされる量での活性成分を、上記に列挙される成分の1つ又は組み合わせと共に組込むことにより、必要な場合、続いて、濾過滅菌により調整され得る。一般的に、分散液は、基本的分散媒及び上記の列挙されるそれらからの必要とされる他の成分を含む無菌ビークル中に活性化化合物を組込むことにより調製される。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合、調製方法は、活性成分及びその前もって滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望する成分を生成する、真空乾燥及び凍結乾燥である。

【0580】

経口組成物は一般的に不活性希釈剤又は食用担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入されるか、又は錠剤に圧縮され得る。経口治療投与のためには、活性化化合物は、賦形剤と共に組込まれ、そして錠剤、トローチ又はカプセルの形で使用される。経口組成物

10

20

30

40

50

はまた、マウスウォッシュとして使用のための液体担体を用いて調製され得、ここで液体担体中の化合物は、経口適用され、そしてスウィッシュされ、そして吐き出されるか、又は飲み込まれる。医薬的に適合できる結合剤、及び/又はアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、ピル、カプセル、トローチ及び同様のものは、次の成分の何れか、又は類似する性質の化合物を含むことができる：結合剤、例えば微晶性セルロース、トラガカントガム又はゼラチン；賦形剤、例えば澱粉又はラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル又はコーンスターチ；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステロート ( S t e r o t e s ) ；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化珪素；甘味剤、例えばスクロース又はサッカリン；又は風味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料。

10

## 【 0 5 8 1 】

吸入による投与のためには、化合物は、適切な噴霧剤、例えばガス、例えば二酸化炭素を含む加圧された容器若しくはディスペンサー、又はネブライザーからエアロゾル噴霧の形で送達される。

## 【 0 5 8 2 】

全身性投与はまた、経粘膜又は経皮手段によるものであっても良い。経粘膜又は経皮投与のためには、浸透されるべきバリアに適切な浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は一般的に当該技術分野において知られており、そして例えば、経粘膜投与のためには、界面活性剤、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を包含する。経粘膜投与は、鼻腔内スプレー又は坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与のためには、活性化化合物は、当該技術分野において一般的に知られているように、軟膏、膏薬、ゲル又はクリーム中に配合される。

20

## 【 0 5 8 3 】

化合物はまた、直腸送達のために、坐剤（例えば、従来製の製剤基材、例えばココアバター及び他のグリセリドを含む）又は保持浣腸剤の形で調製され得る。

## 【 0 5 8 4 】

1つの実施形態によれば、活性化化合物は、身体からの急速な排除に対して化合物を保護するであろう担体、例えば持続/制御放出製剤、例えばインプラント及びマイクロカプセル化送達システムを用いて調製される。生分解性、生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸が使用され得る。そのような製剤の調製方法は、当業者に明らかであろう。

30

## 【 0 5 8 5 】

例えば、活性成分は、例えばコアセルベーション技法により、又は界面重合により調製されるマイクロカプセル、例えばそれぞれコロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）又はマイクロエマルジョン中、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ-（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに封入され得る。

## 【 0 5 8 6 】

徐放性製剤が調製され得る。徐放性製剤の適切な例は、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを包含し、ここで前記マトリックスは成形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形で存在する。徐放性マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタノートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOSIT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能マイクロスフェア）、及びポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸を包含する。ポリマー、例えばエチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸は100日間にわたって分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルはより短い期間、タンパク質を放出する。

40

## 【 0 5 8 7 】

50

材料はまた、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Incから市販されている。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により、感染された細胞に標的化されたリポソームを含む）がまた、医薬的に許容される担体として使用され得る。それらは、米国特許第4,522,811号に記載されるように、当業者に知られている方法に従って調製され得る。

【0588】

投与の容易性及び投与量の均一性のための単位剤形で経口又は非経口組成物を製剤化することが特に好都合である。単位剤形とは、本明細書において使用される場合、治療される対象のための単位用量として適した物理的に別個の単位を意味し；各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望する治療効果を生成するよう計算された所定量の活性化化合物を含む。本開示の単位剤形の仕様は、活性化化合物のユニーク特徴及び達成されるべき特定の治療効果、及び個体の治療のためのそのような活性化化合物を配合する技術的に固有の制限により決定され、そしてそれらに直接的に依存する。

10

【0589】

医薬組成物は、投与のための説明書と共に、容器、パック又はディスペンサーに含まれる。

【0590】

製剤はまた、治療される特定の徴候のために必要な場合、お互い悪影響を与えない補完的活性を有する、複数の活性化化合物を含むことができる。1つの実施形態によれば、又はさらに、組成物は、その機能を増強する剤、例えば細胞毒性剤、サイトカイン、化学療法剤又は増殖阻害剤を含むことができる。そのような分子は、意図される目的のために効果的である量で、組み合わせて適切に存在する。

20

【0591】

1つの実施形態によれば、活性化化合物は、併用治療で投与され、すなわち病理学的状態又は障害、例えば自己免疫疾患及び炎症疾患の治療のために有用である他の剤と組合される。用語「組合して（combination in）」とは、剤が実質的に同時に、すなわち同時に又は連続的に与えられることを意味する。連続的に与えられる場合、第2化合物の投与の開始で、2種の化合物のうち第1の化合物は、治療の部位において効果的濃度でまだ検出できる。

【0592】

例えば、併用療法は、1又は2以上の追加の治療剤、例えば下記により詳細に記載されるように、1又は2以上のサイトカイン及び成長因子阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、代謝阻害剤、酵素阻害剤、及び/又は細胞毒性又は細胞増殖抑制剤と共に同時製剤化され、及び/又は同時投与される本開示の1又は2以上の抗体を含むことができる。さらに、本明細書に記載される1又は2以上の治療剤が、本明細書に記載される複数の治療剤と組合して使用され得る。そのような併用治療法は、好都合には、低用量で投与される治療剤を利用し、従って、種々の単独療法に関連する可能な毒性又は合併症を回避する。

30

【0593】

他の実施形態によれば、本開示の1又は2以上の抗体が、1又は2以上の抗炎症剤、免疫抑制剤又は代謝又は酵素阻害剤と同時製剤化され、及び/又は同時投与され得る。本明細書に記載される抗体と組み合わせて使用され得る薬剤又は阻害剤の非制限的例は、1又は2以上の次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：非ステロイド性抗炎症薬剤（NSAID）、例えば、イブプロフェン、テニダップ、ナプロキセン、メロキシカム、ピロキシカム、ジクロフェナク、及びインドメタシン；スルファサラジン；コルチコステロイド、例えばプレドニゾロン；サイトカイン抑制性抗炎症薬剤（NSAID）；ヌクレオチド生合成の阻害剤、例えばプリン生合成の阻害剤、葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキサート（N-[4-[[(2,4-ジアミノ-6-ピリジル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸）；及びピリミジン生合成の阻害剤、例えばジヒドロデヒドロゲナーゼ（DHODH）阻害剤。

40

【0594】

50

追加の阻害剤の例は、1又は2以上の次のものを包含する：コルチコステロイド（経口、吸入及び局所注射）；免疫抑制、例えば、シクロスポリン、タクロリムス（FK506）；及びmTOR阻害剤、例えば、シロリムス（ラパマイシン - RAPAMUNE（商標））又はラパマイシン誘導体、例えば、可溶性ラパマイシン誘導体（例えば、エステルラパマイシン誘導体、例えば、CCI-779）；炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する剤、例えばTNF又はIL-1（EIRAK、NIK、IKK、p38又はMAPキナーゼ阻害剤）；COX2阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびその変異体；ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばR973401（ホスホジエステラーゼIV型阻害剤）；ホスホリパーゼ阻害剤、例えば細胞質ゾルホスホリパーゼ2の阻害剤（cPLA2）（例えば、トリフルオロメチルケトン類似体）；血管内皮細胞増殖因子又は成長因子受容体の阻害剤、例えばVEGF阻害剤及び/又はVEGFR阻害剤；及び血管新生の阻害剤。本開示の抗体と組み合わせて使用するための適切な治療剤は、免疫抑制、例えば、シクロスポリン、タクロリムス（FK506）；mTOR阻害剤、例えば、シロリムス（ラパマイシン）又はラパマイシン誘導体、例えば可溶性ラパマイシン誘導体（例えば、エステルラパマイシン誘導体、例えば、CCI-779）；COX2阻害剤、例えば、セレコキシブ及びその変異体；及びホスホリパーゼ阻害剤、例えば細胞質ゾルホスホリパーゼ2の阻害剤（cPLA2）、例えば、トリフルオロメチルケトン類似体2である。

10

#### 【0595】

本開示の抗体と組み合わせられ得る治療剤の追加の例は、1又は2以上の次のものを包含する：6-メルカプトプリン（6-MP）；アザチオプリンスルファサラジン；メサラミン；オルサラジン；クロロキン/ヒドロキシクロロキン（PLAQUEENIL（登録商標））；ペニシラミン；アウロチオマレイン（筋肉内及び経口）；アザチオプリン；コルヒチン； $\beta$ -2アドレナリン受容体アゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール）；キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）；クロモグリケート；ネドクロミル；ケトチフェン；イプラトロピウム及びオキシトロピウム；ミコフェノール酸モフェチル；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体阻害剤；及びアドレナリン作動薬。

20

#### 【0596】

本明細書において引用されるすべての出版物及び特許文献は、そのような各出版物又は文書が具体的且つ個別に参照により本明細書に組込まれることが示されているかのように、参照により本明細書に組込まれる。出版物及び特許文献の引用は、何れか関連先行技術であり、それが内容又は日付に関する承認を構成するものではない。本発明は現在、書面による説明により記載されてきたが、当業者は、本発明が様々な実施形態で実施され得、そして前述の記載及び下記実施例が例示の目的であって、特許請求の範囲を制限するものではないことを理解するであろう。

30

#### 【実施例】

#### 【0597】

実施例1．活性化可能抗-CD3抗体マスキング部分

#### 【0598】

この実施は、活性化可能抗-CD3抗体のそれらの標的への結合を低減するためのマスキング部分（MM）の同定を記載する。

40

MACS1及びMACS2選択

#### 【0599】

抗-CD3抗体SP34（また、本明細書においては、SP34抗体とも称する）を、2005年5月26日に公開されたPCT国際公開第2005/047461号、及び2009年1月29日に公開された国際公開第2009/014726号に記載される細菌ディスプレイ技法に類似する方法を用いて、 $6 \times 10^{10}$ 個のメンバーを有する大腸菌（E.coli）中の円形に順列変異した外膜タンパク質OmpX中に挿入されるペプチドライブラリーをスクリーンするために使用した。選択は、2回の磁気活性化細胞分離（MACS）、続く2種の異なった蛍光活性化細胞選別（FACS）に基づく選択ストラテ

50

ジーを包含した。図1は、選択工程の間、MACS及びFACS集団についての一般的な命名方法を示す磁気活性化細胞分離(MACS)は、「M」により示され、そして蛍光活性化細胞分別(FACS)選択は、「F」により示される。略号の順序は、選択/分別の順序であり、そして番号は、集団が受ける選択/分別のタイプの回数を示す。例えば、M2F3集団は、2回のMACS選択、続いて3回のFACS選択を受けた。所定の集団を得るために選択を受ける出発集団は、命名法における最も右のソートインジケータのN-1であると想定される。例えば、M2F3集団を生成するために分別された集団は、M2F2集団であったと想定される。

#### 【0600】

初期MACS(M1)を、100nMの濃度で、プロテイン-G Dynabeads (Invitrogen カタログ番号 10003D)及びSP34抗体(BD Biosciencesから入手できる、カタログ番号556610)を用いて行った。M1については、 $6 \times 10^{11}$ 個の細胞を、結合するためにスクリーンし、そして $6.6 \times 10^7$ 個の細胞を収集した。2回目のMACS分別(M2)を、次の相違点を伴って、第1回目と同様の方法で行った。SP34抗体を添加し、50nMの最終濃度にし、そして合計 $4.5 \times 10^{11}$ 個の細胞を、結合のためにスクリーンし、そして $3.1 \times 10^5$ 個の細胞を収集した。

#### FACS選択

##### 選択番号1

#### 【0601】

すべてのFACS選択に関して、50 $\mu$ lの誘発された培養物を、回転沈降し(5分@3000 $\times$ g)、示される濃度の抗体により標識した。M2に関しては、MACS2FACS1(M2F1)、及びMACS2FACS2(M2F2)選択細胞を、500 $\mu$ lのPBS、0.5%BSA中、1nMのSP34-dyLight-488(Thermo Scientific カタログ番号 53025)により標識し、そして陽性細胞の上位0.5%を、FACSARIAI装置(BD Biosciences)を用いて、蛍光活性化細胞分別(FACS)により分別した。M2分別に関しては、 $3 \times 10^6$ 個の細胞を分別し、そして5000個の細胞を集めた。続く分別に関しては、少なくとも $1 \times 10^6$ 個の細胞を分別した。MACS2FACS3(M2F3)集団を、本明細書に記載のようにして分別し、但し、100nMの非標識アイソタイプ対照抗体(BD Biosciences カタログ番号 556657)の添加を伴う。最終回のMACS2FACS4(M2F4)のFACS選択を、以前と同様に分別し、但し抗-マウスIgG-488二次1100(Jackson ImmunoResearch カタログ番号 315-486-045)により標識された非標識SP34抗体を用いて標識し、MACS2FACS5(M2F5)集団をもたらした。最終M2F5集団は、100nMの可溶性ヒトCD3タンパク質(Sino Biologics カタログ番号 10977-H08H)の存在下で、1nMのSP34-dyLight-488結合の阻害を実証することにより、SP34を特異的に結合することが確認された。100個の個々のクローンを、配列分析のために選択し、そして91個の解釈可能なデータを得た。結果は、表7に要約される。

10

20

30

40

50

## 【表 9】

表 7. 選択番号 1 M2F5 配列

ペプチド名称	ペプチド配列 (出現率 (occurrence))
14995	YSLWGC EWGCDRGLY (73) (配列番号371)
15003	GYRWGC EWNCGGITT (8) (配列番号372)
15253	YSACEMFGEVECCFC (7) (配列番号373)
15263	WYSGGCEAFCGILSS (2) (配列番号374)
15286	GYSGGCEFRCYQLYS (1) (配列番号375)

10

## 選択番号 2

## 【0602】

すべての FACS 選択に関して、50  $\mu$ l の誘発された培養物を、回転沈降し (5 分 @ 3000  $\times$  g)、そして示される濃度の抗体により標識した。M2、M2F1 及び M2F1 及び M2F2 分別に関しては、細胞を、500  $\mu$ l の PBS、0.5% BSA 中、10 nM の SP34-dy light-488 により標識し、本明細書に記載されるような 100 nM の非標識アイソタイプ対照抗体、及び結合剤の上位 10%、38%、及び 60% を、それぞれ分別した。それぞれの場合、約  $3 \times 10^6$  個の細胞を分別した。20 個の個々のクローンを、配列分析のために選択し、そして 19 個の解釈可能なデータを得た。結果は、表 8 に要約される。

20

## 【表 10】

表 8. 選択番号 2 M2F2 配列

配列名称	ペプチド配列
15855	KFCHCGYYCRVCTLK (1) (配列番号376)
15856	LGCNNLWGNFCHPV (1) (配列番号377)
15858	GHPCWGNESYCHTHS (1) (配列番号378)
15859	GNNKWCNKPKCWNK (1) (配列番号379)
15860	VYYGGNESLGGERR (1) (配列番号380)
15861	WMTFGCEFSCGTDEW (1) (配列番号381)
15862	VYHWGCEYDCFFNDM (1) (配列番号382)
15863	FSGCCRGWYNCCHRG (1) (配列番号383)
15864	FMCQQRMWGNFCHQ (1) (配列番号384)
15865	MMYCGGNEVLGGPRV (1) (配列番号385)
15866	TYSKCRYTVKCTKHN (1) (配列番号386)
15867	WYSGGCEAFCGILSS (2) (配列番号387)
15868	KYHCTRISACCTKHH (1) (配列番号388)
15869	NCFDPYMLLTYSNS (1) (配列番号389)
15870	GMCGNLWGDESRWW (1) (配列番号390)
15857	SCWDPYMMNYICNI (3) (配列番号391)

30

40

## 細胞ペプチド特徴づけに基づいて

## 【0603】

8 個のペプチド (選択番号 1 M2F5 から 5 個及び選択番号 M2F2 集団から 3 個) を、細胞に対するさらなる特徴づけのために選択した。個々のクローンを、本明細書に記載されるような 100 nM の非標識アイソタイプ対照抗体の存在下で、100、10、

50

1及び0.1nMのSP34-dy light-488により標識した。各クローンを、別々に、yPetMonaにより標識し、ペプチドの細胞表面発現レベルを定量化し、発現基準化結合の計算を可能にした。

発現基準化結合 = 平均Fab蛍光 / 平均yPetMona蛍光  
そして、それは、

平均yPetMona蛍光 = ペプチド発現レベル  
とされる。

【0604】

ヒトCD3 とのSP34の相互作用を阻害する結合ペプチドの能力を確認するために、各クローンを、100nMのヒトCD3 の存在下で、1nMのSP34-dy light-488により標識した。結果は、表9に要約される。評価されたすべてのペプチドは、SP34-dy light-488に対して特異的に結合し、そして過剰の遊離ヒトCD3 により結果が阻害された。

10

【表11】

表9. 個々のSP34結合クローンの発現基準化結合

標識	14995	15003	15253	15263	15286	15860	15864	15865
100 nM SP34	0.51	0.69	2.53	2.28	1.72	4.55	1.88	2.24
10 nM SP34	0.11	0.39	0.98	0.69	0.66	1.72	0.63	1.08
1 nM SP34	0.13	0.20	0.68	0.35	0.42	0.52	0.36	0.79
0.1 nM SP34	0.08	0.11	0.55	0.24	0.28	0.48	0.15	0.21
1 nM SP34 + 100 nM hCD3ε	0.08	0.12	0.53	0.34	0.34	0.51	0.30	0.26

20

実施例2. 活性化可能抗 - CD3 抗体

【0605】

この実施例は、本開示の活性化可能抗 - CD3 抗体の生成を記載する。

【0606】

SP34 scFv (LvHv) - Fc融合コンストラクトのための発現ベクターを、標準分子生物学技法を用いて、アセンブリーした。簡単に述べると、SP34 scFv (LvHv) 領域をコードするDNAフラグメントを、鑄型として、合成されたSP34 scFv (LvHv) 配列を用いて、プライマーCX2005及びCX2008により増幅した。FcドメインをコードするDNAを、プライマーCX2007及びCX2006を用いて、pFIL-CHIg-hG1ベクター (Invitrogen) から増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そしてプライマーCX2005及びCX2006により増幅し、続けて、EcoRI及びNotI制限部位を用いて、pOP Hyg発現ベクター (修飾されたpCDNA3.1発現ベクター (Invitrogen) ) 中にクローニングし、抗体SP34 scFv (LvHv) - Fcを形成した。抗体SP34 scFv (HvLv) - FcをコードするDNAフラグメントを、次の差異を伴って、類似する態様で生成した。PSP34 scFv (HvLv) をコードするDNAフラグメントを、プライマーCX2001及びCX2004を用いて増幅し、そしてFcフラグメントをコードするDNAを、プライマーCX2002及びCX2003を用いて増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そしてプライマーCX2001及びCX2002を用いて増幅した。すべてのプライマー配列は、表10に示される。抗体SP34 scFv (LvHv) - Fc及びSP34 scFv (HvLv) - Fcは、Jurkat T細胞に結合するSP34 IgGの能力に類似する親和性を伴って、Jurkat T細胞に結合することが見出された。図4A-4Cは、scFv (LvHv) - Fc及びscFv (HvLv) - Fc抗体及び本開示の活性化可能抗体を示す。

30

40

50

## 【0607】

抗体SP34scFv(LvHv)-Fc及びSP34scFv(HvLv)-Fcをまた、カニクイザル(また、Cynoとして本明細書において言及される)CD3に結合するそれらの能力について試験した。抗体SP34scFv(LvHv)-Fc及びSP34scFv(HvLv)-FcがカニクイザルCD3に結合できるかどうかを決定するために、ELISAに基づく結合アッセイを実施した。C末端でポリヒスチジン親和性標識を有する組換えカニクイザル(Macaca fascicularis)CD3(Sino Biological、カタログ90047-C08H)を、96ウェル平底プレート(Maxisorb Nunc、Thermo Scientific、カタログ12-565-226)上で50 $\mu$ lのPBS(PBS、Gibco Life Technologies、カタログ20012-043)に、0.1 $\mu$ g/mlの濃度で一晩、4 $^{\circ}$ Cで被覆した。プレートを、ウェル当たり250 $\mu$ lのPBS-T(0.05%でのTween20)により、3度洗浄し、200 $\mu$ lのPBS-T 2%BSA(BSA Fraction V、Fisher Scientific、製品BP1600-1)により、周囲温度で1時間ブロックし、そしてウェル当たり250 $\mu$ lのPBS-Tにより3度洗浄した。50 $\mu$ l/ウェルを用いて、抗体SP34scFv(LvHv)-Fc及びSP34scFv(HvLv)-Fc(95%以上のモノマーに精製された)を、PBS-T 2%BSA中に37nM~0.017nMに希釈された濃度範囲で、1時間、周囲温度でインキュベートした。プレートを、ウェル当たり250 $\mu$ lのPBS-Tにより3度洗浄し、PBS-T 2%BSA(Peroxidase AffiniPure Mouse Anti-Human IgG、Fc Fragment Specific、Jackson ImmunoResearch、カタログ209-035-098)中に、1/5000希釈度で希釈された二次抗-ヒトFc-HRPと共に、周囲温度で30分間インキュベートし、そしてウェル当たり250 $\mu$ lのPBS-Tにより3度洗浄した。HRP基質(TMB-ELISA、Thermo Scientific、製品34029)を、ウェル当たり50 $\mu$ lでプレートに2分間にわたって添加し、そして次にウェル当たり50 $\mu$ lの1MのHClにより急冷し、その後、Tecan infinite 200Pro上で450nmでの吸光度を読み取り、そしてデータを取対数(アゴニスト)-対-応答(3パラメーター)に適合することにより、Prism 6(Graphpad)により分析した。別のcyno CD3被覆されたELISAプレート上で、SP34マウス抗体(SP34-2、BD Biosciences、カタログ551916)を被覆し、そして同じ態様で、及び二次抗-マウスIgG-HRP結合(Jackson ImmunoResearch、カタログ715-035-150)を用いて被覆した。図2A及び2Bは、scFv抗体SP34scFv(LvHv)-Fc及びSP34scFv(HvLv)-Fc、及び抗体SP34-2が、0.1~0.3nMの類似するEC<sub>50</sub>範囲内でカニクイザルCD3 HISに結合したことを示す。

## 【0608】

活性化可能抗体SP34scFv(LvHv)-Fcをコードするベクターを、次の通りに構成した。オーバーラップするフォワードプライマーCX2013及びCX2014、及びリバースプライマーCX2014が、鋳型としてSP34scFv(LvHv)-Fcコンストラクトを用いて、活性化可能scFv抗体を増幅するために使用された。次に、DNAフラグメントを、EcoRI及びBstXI制限部位を用いてSP34scFv(LvHv)-Fcベクター中にクローン化した。鋳型としてSP34scFv(LvHv)-Fc融合ベクターを用いて、マスキングペプチド配列を、それぞれ、ペプチド15003、15263、15860、15864、及び15865用のフォワードプライマーCX2041-CX2045、及びリバースプライマーCX2002を用いて付加し、続いて、SfiI及びNotI制限部位を用いて、クローニングし、活性化可能抗-CD3抗体をコードする核酸分子を生成した。

【表 1 2】

表 1 0. プライマー配列

プライマー名称	プライマー配列
CX2001	ACTTGTACGAATTCGGAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGCGGACTGGTGCAGCCT (配列番号392)
CX2002	TAGACTCGAGCGGCCGCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAGGCTCTTC (配列番号393)
CX2003	TCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGTGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACA TGCCA (配列番号394)
CX2004	TGGGCATGTGTGAGTTTTGTCAGATGACTTAGGGTCCAGGGAGCCGCCAGCACGGTCAGCTTGGTGCCTC CGCCA (配列番号395)
CX2005	TGCACTTGTACGAATTCGCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGA (配列番号396)
CX2006	TCTAGACTCGAGCGGCCGCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAGGCTCTTCT (配列番号397)
CX2007	TGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACCTCA CAGATGCCCA (配列番号398)
CX2008	TGGGCATGTGTGAGTTTTGTCAGATGACTTAGGGTCCAGGGAGCCGCCAGCAGACACTGTCACGAGGGTGC CCTGGCCCA (配列番号399)
CX2012	AGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACA GAAAAGCGCCCTGACCACCA (配列番号400)
CX2013	CTAAGTCTTGCACTTGTACGAATTCGCAAGGCCAGTCTGGCCAAGGGTACCAAGGCTCGAGCGGTGGCAG CGGTGGCT (配列番号401)
CX2014	TCCGGGCCACCCATTCCAGTCCCTGCCAGGGCCCTGGCGCACCCAATTCATGGCGTAGGTGTT (配列番 号402)
CX2041	CAAGGCCAGTCTGGCCAAGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGAATTCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAG CGGTGGCAGCGGTGGC (配列番号403)
CX2042	CAAGGCCAGTCTGGCCAATGGTATTCGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTGCTGGGGCTCGAG CGGTGGCAGCGGTGGC (配列番号404)
CX2043	CAAGGCCAGTCTGGCCAAGTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAG CGGTGGCAGCGGTGGC (配列番号405)
CX2044	CAAGGCCAGTCTGGCCAATTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAG CGGTGGCAGCGGTGGC (配列番号406)
CX2045	CAAGGCCAGTCTGGCCAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAG CGGTGGCAGCGGTGGC (配列番号370)

10

20

30

【 0 6 0 9 】

SP34 Lv

ヌクレオチド配列

CAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGAC  
 CCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGG  
 TGCAGGAAAAGCCCGACCACTGTTACCCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAG  
 GCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCT  
 GACAATCACTGGCGCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGT  
 ACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTG (配列番号1)

アミノ酸配列

QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRA  
 PGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (配列  
 番号2)

40

50

## 【 0 6 1 0 】

SP34<sub>Hv</sub>

## ヌクレオチド配列

GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAA  
 GCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGC  
 GCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAAC  
 AATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGTTTACCATCAGCCGGGA  
 CGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCG  
 CCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTT  
 GCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT (配列番号3)

10

## アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  
 NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF  
 AYWGQGLVTVSA (配列番号4)

## 【 0 6 1 1 】

SP34<sub>scFv(LvHv)</sub>

## ヌクレオチド配列

CAGGCTGTTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGAC  
 CCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGG  
 TGCAGGAAAAGCCCGACACCTGTTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGG  
 GCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCT  
 GACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTTCGCCCTGTGGT  
 ACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGA  
 GGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATC  
 TGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCG  
 GCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGA  
 CTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGC  
 CGACAGCGTGAAGGACCGGTTTACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGT  
 ATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGG  
 CACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCAC  
 CCTCGTGACAGTGTCTGCT (配列番号5)

20

30

## アミノ酸配列

QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLHFTGLIGGTNKRA  
 PGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS  
 GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLE  
 WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHG  
 NFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSA (配列番号6)

## 【 0 6 1 2 】

抗体SP34<sub>scFv(LvHv)</sub>-Fc融合体

## ヌクレオチド配列

CAGGCTGTTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGAC  
 CCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGG  
 TGCAGGAAAAGCCCGACACCTGTTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGG  
 GCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCT  
 GACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTTCGCCCTGTGGT  
 ACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGA  
 GGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATC  
 TGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCG  
 GCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGA  
 CTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGC

40

50

CGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGT  
 ATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTIONGCGTGCGG  
 CACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCAC  
 CCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACCTC  
 ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTC  
 TTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG  
 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
 ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC  
 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGACACCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
 GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCA  
 TCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC  
 CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA  
 TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA  
 AGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC  
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA  
 TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (

10

配列番号7)

アミノ酸配列

QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLHFTGLIGGTNKRA  
 PGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS  
 GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKLE  
 WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHG  
 NFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSAGGSLDPKSSDKHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS  
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号8)

20

【0613】

15003-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない抗体15003-1204-SP34scFv(Lv  
 Hv) (配列番号547)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
 ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTGAGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCAGACCGAGGACGAGGCC  
 ATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTGCGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
 AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGGCGGACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT] (配列番号9)

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない抗体 15003-1204-SP34scFv(LvH

50

v) (配列番号548)]

[QQQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSLGRSDNHGGGSQAVVTQESAL  
TTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGS  
LIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGS  
EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  
NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF  
AYWGQGTLVTVSA] (配列番号10)

【0614】

活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

10

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号549)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTGAGCGGCAGCC  
TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
ATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAA  
GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGCGGAGGGGGAT  
CTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGAC  
CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACCTCT  
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGC  
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA  
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
GGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTC  
CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAT] (配列番号11)

20

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号550)]

[QQQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSLGRSDNHGGGSQAVVTQESAL  
TTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGS  
LIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGS  
EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  
NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF  
AYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

50

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
SCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK] (配列番号12)

【0615】

15263-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv)  
(配列番号551)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATT 10  
TTGTTCGTCGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTTCAGCGGCAGCC  
TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
ATCTACTTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCCACCA  
GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
CTGAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT 20  
GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCCATCAGCCGG  
GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT] (配列番号13)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv) (配列番号552)]

[QQQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALT 30  
TSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL  
IGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSE  
VQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  
YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNLLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA  
YWGQGTLVTVSA] (配列番号14)

【0616】

活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP3  
4scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号553)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATT 40  
TTGTTCGTCGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTTCAGCGGCAGCC  
TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
ATCTACTTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCCACCA  
GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
CTGAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT 50

GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGGCCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGAC  
 CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
 GGGGGGACCGTCACTTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
 CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCCTCCTGC 10  
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGA  
 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
 GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTC  
 CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAG] (配列番号15)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34  
 scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号554)] 20

[QQQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALT  
 TSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL  
 IGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSE  
 VQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNN  
 YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYCYVRHGNFGNSYVSWFA  
 YWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ  
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS 30  
 CSVMHEALTHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号16)

【0617】

15860-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(LvHv)  
 (配列番号555)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGT  
 GAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTC  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC 40  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTACGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
 ATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
 AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC 50

CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT] (配列番号17)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv) (配列番号556)]

[QQQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALT  
TSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL  
IGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSE  
VQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNN  
YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNLLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA  
YWGQGTLVTVSA] (配列番号18)

10

【0618】

活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体 (配列番号557)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGT  
GAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTC  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCT  
GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTTCAGCGGCAGCC  
TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
ATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAA  
GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
CTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGAC  
CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGCT  
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA  
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTC  
CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
CTCTCCCTGTCTCCGGGTA AAA] (配列番号19)

20

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号558)]

[QQQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALT  
TSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL

50

IGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSE  
 VQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  
 YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA  
 YWGQGTLLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ  
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号20)

【0619】

15864-1204-SP34scFv(LvHv)

10

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(LvHv)  
 (配列番号559)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTT  
 TGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTTCAGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
 ATCTACTTTTTCGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
 AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGTTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT] (配列番号21)

20

アミノ酸

30

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(LvHv) (配列番号560)]

[QQQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESA  
 LTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSG  
 SLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSW  
 FAYWGQGTLLVTVSA] (配列番号22)

【0620】

活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体

40

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号561)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTT  
 TGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTTCAGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC

50

ATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGG AATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
 AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGAC  
 CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCCT 10  
 GGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
 CCGGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGC  
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA  
 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
 GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTC  
 CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG 20  
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTA A A ] ( 配列番号 23 )

アミノ酸配列

[スぺーサー(配列番号87)][スぺーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34  
 scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号562)]

[QGQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGSGSGSGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESA  
 LTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSG  
 SLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY 30  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSW  
 FAYWQGQTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] ( 配列番号 24 )

【 0 6 2 1 】

15865-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スぺーサー(配列番号507)][スぺーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(LvHv)  
 ( 配列番号563)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTGCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCAGGCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTGAGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCC  
 ATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGG AATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG 40  
 50

AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCT] (配列番号25)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(LvHv) (配列番号564)]

[QQQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLGRSDNHGGGSQAVVTQESAL  
 TTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGS  
 LIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGS  
 EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  
 NYATYYADSVKDRFTISRDDQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF  
 AYWGQGLTVTVSA] (配列番号26)

10

【0622】

活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号565)]

20

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTC  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCA  
 CCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACC  
 ACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCT  
 GATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTACAGCGGCAGCC  
 TGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCAGACCGAGGACGAGGCC  
 ATCTACTTTTGGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGCGGAGGCACCAA  
 GCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGAT  
 CTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTG  
 AAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGT  
 GCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACA  
 ACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGG  
 GACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACAC  
 CGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGT  
 TTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGAC  
 CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
 GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
 CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC  
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
 CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA  
 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
 GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC  
 CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA] (配列番号27)

30

40

アミノ酸配列

50

[スパーサー(配列番号87)][スパーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34 scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号566)]

[QQQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLGRSDNHGGGSQAVVTQESAL TTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGV PARFSGS LIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK](配列番号28)

10

【0623】

SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列

GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAA GCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAAC AATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTACCCATCAGCCGGGA CGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCG CCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTT GCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGG TGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCTGTCTGTGACACAGGAAAGCGCCC TGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCC GTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTTAC CGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTACAGCG GCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGAC GAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGG CACCAAGCTGACCGTGCTG(配列番号29)

20

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLLVTVSAGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGV PARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDE AIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL(配列番号30)

30

【0624】

抗体 SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAA GCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACACCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAAC AATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTACCCATCAGCCGGGA CGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCG CCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTT GCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGG TGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCTGTCTGTGACACAGGAAAGCGCCC TGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCC GTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTTAC CGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTACAGCG GCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGAC

40

50

GAGGCCATCTACTTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGG  
 CACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACCTC  
 ACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC  
 TTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTCACATG  
 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
 ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC  
 ACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCGTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
 GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCA  
 TCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC  
 CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA  
 TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA  
 AGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC  
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA  
 TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA  
 AA (配列番号31)

10

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVVARIRSKYN  
 NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWF  
 AYWGQGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGA  
 VTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDE  
 AIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE  
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号32)

20

【0625】

15003-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15003-1204-SP34scFv(HvLv)  
 (配列番号567)]

30

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
 ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGGCGGACTGG  
 TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
 ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
 CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
 ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
 AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
 CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
 CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
 GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
 CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
 AAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
 GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
 CACTGGCGCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCA  
 ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG (配列番号33)

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15003-1204-SP34scFv(HvLv) (配列番号568)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGSEVQLVESGGG

50

LVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
KDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWQGTLVT  
VSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
LWVFGGGTKLTVL] (配列番号34)

【0626】

活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号569)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTC  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAAC  
ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
ACAGATTACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
AAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
CACTGGCGCCAGACCAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCA  
ACCTGTGGGTGTTGCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGAC  
CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGC  
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA  
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC  
CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
CTCTCCCTGTCTCCGGGTA (配列番号35)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体 (配列番号570)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGSGSGGSLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGG  
LVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
KDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWQGTLVT  
VSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
LWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISR  
TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

10

20

30

40

50

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号36)

【0627】

15263-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(HvLv)  
(配列番号571)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATT  
TTGTTCGTCGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTTCGG  
CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
AAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
CACTGGCGCCAGACCAGGACGAGGCCATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCA  
ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCCACCAAGCTGACCGTGCTG] (配列番号37)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(HvLv)  
(配列番号572)]

[QQQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGL  
VQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK  
DRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFNGNSYVSWFAYWGQGLTVT  
SAGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQE  
KPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNL  
WVFGGGTKLTVL] (配列番号38)

30

【0628】

活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP3  
4scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号573)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATT  
TTGTTCGTCGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTTCGG  
CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
AAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA

40

50

GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
 CACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGGCGCCTGTGGTACAGCA  
 ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGAC  
 CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
 GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
 CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC  
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA  
 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
 GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC  
 CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTA AAA] (配列番号39)

10

## アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34  
 scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号574)]

[QQQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSLGRSDNHGGGSEVQLVESGGGL  
 VQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK  
 DRFTISRDDSQSILYLQMNLLKTEDTAMYYCVRHGNFNSYVSWFAYWGQGLVTV  
 SAGGGGSGGGGSGGGGSAVVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQE  
 KPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNL  
 WVFGGKTLTVLGGSLDPKSSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ  
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号40)

20

【0629】

30

15860-1204-SP34scFv(HvLv)

## ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(HvLv)  
 (配列番号575)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGT  
 GAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGGCGGACTGG  
 TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
 ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
 CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
 ACAGATTACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
 AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
 CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGT  
 CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
 GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
 CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
 AAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
 GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
 CACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGGCGCCTGTGGTACAGCA  
 ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG] (配列番号41)

40

50

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(HvLv)(配列番号576)]

[QQQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTSAGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL](配列番号42)

【0630】

10

活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号577)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCAGACCAGGACGAGGCCATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGCGGAGGCCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCGTCCCTGCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA](配列番号43)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号578)]

[QQQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTSAGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL](配列番号42)

50

KPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNL  
 WVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ  
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号44)

【0631】

15864-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(HvLv) (配列番号579)] 10

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTT  
 TGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
 TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
 ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
 CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
 ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
 AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
 CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT 20  
 CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
 GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
 CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
 AAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
 GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
 CACTGGCGCCAGACCAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCA  
 ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG] (配列番号45)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(HvLv) (配列番号580)] 30

[QQQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGSGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGG  
 GLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS  
 VKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYCYVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLV  
 TVSAGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
 QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
 LWVFGGGTKLTVL] (配列番号46)

【0632】

活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体 (配列番号581)] 40

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTT  
 TGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
 TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
 ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
 CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
 ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
 AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
 CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
 CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT 50

GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
 CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
 AAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
 GCGGTGCCAGCCAGATTACAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
 CACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGGCGCCCTGTGGTACAGCA  
 ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGAC  
 CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT  
 GGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
 CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGC  
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
 CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA  
 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
 GGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC  
 CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAG] (配列番号47)

10

## アミノ酸配列

20

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34  
 scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号582)]

[QQQSGQ][FMCQQRMWGNFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGG  
 GLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS  
 VKDRFTISRDDSQSILYLQMNLLKTEDTAMYCYVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLV  
 TVSAGGGGSGGGGSGGGGSAVVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
 QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
 LWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号48)

30

【0633】

15865-1204-SP34scFv(HvLv)

## ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(HvLv)  
 (配列番号583)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGACGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGG  
 TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAAC  
 ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
 CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
 ACAGATTACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
 AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
 CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGT  
 CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
 GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
 CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGG  
 AAAAGCCCGACCACCTGTTACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA

40

50

GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
CACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCA  
ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG] (配列番号49)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(HvLv) (配列番号584)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLSGRSDNHGGSEVQLVESGGG  
LVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
KDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFNGNSYVSWFAYWQGTLVT  
VSAGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
LWVFGGGTKLTVL] (配列番号50)

10

【0634】

活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号585)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGGCGGACTGG  
TGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAAC  
ACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGC  
CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG  
ACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAAC  
AACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGG  
CAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGT  
CTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCT  
GTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGAC  
CTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGACAGG  
AAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCA  
GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAAT  
CACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCA  
ACCTGTGGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGAC  
CCTAAGTCATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACTCCT  
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT  
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG  
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC  
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGC  
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC  
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA  
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT  
GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC  
CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC  
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAT] (配列番号51)

20

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号586)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLSGRSDNHGGSEVQLVESGGG

50

LVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
 KDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFNGNSYVSWFAYWGQGLT  
 VSAGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV  
 QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN  
 LWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
 TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号52)

### 実施例 3 . 性化可能抗 - C D 3 抗体のインビトロ特徴づけ

10

#### 【 0 6 3 5 】

この実施例は、本開示のマスクング部分を含む、本開示の活性化可能抗 - C D 3 抗体の C D 3 に結合する能力を低下させるためのマスクング部分の能力を記載する。

#### 【 0 6 3 6 】

前述の実施例に記載されるマスクングペプチドが S P 3 4 s c F v - F c における結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Jurkat T細胞(クローン E 6 - 1、ATCC、IB - 152)を、RPMI - 1640 + グルタマックス (Life Technologies, カタログ 72400 - 120)、10% 熱不活性化 - ウシ胎仔血清 (HI - FBS、Life Technologies、カタログ 10438 - 026)、100 U / ml ペニシリン及び 100 µg / ml ストレプトマイシン (Life Technologies、カタログ 15140 - 122) において、ATCC ガイドラインに従って培養した。細胞を遠心分離 (200 × g、4、5 分) により収穫し、そして 2% HI - FBS (FACS 緩衝液) を補充された PBS に再懸濁した。ウェル当たり約 180,000 個の Jurkat を、96 ウェル U 底プレートに移し、収穫し、そして 50 µl の一次抗体に再懸濁した。活性化可能抗体の開始濃度は 1 µM であり、続いて 12 種の濃度に、3 倍連続希釈を実施した。次の活性化可能抗体を試験した: 15003 - 1204 - SP34 scFv (LvHv) - Fc 融合体; 1V860 - 1204 - SP34 scFv (LvHv) - Fc 融合体; 15864 - 1204 - SP34 scFv (LvHv) - Fc 融合体; 及び 15865 - 1204 - SP34 scFv (LvHv) - Fc 融合体; 抗体 SP34 scFv (LvHv) - Fc も同様であった。

20

30

#### 【 0 6 3 7 】

細胞を、振盪しながら、4 で約 1 時間インキュベートし、収穫し、そして 3 × 200 µl の FACS 緩衝液により洗浄した。Jurkat を、50 µl の Alexa Fluor 488 結合抗 - ヒト IgG Fc (1 : 100 希釈度、Jackson ImmunoResearch、製品 109 - 546 - 098) に再懸濁し、そして振盪しながら、4 で約 30 分間インキュベートした。細胞を収穫し、3 × 200 µl の FACS 緩衝液により洗浄し、そして 120 µl の最終体積の FACS 緩衝液に再懸濁した。サンプルを、BD Accuri C6 (BD Biosciences) 上に集め、そして生存細胞の中央蛍光強度 (MFI) を、FlowJo V10 (TreeStar) を用いて計算した。EC<sub>50</sub> 値を、データを対数 (アゴニスト) - 対 - 応答 (3 パラメーター) に適合する曲線により、GraphPad Prism 6 において計算した。

40

#### 【 0 6 3 8 】

図 3 A ~ 3 D は、活性化可能抗体を生成するための、S P 3 4 s c F v - F v 中へのマスクングペプチドの組み込みが、C D 3 結合の EC<sub>50</sub> 値を、一桁から三桁 nM へシフトさせたことを示している。

### 実施例 4 . 二重特異的活性化可能抗体

#### 【 0 6 3 9 】

この実施例は、本開示の二重特異的活性化可能抗体の生成、発現及び特徴づけを記載する。

50

## 【0640】

ベクター構成：重鎖及び軽鎖を別々に、標準分子生物学技法を用いて、哺乳類発現ベクター中にクローニングした。簡単に述べると、目的の領域をコードするDNAフラグメントを、末端に結合するプライマーを用いて増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そして必要に応じて隣接プライマーを用いて増幅し、所望の完全領域を構築した。続いて、DNAフラグメントを、市販の相同組換えキット（MCLabs, South San Francisco, CA）を用いて、発現ベクター中にクローニングした。内部哺乳類発現ベクターは、G418又はヒグロマイシンの選択マーカーを有する、InvitrogenからのcDNA3.1(+)の修飾バージョンである。突然変異は、QuikChange キット（Agilent, Santa Clara, CA）を用いて導入された。

10

## 【0641】

二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体を、標準トランスフェクションキット（Life Technologies, Grand Island, NY）を用いて、哺乳類細胞において発現した。簡単に述べると、293細胞を、脂質ベースのシステムを用いて、製造業者により推薦されるプロトコルに従って、核酸によりトランスフェクトした。二重特異的活性化可能抗体及び二重特異的抗体を、プロテインAビーズ（GE, Piscataway, NJ）を用いて、細胞を含まない上清液から精製し、そして標準の緩衝液交換カラム（Millipore, Temecula, CA）を用いて濃縮した。

20

## 【0642】

下記表11は本開示の種々の二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体についての重鎖及び軽鎖を記載する。

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 1 1. 二重特異的抗体及び二重特異の活性化可能抗体

分子名称	分子	重鎖	軽鎖
C1005	C225v5N297Q-CD3-H-N	pLW019: HC C225v5N297Q- CD3HvLv-H-N	OPP007: LC G225
C1007	3954-1204- C225v5N297Q-CD3- H-N	pLW019: HC C225v5N297Q- CD3HvLv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1009	C225v5N297Q-15865- CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865- CD3LvHv-H-N	OPP007: LC G225
C1010	3954-1204- C225v5N297Q-15003- CD3LvHv-H-N	pLW022: HC C225v5N297Q-15003- CD3LvHv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1011	3954-1204- C225v5N297Q-15865- CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865- CD3LvHv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1012	C225v5N297Q	pLW006: HC C225v5N297Q	OPP021: LC G225
C1015	C225v5N297Q- CD3LvHv-H-N	pLW057: HC C225v5N297Q- CD3LvHv-H-N	OPP021: LC G225
C1016	3954-1204- C225v5N297Q- CD3LvHv-H-N	pLW057: HC C225v5N297Q- CD3LvHv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1021	C225v5N297Q-15003- CD3HvLv-H-N	pLW047: HC C225v5N297Q-15003- CD3HvLv-H-N	OPP021: LC G225
C1022	C225v5N297Q-15865- CD3HvLv-H-N	pLW048: HC C225v5N297Q-15865- CD3HvLv-H-N	OPP021: LC G225
C1023	3954-1204- C225v5N297Q-15003- CD3HvLv-H-N	pLW047: HC C225v5N297Q-15003- CD3HvLv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1024	3954-1204- C225v5N297Q-15865- CD3HvLv-H-N	pLW048: HC C225v5N297Q-15865- CD3HvLv-H-N	OPP022: LC G225 3954-1204
C1025	IL6RN297Q	pLW078: HC IL6RN297Q	pLW077: LC IL6R
C1026	IL6RN297Q- CD3LvHv-H-N	pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv- H-N	pLW077: LC IL6R

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

CI027	IL6RN297Q- 15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW077: LC IL6R	
CI028	IL6R 4792 Nsub N297Q-15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW079: LC IL6R 4792 Nsub	
CI029	4792-1204- IL6RN297Q- 15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204- CD3LvHv-H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204 (C040)	10
CI030	IL6RN297Q- 15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW077: LC IL6R	
CI031	IL6R 4792 NsubN297Q- 15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW079: LC IL6R 4792 Nsub	
CI032	4792-1204- IL6RN297Q- 15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub- CD3LvHv-H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204	20
CI036	4792-1204- IL6RN297Q- CD3LvHv-H-N	pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv- H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204	
CI039	3954-2001-C225v5 N297Q-15865-2001- CD3LvHv-H-N	pLW101: HC C225v5N297Q-15865- 2001-CD3LvHv-H-N	LC C225-3954-2001	
CI040	3954-2001C225v5 N297Q-15865-2001- CD3LvHv-H-N	pLW101: HC C225v5N297Q-15865- 2001-CD3LvHv-H-N	LC C225-3954-2001	
CI048	活性化された二重特異 的活性化可能抗体 C225N297Q- *CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865- CD3LvHv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204	30
CI049	3954-1204- C225v5N297Q-MC05- 2001-mCD3-H-N	pLW121: HC C225v5N297Q-MC05- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204	
CI050	3954-1204- C225v5N297Q-MC06- 2001-mCD3-H-N	pLW122: HC C225v5N297Q-MC06- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

CI051	3954-1204- C225v5N297Q-MC07- 2001-mCD3-H-N	pLW123: HC C225v5N297Q-MC07- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI052	C225v5N297Q-mCD3- H-N	pLW100: HC C225v5N297Q-mCD3- H-N	OPP021: LC C225
CI053	3954-1204- C225v5N297Q-MC01- 2001-mCD3-H-N	pLW117: HC C225v5N297Q-MC01- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI054	3954-1204- C225v5N297Q-MC02- 2001-mCD3-H-N	pLW118: HC C225v5N297Q-MC02- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI055	3954-1204- C225v5N297Q-MC03- 2001-mCD3-H-N	pLW119: HC C225v5N297Q-MC03- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI056	3954-1204- C225v5N297Q-MC04- 2001-mCD3-H-N	pLW120: HC C225v5N297Q-MC04- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI057	3954-1204- C225v5N297Q-MC08- 2001-mCD3-H-N	pLW124: HC C225v5N297Q-MC08- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI058	3954-1204- C225v5N297Q-MC09- 2001-mCD3-H-N	pLW125: HC C225v5N297Q-MC09- 2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI059	BiTE	BiTE	

10

20

30

## 【0 6 4 3】

表 1 2 A は、各コンストラクトのために使用されるプライマーを提供し、そして表 1 2 B は、使用されるプライマーの配列を提供する。

40

50

【表 1 4 A】

表 1 2 A、プライマー

コンストラクト 名称	構成に使用されるプライマー
BiTE	oLW017, oLW018
pLW006	oLW006, oLW007
pLW019	oLW048, oLW049, oLW050, oLW051
pLW022	oLW048, oLW061, oLW062, oLW063
pLW023	oLW048, oLW061, oLW062, oLW063
pLW047	oLW048, oLW049, oLW051, oLW098, oLW101, oLW102
pLW048	oLW048, oLW049, oLW051, oLW098, oLW101, oLW103
pLW057	oLW048, oLW056, oLW063, oLW109
pLW077	oLW048, oLW056, oLW115, oLW116
pLW078	oLW048, oLW049, oLW117, oLW118, oLW119, oLW120
pLW080	oLW048, oLW121
pLW083	oLW048, oLW123, oLW124, oLW125
pLW085	oLW048, oLW123, oLW124, oLW125
pLW101	oLW048, oLW151, oLW062, oLW063
pLW117	oLW048, oLW049, oLW178
pLW118	oLW048, oLW049, oLW178
pLW119	oLW048, oLW049, oLW178
pLW120	oLW048, oLW049, oLW178
pLW121	oLW048, oLW049, oLW178
pLW122	oLW048, oLW049, oLW178
pLW123	oLW048, oLW049, oLW178
pLW124	oLW048, oLW049, oLW178
pLW125	oLW048, oLW049, oLW178

10

20

30

40

50

## 【表 1 4 B】

表 1 2 B. プライマー配列

プライマー 名称	プライマー配列	配列 番号
oLW001	CATACACTGGTATCAGCAAAGAACACAGGGTCTCCAAGGC	412
oLW002	GCCTTGGAGAACCCTGTGTTCTTTGCTGATACCAGTGTATG	413
oLW003	TTTAAATGAACAGTCTGCAATCTCAGGACACAGCCATATATTACTGTGCC	414
oLW004	GGCACAGTAATATATGGCTGTGTCCTGAGATTGCAGACTGTTCAITTTAAA	415
oLW006	CGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTG	416
oLW007	CACACGGTACGTGCTCTGGTACTGCTCCTCCCG	417
oLW017	CACCCCATGACGTCAATGGGAG	418
oLW018	GAGGGGCAAACAACAGATGGCTG	419
oLW048	TGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGC	420
oLW049	TGGATGTGCACCAGGTGTGACAGC	421
oLW050	CTGGCTGTACACCTGGTGCACATCCAGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGG	422
oLW051	AGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTAGGACAGTCAGTTGGTTCCTCCAGC	423
oLW056	ACATCTAGCACCAGCAGCCATAGTAGC	424
oLW061	GTGACCACGGTCTGAGAACCGCCGATGATTATCGG	425
oLW062	GGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCC	426
oLW063	CTCTGTTTCAGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTGAGGAGACGGTGACCAGTGTCCG	427
oLW098	AGAACCGCCGATGATTATCG	428
oLW101	CGTTCGGATAATCATGGCGGCGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGG	429
oLW102	CTGGCTGTACACCTGGTGCACATCCACAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTTATC	430
oLW103	CTGGCTGTACACCTGGTGCACATCCACAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATG	431
oLW109	CTCCTGCTACTATGGCTGCGTGGTGTAGATGTGACACCGTGGTCACACAGGAGCC	432
oLW115	CTCCTGCTACTATGGCTGCGTGGTGTAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCC	433
oLW116	GAAGACAGATGGTGCAGCCACCG	434
oLW117	CTGGCTGTACACCTGGTGCACATCCACAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCG	435
oLW118	GCTAGCACCAAGGGCCCATCG	436
oLW119	GGAAGACCGATGGGCCCTTGG	437
oLW120	GCCCTCTAGACTCGAGCGCGCTCATTACCCGGAGACAGGGAGAG	438
oLW121	GCAGGACCCATACTGGCCAGACTGGCCTTGACATCTAGCACCACGCAGCCATAGTAGC	439
oLW123	GGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCG	440
oLW124	CAGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTGAGGAGACG	441
oLW125	ACCGATGGGCCCTTGGTGTAG	442
oLW151	GACCACGGTCTGAGAACCGCCG	443
oLW178	CACCTGGTGCACATCCACAAGGC	444

10

20

30

40

## 【 0 6 4 4 】

二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体についての配列が下記に示されている。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、スペーサー配列も含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、活性化可能抗体のMMに直接結合される。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、スペーサー - MM - CM - ABのN末端からC末端への構造配置における活性化可能抗体のMMに直接結合される。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体のMMのN - 末端に直接結合されるスペーサーは、QGQSGQG (配列番号407)、QGQSGQ (配列番号87)、QGQSG (配列番号408)、QGQS (配列番号409)、QGQ (配列番号410)、QG (配列番号411) 及び

50

Q から成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ配列 Q G Q S G Q G (配列番号 4 1 2) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G Q S G Q G (配列番号 4 0 7) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G Q S G Q (配列番号 8 7) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G Q S G (配列番号 4 0 8) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G Q S (配列番号 4 0 9) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G Q (配列番号 4 1 0) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列 Q G (配列番号 4 1 1) を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸残基 Q を少なくとも含む。

10

【 0 6 4 5 】

下記に示される配列のいくつかは、配列番号 3 6 2 のスペーサー配列を含むが、当業者は、本開示の多重特異的活性化可能抗体が任意の適切なスペーサー配列、例えば Q G Q S G Q G (配列番号 4 0 7)、Q G Q S G Q (配列番号 8 7)、Q G Q S G (配列番号 4 0 8)、Q G Q S (配列番号 4 0 9)、Q G Q (配列番号 4 1 0)、Q G (配列番号 4 1 1) 及び Q から成る群から選択されたスペーサー配列を含むことができることを理解している。

【 0 6 4 6 】

CI005: C225v5N297Q-CD3-H-N

pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N

20

ヌクレオチド配列

GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAA  
 ACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCC  
 GCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAAT  
 AATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGAGA  
 TGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAAACCTGAGGACACTG  
 CCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGG  
 GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGG  
 CGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCAC  
 TCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACTACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT  
 GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAACAAACAGGTCAGGCACCCCG  
 TGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAG  
 GCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT  
 GAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGG  
 AACCAAACTGACTGTCTTAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCG  
 GCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGC  
 TTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT  
 GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTA  
 CCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATG  
 AACAGCCTGCAAAGCCAGGATAACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTA  
 TTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGG  
 CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCT  
 GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC  
 GGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC  
 TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGC  
 TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT  
 GGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGGTGCC  
 CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAG  
 GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG  
 CCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA

30

40

50

ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC  
 GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT  
 CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC  
 AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGGAGGAGATGACCAAG  
 AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT  
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC  
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG  
 TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
 CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA ( 配列番号 445)

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVVARIRSKYN  
 NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  
 AYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAV  
 TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEA  
 EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSL  
 TNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSL  
 QSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT  
 YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLH  
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列番号 446)

10

20

【 0 6 4 7 】

OPP007: LC C225 IL2ss

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACT  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTGAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG ( 配列番号 447)

30

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVFSFCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
 RFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* ( 配列番号 448)

40

【 0 6 4 8 】

CI007: 3954-1204-C225v5N297Q-CD3-H-N

pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAA  
 ACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCC  
 GCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAAT

50

AATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGAGA  
 TGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAAACCTGAGGACACTG  
 CCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGG  
 GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGG  
 CGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTAC  
 TCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT  
 GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAACCAGGTCAGGCACCCCG  
 TGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAG  
 GCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT  
 GAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGG 10  
 AACCAAACCTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCG  
 GCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGC  
 TTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT  
 GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTA  
 CCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATG  
 AACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTA  
 TTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGG  
 CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT  
 GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC  
 GGTGTCGTGGAACCTCAGGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC 20  
 TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGC  
 TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT  
 GGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCC  
 CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAG  
 GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG  
 CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA  
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC  
 GTCCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT  
 CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC  
 AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG 30  
 AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT  
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGC  
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG  
 TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
 CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA ( 配列番号 445 )

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  
 NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  
 AYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAV 40  
 TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA  
 EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSL  
 TNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSL  
 QSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT  
 YICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLH  
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列番号 446 )

【 0 6 4 9 】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサーを有さない(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG
CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG
TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT
GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT
GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC
CAAACCTGGAACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCAT
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG
TTAG](配列番号449)

10

アミノ酸配列

[スペーサーを有さない(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNFPYAPREKQVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\*(配列番号450)

20

【0650】

CI009: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

pLW023: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW023(配列番号511)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG
CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG
TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACT
ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT
GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC
TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT
GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA
GCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA
TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG
TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAC
AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAACATTTACAG
CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA
CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGG
TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCAACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC
CCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGA
GCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTG

30

40

50

CGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAA  
 CACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCA  
 AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTAT  
 TATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGG  
 CACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号451)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW023(配列番号512)]  
 [QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLGRSDNHGGGSQTVVTQEPL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSW  
 FAYWGQGTLLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHVV  
 RQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYY  
 CARALTYDYEFAYWGQGTLLVTVSAASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  
 FPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP  
 SNTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
 DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEA  
 LHNHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号452)

30

40

【0651】

OPP007: LC C225 IL2ss

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAAACAACACT  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACCTGGAAGTGAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT

50

GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG ( 配列番号 447)

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
RFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNNWPTTFGAGTKLELKRVAAPSVFIF  
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* ( 配列番号 448)

【 0 6 5 2 】

CI010: 3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3LvHv-H-N

pLW022: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スぺーサー(配列番号507)][スぺーサーを有さないpLW022 ( 配列番号895)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTC  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT  
ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
GATCGGAGGAACATAAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA  
GCTGACCGTCTTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTACG  
CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA  
CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
CCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGA  
GCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTG  
CGCCAGAGCCCAGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAA  
CACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCA  
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTAT  
TATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGG  
CACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
CGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
GAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT

10

20

30

40

50

TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
AAATGA] (配列番号453)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW022(配列番号510)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGSGSGGSLSGRSDNHGGGSQTVVVTQEPSL  
TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW  
FAYWGGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWV  
RQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYY  
CARALTYDYEFAYWGGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  
FPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP  
SNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEA  
LHNHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号454)

10

20

【0653】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
AGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
CAAACCTGGAACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
TTAG] (配列番号449)

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGGSGGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\*] (配列番号450)

【0654】

CI011: 3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

pLW023: HC C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

50

## ヌクレオチド配列

[スペースー(配列番号507)][スペースーを有さないpLW023(配列番号511)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
 TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT  
 ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
 GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
 TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
 GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA 10  
 GCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAACATTTACAG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
 CCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGA  
 GCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTG 20  
 CGCCAGAGCCCAGGCAAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAA  
 CACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCA  
 AAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTAT  
 TATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGG  
 CACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA 30  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA 40  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA](配列番号451)

## アミノ酸配列

[スペースー(配列番号87)][スペースーを有さないpLW023(配列番号512)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW 50

FAYWGQGLTVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHVV  
 RQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYY  
 CARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  
 FPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP  
 SNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA  
 LHNHYTQKSLSLSPGK] (配列番号452)

【0655】

10

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA ACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGA ACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]

30

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGSGSLGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (配列番号450)

【0656】

CI012: C225v5N297Q

pLW006: C225v5N297Q

ヌクレオチド配列

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
 CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGC  
 GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
 ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAA  
 AAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC

40

50

ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA (配列番号455)

10

アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVVRQSPGKGLEWLGVIWSSGN  
 TDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT  
 LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKHT  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP  
 PVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配  
 列番号456)

20

【0657】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA  
 ACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA  
 ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT  
 CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号457)

30

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
 RFSGSGSGTDFTLINSVSEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS  
 LSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号458)

40

【0658】

CI015: C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCAC  
 ACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGG

50

TCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGA  
GCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGAAAGCCGCTCT  
GACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGT  
ACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGA  
GGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGA  
GCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGT  
GGCTTACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG  
ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATG  
CTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCT  
TATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAG 10  
ACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGA  
CACTGGTACACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGC  
GGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGG  
CTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCC  
TGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTT  
ACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAT  
GAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCT  
ATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCG  
GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTC  
TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA 20  
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG  
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG  
TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC  
CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAA  
GGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA  
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT  
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAG  
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG  
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG 30  
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA  
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG  
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG  
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG  
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA ( 配列番号 459 )

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR  
APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG  
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKG 40  
LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNLAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR  
HGNFGNSYVSWFAYWQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSG  
FSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLVGIWSSGNTDYNTPTFSRLSINKDNSKSQVFFKM  
NSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG  
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG  
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  
MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLT  
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列番号 460 ) 50

【 0 6 5 9 】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAA  
 ACTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA  
 ACTGCCTCT 10  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT  
 GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT  
 CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC  
 CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG  
 CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号457)

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR  
 TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF  
 TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK  
 DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号458) 20

【 0 6 6 0 】

CI016: 3954-1204-C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGT  
 CACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGG  
 TCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGA  
 GCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAGCCGCTCT  
 GACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGT  
 ACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGA 30  
 GGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGT  
 CGAGAGCGGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGT  
 GGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG  
 ACTGGAATGGGTGCCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATG  
 CTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCT  
 TATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAG  
 ACACGGCAATTTGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGA  
 CACTGGTACCCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGC  
 GGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGG  
 CTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCC 40  
 TGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTT  
 ACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAA  
 AATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCT  
 ATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCG  
 GCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTC  
 TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
 CGGTGTCGTGGA  
 ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
 CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT  
 GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT  
 CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC  
 AAAACTCACACATGCCACCGTGC 50

CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCCTTCCCCCAAACCCAA  
 GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA  
 GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT  
 AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAG  
 CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG  
 TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG  
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA  
 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG  
 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG  
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG  
 GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  
 ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (配列番号459)

10

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR  
 APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG  
 GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKG  
 LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR  
 HGNFGNSYVSWFAYWGGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSG  
 FSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLVGVIWSSGNTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKM  
 NSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG  
 GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG  
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  
 SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配列番号460)

20

【0661】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAAGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGSGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL

50

KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* ( 配列番号450)

【 0 6 6 2 】

CI025: IL6RN297Q

pLW078: HC IL6RN297Q

ヌクレオチド配列

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAG  
CCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGG  
TCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGGG  
ATCACACATAACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACCTC  
TAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGT  
ACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGA  
AGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
GAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
AAATGA ( 配列番号465)

10

20

30

アミノ酸配列

QVQLQESGPGLVRRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGI  
TTYNPSLKSRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGS  
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH  
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTT  
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
EVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP  
PVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配  
列番号466)

40

【 0 6 6 3 】

pLW077: LC IL6R

ヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGT  
CACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGC  
AGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCT  
GGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCAT  
CTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACAC  
TGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA

50

CCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号467)

アミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGV  
 PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号468)

10

【0664】

CI026: IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCAC  
 ACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGG  
 TCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGA  
 GCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCT  
 GACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGT  
 ACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAAGCTGACCGTCTCTGGGAGGAGGA  
 GGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGA  
 GCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGT  
 GGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG  
 ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATG  
 CTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCT  
 TATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAG  
 ACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGA  
 CACTGGTACACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCC  
 GGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACATGCACTGTGTGAGG  
 CTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTGAGGCAGCCACCTGGACGCG  
 GCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACACATACAACCCCTCT  
 CTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACCTCTAAAATAACTGTATCTGCA  
 GATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGG  
 CCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCC  
 GCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTC  
 TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
 CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
 CTACAGTCCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG  
 CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG  
 TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC  
 CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAA  
 GGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA  
 GCCACGAAGACCCTGAGGTTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT  
 AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAG  
 CGTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG  
 TCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG  
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA  
 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCG  
 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG

20

30

40

50

CTGGACTCCGACGGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG  
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (配列番号469)

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR  
APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG  
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKG  
LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR  
HGNFNGNSYVSWFAYWGGQTLVTVSSGGGGGQVQLQESGPGLVLRPSQTLSTCTVSG  
YSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRTISRDNKNTLYLQM  
NSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGG  
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT  
QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM  
ISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTV  
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配列番号470)

10

【0665】

pLW077: LC IL6R

ヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCTCTGTGGGGGACCGAGT  
CACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGC  
AGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCT  
GGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCAT  
CTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACAC  
TGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT  
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGG  
GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号467)

20

30

アミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGV  
PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDIAITYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号468)

【0666】

CI027: IL6RN297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085(配列番号513)]  
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT  
ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA

40

50

GCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCCACCATTTACAG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
 CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA  
 GCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG 10  
 GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG  
 GATCACCCACATAACAACCCTCTCTGAAGAGTGCAGTGACCATTTCCAGAGACA  
 ACTCTAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG  
 TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGA  
 AACTACCGCTATTGGGGGCAGGG  
 AAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA  
 ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAA 20  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAA  
 AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA 30  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号471)

アミノ酸配列

[スパーサー (配列番号87)][スパーサーを有さないpLW085 (配列番号514)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS  
 SGGSGGSLGRSDNHGGGSQTVVTQEPSL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGG  
 TKLTVLGGGGSGGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS  
 CAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN  
 NLKTEDTAVYYCVRHGNFNSYVSW 40  
 FAYWQGGLVTVSSGGGGSQVQLQESG  
 PGLVLRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSW  
 VRQPPGRGLEWIGYISYGITTYNPSLKS  
 RVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
 CARSLARTTAMDYWGQGS  
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTS  
 GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号472)

【0667】

pLW077: LC IL6R

ヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGT  
 CACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGC  
 AGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACTCCAGGCTGCACTCT  
 GGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCAT  
 CTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACAC  
 TGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号467)

10

アミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHSGV  
 PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDIAITYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号468)

20

【0668】

CI029: 4792-1204-IL6RN297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー (配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085 (配列番号513)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
 TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACT  
 ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
 GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
 TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
 GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA  
 GCTGACCGTCTTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTTACG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
 CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA  
 GCCTGACATGCACTGTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG  
 GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG  
 GATCACACATAACAACCCTCTCTGAAGAGTGCAGTGACCATTTCCAGAGACA  
 ACTCTAAAAATACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG  
 TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGG  
 AAGCCTGGTGACCGTACGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
 GACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT

30

40

50

GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号471)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW085(配列番号514)]  
 [QQQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLGRSDNHGGGSQT VVTQEPSL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW  
 FAYWQGGLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLV RPSQTL SLTCTVSGYSITSDHAWSW  
 VRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS RVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
 CARSLARTTAMDYWGQGS LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号472)

20

30

【0669】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080(配列番号515)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGA ACTATGTACACATATTC  
 ATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGT  
 CCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCT  
 AGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTA  
 CTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCAGTCCGTTTCACTGGCTCAGGGAGCG  
 GAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATAC  
 TATTGTCAGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGA  
 AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC  
 AGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA  
 GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA  
 GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA  
 CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCAT  
 CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列  
 番号473)

40

50

アミノ酸配列

[スパーサー(配列番号87)][スパーサーを有さないpLW080(配列番号516)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSLGRSDNHGGGSDIQMTQSPSS  
LSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSG  
TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  
SGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK  
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号474)

【0670】

CI036: 4792-1204-IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

pLW083: HC AV1N297Q-CD3LvHv-H-N

10

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCAC  
ACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGG  
TCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGA  
GCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGAAAAGCCGCTCT  
GACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGT  
ACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGA  
GGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGA  
GCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGT  
GGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG  
ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATG  
CTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCT  
TATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAG  
ACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGA  
CACTGGTACCCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCC  
GGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACATGCACTGTGTGAGG  
CTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTGAGGCAGCCACCTGGACGCG  
GCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACACATAACAACCCTCT  
CTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACCTCTAAAATAACTGTATCTGCA  
GATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGG  
CCAGAACTACCGCTATGGAATTTGGGGGACAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCC  
GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTC  
TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG  
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGG  
TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC  
CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAA  
GGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA  
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT  
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTTCAG  
CGTCCTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG  
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG  
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA  
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG  
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG  
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG  
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (配列番号469)

20

30

40

アミノ酸配列

50

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR  
 APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG  
 GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG  
 LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR  
 HGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGGQVQLQESGPGLVRSQTLSTCTVSG  
 YSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRTISRDNKNTLYLQM  
 NSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG  
 TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT  
 QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM  
 ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK\* (配列番号470)

10

【0671】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080(配列番号515)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCTGCAGTTGGAACATGTACACATATTC  
 ATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGT  
 CCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCT  
 AGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTA  
 CTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCG  
 GAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATAC  
 TATTGTCAGCAGGGCAATACTGACCCTACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGA  
 AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGC  
 AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA  
 GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA  
 GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA  
 CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT  
 CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列  
 番号473)

20

30

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080(配列番号516)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSS  
 LSASVGDRTVITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSG  
 TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  
 SGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK  
 ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号474)

40

【0672】

CI039: 3954-2001-C225v5 N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N

pLW101: HC C225v5N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号: 507)][スペーサーを有さないpLW101(配列番号517)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATCTCTTCCGGACT  
 GCTGTCCGGCAGATCCGACAATCACGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCCACACAGG  
 AGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGCAGTTCA  
 ACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACA  
 GGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAA

50

GGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGTCAG  
 CCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTT  
 TGGCGGGGGA ACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGA  
 GCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAG  
 CCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTACCTTCAACACTTA  
 CGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGA  
 TCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGG  
 TTCACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCT  
 GAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACT  
 CTTACGTGAGTTGGTTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA  
 GGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCC  
 GAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATG  
 GCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCAGGCAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATT  
 TGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAA  
 CAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGG  
 ATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCG  
 TATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATC  
 GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
 GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA ACTCAGGC  
 GCCCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTA  
 CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
 TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC  
 AAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG  
 GGGACCGTCAAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCC  
 GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTC  
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG  
 GGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGACC  
 AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA  
 GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT  
 GTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCT  
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG  
 CAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT  
 CTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT  
 TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC  
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA] (配列番号479)

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないpLW101 (配列番号518)]  
 [QQQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSQTVVT  
 QEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPKGQAPRGLIGGTNKRAPGTP  
 ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGTKLTVLGGGGSGGG  
 GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVA  
 RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG  
 NSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNY  
 GVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTSRLSINKDNSKSKVFFKMNSLQSQ  
 DTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG  
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC  
 NVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQD  
 WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV  
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号480)

【0673】

LC C225-3954-2001

ヌクレオチド配列

[スペーサー (配列番号507)][スペーサーを有さない3954-2001-C225v5 (配列番号519)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATTAGCAG
TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGC
TGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGC
TGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAA
CGGCAGCCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGA
GCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTG
GAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCAC
CTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACGTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGC
CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列番号481)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080 (配列番号520)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGSGSGSISSGLLSGRSDNHGSSGTQILL
TQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFS
GSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWP TTFGAGTKLELKRVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
TLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号482)

【0674】

CI040: 3954-2001-C225v5 N297Q-CD3LvHv-H-N

30

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCAC
ACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGG
TCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGA
GCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCT
GACACTGAGCGGCGTGACGCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGT
ACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGA
GGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGA
GCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGT
GGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG
ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATG
CTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCT
TATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAG
ACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGA
CACTGGTACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGC
GGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGG
CTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCCGGGCAAAGGCC
TGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTT
ACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGATAACAGCAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAT

40

50

GAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCT  
ATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCG  
GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTC  
TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG  
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG  
TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC  
CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAA  
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA  
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT  
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTTCAG  
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG  
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG  
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA  
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG  
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG  
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG  
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA ( 配列番号 882)

10

20

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR  
APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG  
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG  
LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR  
HGNFNGNSYVSWFAYWGQGLVTVVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSG  
FSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTRLSINKDNSKSQVFFKM  
NSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG  
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG  
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  
MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLT  
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列番号 883)

30

【 0 6 7 5 】

LC C225-3954-2001

ヌクレオチド配列

[スペース(配列番号507)][スペースを有さない3954-2001-C225v5 (配列番号519)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATTAGCAG  
TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGC  
TGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGC  
TGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAA  
CGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGA  
GCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTG  
GAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACCTGGCCGACCAC  
CTTTGGCGCGGGCACCAAACCTGGAACGTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT  
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGC  
CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC

40

50

CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
 CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA  
 GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
 CAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列番号481)

アミノ酸配列

[スパーサー(配列番号87)][スパーサーを有さないpLW080(配列番号520)]  
 [QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGSGSGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILL  
 TQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFS  
 GSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWPFTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPS  
 DEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREKRVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS  
 TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC]\* (配列番号482)

10

【0676】

CI021: C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

[スパーサー(配列番号507)][スパーサーを有さないpLW047(配列番号522)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGG  
 ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGG  
 TGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAAT  
 AAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGGC  
 TCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAG  
 ACAGGTTACCCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAAC  
 AACTTGAAAACACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGG  
 TAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCCCGTCT  
 CCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT  
 GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC  
 TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAC  
 AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTTCTCGCCCCC  
 GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCT  
 CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA  
 ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCC  
 CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
 CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCAATTGGGTGC  
 GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
 ACCGATTATAACACCCCGTTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAA  
 AAGCCAGGTGTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA

20

30

40

50

ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号461)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW047(配列番号524)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTTGSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGG 10  
 LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
 KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLT  
 VSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQ  
 QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCALWYSN  
 RWVFGGGTKLTVLGGGGGSGVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPTFSTRLSINKDNSKQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWGQGLTIVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY 20  
 KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号462)

【0677】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT 30  
 TAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号457)

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS 40  
 RFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS  
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号458)

【0678】

CI022: C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW048(配列番号525)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG 50  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTTC

CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGG  
 TGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT  
 AAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTTGC  
 TCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAG  
 ACAGGTTCCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAAC  
 AACTTGAAAACACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGG  
 TAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCCACCGTCT  
 CCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT  
 GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCAC  
 TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAC 10  
 AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCC  
 GGTA CTCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCT  
 CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATTTACTGTGCTCTATGGTACAGCA  
 ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACACTGACTGTCTTAGGAGGTGGTGGATCC  
 CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
 CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGC  
 GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
 ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA  
 AAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC 20  
 ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA 30  
 GAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号463)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW048(配列番号526)]

[QQQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGG  
 LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
 KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLVT  
 VSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGYYPNWVQ  
 QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSN  
 RWVFGGGTKLTVLGGGGGSGVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKLEWLVGIWSSGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS 40  
 50

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号464)

【0679】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC 10  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAA  
 ACTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA  
 ACTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGG  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号457) 20

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
 RFSGSGSGTDFTLINSVSEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREKRVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS  
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号458)

【0680】

CI023: 3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW047(配列番号522)] 30  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAAATTGCGGTGGG  
 ATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTT  
 CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGG  
 TGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT  
 AAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGC  
 TCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTACAGTGAAAG  
 ACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAAC  
 AACTTGAAA  
 ACTGAGGACACTGCCGTGTA  
 CTTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGG  
 TAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCT  
 CCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT 40  
 GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCAC  
 TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAC  
 AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCC  
 GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCT  
 CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATTTACTGTGCTCTATGGTACAGCA  
 ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAA  
 ACTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCC  
 CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
 CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGC  
 GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAAC  
 ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA 50

AAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
 ATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
 ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCCCTACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号461)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW047(配列番号524)]  
 [QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTTGSSGGSSGGSLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGG  
 LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
 KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLT  
 VSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQ  
 QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCALWYSN  
 RWVFGGGTKLTVLGGGGGSGVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSKVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWGQGLTQVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号462)

30

【0681】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAAGTGAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCAT

40

50

CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
TTAG] (配列番号449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMY GSSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWP TTFGAGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTL S  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC]\* (配列番号450)

10

【0682】

CI024: 3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW048(配列番号525)]  
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTT C  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGG  
TGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT  
AAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGC  
TCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAG  
ACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAAC  
AACTTGAAA ACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGG  
TAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCT  
CCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT  
GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCAC  
TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAC  
AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCC  
GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCT  
CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA  
ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAA ACTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCC  
CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAG  
CATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGC  
GCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGGCGGCAAC  
ACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAA  
AAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATT  
ATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGC  
ACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  
ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG  
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA

20

30

40

50

GAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号463)

アミノ酸配列

10

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないpLW048 (配列番号526)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGSLGRSDNHGGSEVQLVESGGG  
 LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV  
 KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTV  
 VSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGYYPNWVQ  
 QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCALWYSN  
 RWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWGQGLTVTSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号464)

20

【0683】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー (配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022 (配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA ACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGA ACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022 (配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVVMYSSGGSGGSGGSGSLGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS

50

KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0684】

CI028: IL6R 4792 Nsub N297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865\_1204-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085(配列番号513)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
 CGATAATCATGGCGGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
 TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT 10  
 ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCCACCACGAGGACT  
 GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
 TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
 GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA  
 GCTGACCGTCTTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCCACATTTACG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA 20  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
 CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA  
 GCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG  
 GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG  
 GATCACACACATAAACCCTCTCTGAAGAGTGCAGTGACCATTTCCAGAGACA  
 ACTCTAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG  
 TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGA  
 ACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGG  
 AAGCCTGGTGACCGTCAAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG 30  
 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA  
 ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA 40  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号471)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW085(配列番号514)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS  
 SSGSGGSLSGRSDNHGGGSQTVVTQE  
 PSL 50

TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGKLTVLGGGGSGGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW  
 FAYWGGQGLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVSRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSW  
 VRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
 CARSLARTTAMDYWGQGS�VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号472)

10

【0685】

pLW079: LC IL6R 4792 Nsub

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW079(配列番号527)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCTGCAGTTGGAACATGTACACATATTC  
 ATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGCTCAGGTGGAGGCTC  
 GGGCGGTGGGAGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGT  
 CCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCT  
 AGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTA  
 CTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCG  
 GAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATAC  
 TATTGTCAGCAGGGCAATACTGACCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGA  
 AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGC  
 AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA  
 GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA  
 GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA  
 CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT  
 CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列  
 番号880)

20

30

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW079(配列番号528)]

[QQQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGSGGSGGSDIQMTQSPSSL  
 SASVGDRVITICRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT  
 DFTFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  
 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKA  
 DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号881)

40

【0686】

CI030: IL6RN297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号529)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGG  
 CGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
 TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT  
 ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
 GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC

50

TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
 GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGAACTAA  
 GCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCCACCATTTACG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC 10  
 CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA  
 GCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG  
 GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG  
 GATCACACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACCT  
 CTA AAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG  
 TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGA ACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGG  
 AAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  
 CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG  
 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT 20  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT 30  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号477)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号530)]  
 [QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGGSGGGSGGGSSQT VVTQEPSL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAAALTL SGVQPEDEAEYICALWYSNLWVFGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGG 40  
 SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN TYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSW  
 FAYWGQGT LVT VSSGGGGSQVQLQESG PGLV RPSQ TSLTCTVSGYSITSDHAWSW  
 VRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS RVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
 CARSLARTTAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVY TLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALH 50

NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号478)

【0687】

pLW077: LC IL6R

ヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCTCTGTGGGGGACCGAGT  
 CACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGC  
 AGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACTCCAGGCTGCACTCT  
 GGCGTGCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCAT  
 CTC AAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACAC  
 TGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA 10  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (配列番号467)

アミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV  
 PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDYATYYCQQGNTLPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY 20  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号468)

【0688】

CI031: IL6R\_4792\_Nsub\_N297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペース(配列番号507)][スペースを有さないpLW087(配列番号529)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG  
 CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGG  
 CGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG  
 TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT 30  
 ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT  
 GATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC  
 TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT  
 GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAA  
 GCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA  
 TCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT  
 GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG  
 TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC  
 AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAACATTTACAG  
 CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA 40  
 CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCCGGAACTCTTACGTGAGTTGG  
 TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC  
 CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA  
 GCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG  
 GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG  
 GATCACACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACA  
 ACTCTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG  
 TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGA  
 ACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGG  
 AAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG  
 CACCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG 50

GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG  
 CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  
 GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA  
 ACTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTT  
 CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA  
 GAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC  
 ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT  
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
 AAATGA] (配列番号477)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号530)]  
 [QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSQT VVTQEPSL  
 TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
 LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
 SEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
 NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSW  
 FAYWGQGT LVT VSSGGGGSQVQLQESG PGLV RPSQ T LSLTCTVSGYSITSDHAWSW  
 VRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS RVTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
 CARSLARTTAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDK KVEPKS CDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号478)

20

30

【0689】

pLW079: LC IL6R 4792 Nsub

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW079(配列番号527)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCTGCAGTTGGAACCTATGTACACATATTC  
 ATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGCTCAGGTGGAGGCTC  
 GGGCGGTGGGAGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGT  
 CCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCT  
 AGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTA  
 CTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCAGTCGGTTTCAAGTGGCTCAGGGAGCG  
 GAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATAC  
 TATTGTCAGCAGGGCAATACTGCCCTACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGA  
 AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC  
 AGTTGAAATCTGGAACCTGCTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA  
 GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA  
 GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA  
 CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT

40

50

CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列番号880)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW079(配列番号528)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGSGGSGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号881)

【0690】

10

CI032: 4792-1204-IL6RN297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865\_Nsub-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号529)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGG CCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGG CGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAG TGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACT ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACT GATCGGAGGAACATAAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTC TGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCT GAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACATAA GCTGACCGTCTTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGA TCCGAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACTTCAACACTTACGCAATGAACTGGG TGCGGCAGGCACCTGGGAAGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAC AATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAACATTTACG CGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATA CAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGG TTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATC CCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGA GCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGG GTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGG GATCACACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACCT CTA AAAAATACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTG TACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGG AAGCCTGGTGACCGTACGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTT CCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA GAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT

20

30

40

50

TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC  
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA  
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT  
AAATGA] (配列番号477)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号530)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGS SGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSQTVVVTQEPSL  
TVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS  
LLGGKAAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGG  
SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  
NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSW  
FAYWGGGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLV RPSQTL SLTCTVSGYSITSDHAWSW  
VRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS RVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY  
CARSLARTTAMDYWGQGS LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
NTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VV  
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEY  
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  
NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号478)

10

20

【0691】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080(配列番号515)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGA ACTATGTACACATATTC  
ATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTT  
CGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGT  
CCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCT  
AGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTA  
CTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCAGTCCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCG  
GAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATAC  
TATTGTCAGCAGGGCAATACTGCCCTACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGA  
AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC  
AGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA  
GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA  
GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA  
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCAT  
CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG] (配列  
番号473)

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080(配列番号516)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGGSGGLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSS  
LSASVGDRTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSG  
TDFTFITISLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK  
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号474)

【0692】

CI048: 活性化された CI011

HC C225v5N297Q-\*CD3LvHv-H-N

50

## ヌクレオチド配列

CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCC  
 GCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCG  
 ATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTG  
 AGCCCTGGCGGGACCGTCACTGACTTGTGCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTAC  
 CAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGA  
 TCGGAGGAATAATAAGAGAGCACCCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTG  
 CTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGA  
 GTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGC  
 TGACCGTCCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCC 10  
 GAAGTGCAGCTGGTTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAA  
 GCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGC  
 GGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATACAAT  
 AACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAACATTTACGCGA  
 CGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAG  
 CAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTGCGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTT  
 GCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCAACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCA  
 GGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCA  
 TTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGC  
 CAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACAC 20  
 CGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAA  
 GCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTAT  
 TGC GCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCAC  
 CCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC  
 CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC  
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT  
 GCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG  
 TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC  
 AAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC  
 TCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC 30  
 TCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAACA  
 TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT  
 GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGA  
 GCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC  
 CATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT  
 CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC  
 TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA  
 CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGC  
 TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG 40  
 CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA  
 ATGA (配列番号878)

## アミノ酸配列

SDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRG  
 LIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLGSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGK  
 LTVLGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV  
 RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT  
 AVYYCVRHGNFNGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL  
 ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKLEWLGVIVSGGNTDYNTFPFTSRLSINKDNSKS  
 QVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPS 50

SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV  
 PSSLGQTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYR  
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS  
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK ( 配列番号 879 )

【 0 6 9 3 】

活性化された軽鎖  
 ヌクレオチド配列

TCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGAT 10  
 TCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCA  
 TTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTG  
 ATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGG  
 CAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGG  
 ATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAA  
 CTGGAACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA  
 TGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATC  
 CCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC  
 CAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC  
 CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA 20  
 CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG  
 ( 配列番号 483 )

アミノ酸配列

SDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIK  
 YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQQNNNWPPTTFGAGTKLELK  
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC ( 配列番号  
 484 )

【 0 6 9 4 】

CI052: C225v5N297Q-mCD3-H-N 30

pLW100: HC C225v5N297Q-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAA  
 GCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGC  
 GCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATC  
 AACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGC  
 CAAGAACCTGCTGTTCTGAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGT  
 ACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAATACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTC  
 ACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTTCAGGAGGTGG  
 AAGCGGTGGTGGTGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTG 40  
 CCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAAC  
 TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA  
 CACCAACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCA  
 GAGACAGCAGCTTACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTAC  
 TGCCAGCAGTACTACAATACTACCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAAT  
 CAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGG  
 TGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACC  
 AACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGG  
 CGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGA  
 GCATTAACAAGATAACAGCAAAGGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAA 50

AGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGA  
 ATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGG  
 GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG  
 GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGTAA  
 CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAG  
 GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG  
 ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT  
 TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAC  
 TCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATG  
 ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC  
 TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA  
 AGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTC  
 CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC  
 CCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC  
 CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTTCAGC  
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG  
 CAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG  
 GCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG  
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA  
 GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA ( 配列番号491)

10

20

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINI  
 KYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVT  
 VSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLN  
 WYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSRDSSFTISSLESEDIGSYCQQYY  
 NYPWTFPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHW  
 VRQSPGKLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIY  
 YCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
 YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK  
 PSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP  
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK\* ( 配列番号492)

30

【0695】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGT  
 GAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGC  
 AGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGC  
 GGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCAT  
 TAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAAACAACACT  
 GGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACACTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA  
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCT  
 GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT  
 GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA  
 AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG  
 AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG ( 配列番号457)

40

アミノ酸配列

50

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
RFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (配列番号458)

【0696】

CI053: 3954-1204-C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N

pLW117: HC C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペース(配列番号507)][スペースを有さないpLW117(配列番号531)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTGCATCCTATGTGCCATCCTGAGGGTCTGTGCAAG 10  
TTTACTCCTGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
TGGTCTGTTAAGCGGTCTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
ATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCCACAGTGTCCAGCG  
GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGA 20  
TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG  
GCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
ACAACACTCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAGGAGGT  
GGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA 30  
TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTG  
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
CAGCAGCGTGGTACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
TGTGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC 40  
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG  
GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
TCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
AGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
CTCCGGGTAAATGA](配列番号493) 50

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW117(配列番号532)]  
 [QGQSGQ][LHPMCHPEGLCKFTPGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQL  
 VESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYAD  
 AVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSG  
 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQ  
 QKPGKAPKLLIYYTNKLDGVPSPRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCYCQQYYNYP  
 WTFPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ  
 SPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA  
 RALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  
 EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
 TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号494)

10

【0697】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAACGTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

20

30

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYSSGGSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

40

【0698】

CI054: 3954-1204-C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N

pLW118: HC C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号521)][スペーサーを有さないpLW118(配列番号533)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGT][GCTTGCTCTGATATGGTTTATTGGGGTTTCGTGC  
 AGTTGGTTGGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG

50

TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGAATACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTTACGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG 10  
 GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT 20  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG 30  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
 CTCCGGGTAAATGA] (配列番号495)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さないpLW118(配列番号534)] 40  
 [QQQSGQG][ACSDMVYWGSCSWLGGSSGGSGGSSGGLLSGRSDNHGGGSEVQ  
 LVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYA  
 DAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS  
 GGGGSGGGSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWY  
 QQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTFTISSLESEDIGSYCQYYNY  
 PWTFPGTKLEIKRGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV 50

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  
NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号496)

【0699】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG 10  
CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
CAAACCTGGAACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA 20  
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
TTAG](配列番号449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGSGSGSGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGS  
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKR TVAAPSVFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450) 30

【0700】

CI055: 3954-1204-C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N

pLW119: HC C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW119(配列番号535)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GATTGCATTGGATTGGATCATTATTTTCTTGACCG  
TGCAGTTCTGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG 40  
CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
ATTCGACTGGGACAAGA ACTACTGGGGCCAGGGCACCAATGGTCACAGTGTCCAGCG  
GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTT CAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGA  
TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG  
GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT 50

ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGGAACCTCAGGCGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
 CTCCGGGTAAATGA] (配列番号497)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW119(配列番号536)]  
 [QQQSGQ][DCIGLDHYFLGPCSSGGSSGGSSGGSSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLV  
 ESGGGLVQPGLKLSLCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADA  
 VKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSGG  
 GSGGGSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQ  
 KPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYCQQYYNYPW  
 TFGPGTKLEIKRGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS  
 PGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTFPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCAR  
 ALTYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE  
 PVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  
 KVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC  
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN  
 HYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号498)

30

40

【0701】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG

50

AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA ACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGA ACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGSGSGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWP TTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTL S  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0702】

CI056: 3954-1204-C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N

20

pLW120: HC C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW120(配列番号537)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TCTATGTGCACTGAGCAGCAGTGGATTGTGAATCAT  
 TGCATTAGTGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
 TGG AATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGA ACTACTGGGGCCAGGGCAC AATGGTCCAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTT CAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGGCGA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG  
 GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAA AAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGGCGTGATTTGGAGC  
 GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGGA ACTCAGGGCGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA

30

40

50

ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
 CTCCGGGTAAATGA (配列番号499)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW120(配列番号538)]

[QGQSGQ][SMCTEQQWIVNHCISSGGSSGGSSGGSSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQL  
 VESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYAD  
 AVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSG  
 GGGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRTVINCQASQDISNYLNWYQ  
 QKPGKAPKLLIYYTNKLDGVPSPRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCYQYYNYP  
 WTFPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ  
 SPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA  
 RALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  
 EPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
 TKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号500)

20

30

【0703】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAAGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

40

アミノ酸配列

50

[スパーサー(配列番号87)][スパーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QQQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGS SGGSGGSGGSLGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWP TTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0704】

C1049: 3954-1204-C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N

pLW121: HC C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

10

[スパーサー(配列番号507)][スパーサーを有さないpLW121(配列番号539)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATTCATCCGATGTGCCATCCTGAGGGTGT TTTGCGTT  
 GCTCTGGATGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGT TAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTG CAGCTGG  
 TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGA AACTACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTT CAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG  
 GCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAA AAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG

10

30

40

50

CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
CTCCGGGTAAATGA] (配列番号485)

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないpLW121 (配列番号540)]

[QQQSGQ][IHPMCHPEGVVVALDGGGSSGGSGGSGGSSGLLSGRSDNHGGGSEVQL  
VESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYAD  
AVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSG  
GGGSGGGSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQ  
QKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCYCQYYNYP  
WTFPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ  
SPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA  
RALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  
EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号486)

10

【0705】

OPP022: LC C225 3954-1204

20

ヌクレオチド配列

[スペーサー (配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022 (配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
CAAACCTGGAACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
TTAG] (配列番号449)

30

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022 (配列番号508)]

[QQQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYSSGGSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

40

【0706】

CI050: 3954-1204-C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N

pLW122: HC C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー (配列番号507)][スペーサーを有さないpLW122 (配列番号541)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GATTGCTTTGTGCCTGGGTGGTATTTGGCGGGTCCG

50

TGCGCTCAGGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
GCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
ATTCGACTGGGACAAGA ACTACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCCACAGTGTCCAGCG  
GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTT CAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGGCGA 10  
TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAACAAGCTG  
GCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
ACA ACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAA AAGAGGAGGT  
GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG 20  
CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGGCGCCCTG  
ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
TGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA 30  
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTG  
GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT  
CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
AGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
CTCCGGGTAAATGA] (配列番号487) 40

アミノ酸配列

[スペーサー (配列番号87)][スペーサーを有さないpLW122 (配列番号542)]  
[QQQSGQ][DCFVPGWYLAGPCAQGGGSSGGSSGGSSGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQL  
VESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYAD  
AVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSED TAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSG  
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQ  
QKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYCYCQYYNYP  
WTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ  
SPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSKVFFKMNSLQSQDTAIYYCA  
RALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP 50

EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
 TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD  
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号488)

【0707】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)] 10

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAACACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)] 30

[QQQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0708】

CI051: 3954-1204-C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N

pLW123: HC C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号521)][スペーサーを有さないpLW123(配列番号543)] 40

[CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGT][GTGTGCCATTCTCGGTTGGAGTGGCTTCTGGGT  
 TGCCAAGGAGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
 TGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGA ACTACTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCCACAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGGCA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACCAACAAGCTG

50

GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
 CTCCGGGTAAATGA] (配列番号489)

10

20

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さないpLW123(配列番号544)]  
 [QGQSGQG][VCHSRLEWLLGCQGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQL  
 VESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYAD  
 AVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSSG  
 GGGSGGGSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRTVINCQASQDISNYLNWYQ  
 QKPGKAPKLLIYYTNKLDGVP SRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCYCQYYNYP  
 WTFPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ  
 SPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA  
 RALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  
 EPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
 TKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号490)

30

40

【0709】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG

50

CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAACGTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
 TTAG] (配列番号449)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QQQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGSGSGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNFPYAPREKRVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

20

【0710】

CI057: 3954-1204-C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N

pLW124: HC C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW124(配列番号545)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTGGGTGAGTGCCTTCCGGGTCCGCATGGGTGCTGG  
 ATGGCTTATGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
 TGGAACTCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGAATACTACTGGGGCCAGGGCACCAATGGTGCACAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACCAACAAGCTG  
 GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGAACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTG

30

40

50

ACCAGCGGCGGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
 AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
 CTCCGGGTAAATGA] (配列番号501)

10

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW124(配列番号546)]  
 [QGQSGQ][VGECVPGPHGCWMAYGGGSSGGSGGGSSGSISSGLLSGRSDNHGGGSEVQ  
 LVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYA  
 DAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS  
 GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWY  
 QQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCQYYNY  
 PWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVR  
 QSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTRSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
 ARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKKEPKKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号502)

20

30

【0711】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
 GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
 CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
 TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
 AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
 GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
 GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
 GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
 CAAACTGGAACGTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
 CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
 TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
 CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
 GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG

40

50

TTAG] (配列番号449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
 [QQQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
 VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS  
 GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0712】

CI058: 3954-1204-C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N

10

pLW125: HC C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW125(配列番号475)]  
 [CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGACGTGCGGAGGTATGGTGTATCTTGCGGGATTC  
 TGCATGGCGGGAGGTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAG  
 TGGTCTGTAAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGG  
 TGGAACTCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAG  
 GCCAGCGGCTTACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGG  
 CAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAGCATCAACATTAAGTACG  
 CCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTG  
 TTCCTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAG  
 ATTCGACTGGGACAAGAAGTACTGGGGCCAGGGCACAATGGTCCACAGTGTCCAGCG  
 GTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGGT  
 GGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGGCA  
 TAGAGTGACCATCAACTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGT  
 ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACCAACAAGCTG  
 GCCGACGGTGTGCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTT  
 CACCATCAGCTCCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACT  
 ACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAGGGAGGT  
 GGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCA  
 GAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGC  
 ATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGC  
 GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAGA  
 TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG  
 CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGG  
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC  
 TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTG  
 ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT  
 CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA  
 ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT  
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC  
 GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
 TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 CAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG  
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
 CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG

20

30

40

50

AGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC  
TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT  
CTCCGGGTAAATGA] (配列番号503)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087(配列番号476)]  
[QGQSGQ][WTCGGMVYLAGFCMAGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQ  
LVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYA  
DAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS  
GGGGSGGGSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWY  
QQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTISSLESEDIGSYCYCQYYNY  
PWTFGPGTKLEIKRGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVR  
QSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYC  
ARALTYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV  
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH  
NHYTQKSLSLSPGK]\* (配列番号504)

10

20

【0713】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号509)]  
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATAC  
GTCATGTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGG  
CCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGG  
TGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG  
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCT  
GCTGATTAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA  
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATT  
GCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACA ACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCAC  
CAA ACTGGA ACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT  
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC  
TATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  
CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA  
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA  
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG  
TTAG] (配列番号449)

30

40

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022(配列番号508)]  
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYSSGGSGGSGGSGGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSP  
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGS  
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLS  
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]\* (配列番号450)

【0714】

CI059: BiTE420

BiTE420

ヌクレオチド配列

50

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGTCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGT  
 CAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAAACATACTGGTATCAGC  
 AAAGAACAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCT  
 GGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCAT  
 CAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAATAATAACT  
 GGCCAACCACATTTGGTGCAGGAACAAAGCTGGAAGTGAAGGTTGGTGGTGGTTCT  
 GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACC  
 TGGCCTAGTGCAGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTC  
 ATTAATAACTATGGAGTACACTGGGTTCCGAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGT  
 GGCTGGGAGTGATATGGAGTGGTGGAAACACAGACTATAATACACCTTTCACATCC  
 AGACTGAGCATCAACAAGGACAATTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTAAATGAACAG  
 TCTGCAATCTAATGACACAGCCATATATTACTGTGCCAGAGCCCTGACCTATTATG  
 ACTACGAGTTCGCCTATTGGGGTCAGGGAACCCTGGTTACCGTGTCTTCCGGAGGT  
 GGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGG  
 GTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA  
 ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGT  
 AAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTACCCAT  
 CTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACCTG  
 AGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATA  
 TCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGG  
 TGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGG  
 AACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCG  
 ACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAACCAGGTCA  
 GGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCA  
 GATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAG  
 CCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTT  
 CGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTACACCATCACCAACCATCATCACCACTAG (

配列番号505)

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPS  
 RFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPPTTFGAGTKLELKGSGSGSGS  
 GGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVVRQSPGKGLEWLVGI  
 WSGGNTDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAY  
 WGQGLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA  
 PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY  
 YCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV  
 SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL  
 GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL\* (配列番号506)

【0715】

実施例5. CD3 陽性 Jurkat 細胞に結合する SP34 scFv-Fc

【0716】

SP34 scFv-Fc Fv融合体がCD3 陽性 Jurkat T細胞に結合できるか  
 どうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Jurkat T細胞(クローンE6-1、ATCC、TIB-152)を、RPMI-1640+グルタマックス(Life Technologies、カタログ72400-120)、10%熱不活性化-ウシ胎仔血清(HI-FBS、Life Technologies、カタログ10438-026)、100U/mlのペニシリン及び100µg/mlのストレプトマイシン(Life Technologies、カタログ15140-122)において、ATCCガイドラインに従って培養した。細胞を遠心分離(200xg、4、5分)により収穫し、そして2%HI-FBS(FACS緩衝液)により

10

20

30

40

50

補充されたPBSに再懸濁した。ウェル当たり約250,000個のJurkatを、96ウェルU底プレートに移し、収穫し、そして50 $\mu$ lの一次抗体に再懸濁した。抗体の開始濃度は200nMであり、続いて、合計8の濃度に、5倍連続希釈を実施した。次の抗体を試験した：SP34 LvHv scFv Fc、SP34 HvLv scFv Fc及びSP34-2。

【0717】

細胞を、振盪しながら、4で約2時間インキュベートし、収穫し、そして3 $\times$ 200 $\mu$ lのFACS緩衝液により洗浄した。SP34 scFv-Fc融合体により処理されたJurkatを、50 $\mu$ lのAlexa Fluor 488結合抗-ヒトIgG Fc(1:100の希尺度、Jackson ImmunoResearch、製品109-546-098)に再懸濁した。SP34-2及びマウスアイソタイプにより処理された細胞を、50 $\mu$ lのAlexa Fluor 647結合抗-マウスIgG(1:100の希尺度、Jackson ImmunoResearch、製品715-605-150)に再懸濁した。Jurkatを、振盪しながら、4で約30分インキュベートし、収穫し、3 $\times$ 200 $\mu$ lのFACS緩衝液により洗浄し、そして最終体積120 $\mu$ lのFACS緩衝液に再懸濁した。サンプルをBD Accuri C6(BD Biosciences)上で分析し、生存細胞の中央蛍光強度(MFI)を、FlowJo V10(TreeStar)を用いて計算した。EC<sub>50</sub>値を、データを対数(アゴニス)-対-応答(3パラメーター)に適合する曲線により、GraphPad Prism 6において計算した。

10

20

【0718】

図13A及び13Bは、すべてのSP34の形式が、類似するEC<sub>50</sub>値を伴って、CD3 Jurkat細胞に結合することを示す。

実施例6. CD3 Jurkat細胞への活性化可能抗-CD3抗体の結合

【0719】

前の実施例に記載されるマスキングペプチドがSP34 scFv-Fcにおける結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Jurkat T細胞を記載のようにして培養し、そしてFACS緩衝液において処理した。ウェル当たり約100,000個のJurkatを、96ウェルU底プレートに移し、収穫し、そして50 $\mu$ lの一次抗体に再懸濁した。タイトレーションは、1 $\mu$ M又は333nMの何れかで開始し、続いて、FACS緩衝液中で3倍連続希釈した。次の抗体及び活性化可能抗体を試験した：15003 1204 SP34 LvHv Fc; 15860 1204 SP34 LvHv Fc; 15865 1204 SP34 LvHv、SP34 LvHv、15003 1204 SP34 HvLv; 15860 1204 SP34 HvLv Fc; 15865 1204 SP34 HvLv、SP34 HvLv Fc及びマウスSP34。

30

【0720】

細胞を、振盪しながら、4で約1時間インキュベートし、収穫し、そして3 $\times$ 200 $\mu$ lのFACS緩衝液により洗浄した。SP34 Fc融合体により処理されたJurkatを、50 $\mu$ lのAlexa Fluor 647結合抗-ヒトIgG Fc(1:100の希尺度、Jackson ImmunoResearch、製品109-606-008)に再懸濁した。マウスSP34により処理された細胞を、50 $\mu$ lのAlexa Fluor 647結合抗-マウスIgG(1:100の希尺度、Jackson ImmunoResearch、製品715-605-150)に再懸濁した。Jurkatを、振盪しながら、4で約30分インキュベートし、収穫し、3 $\times$ 200 $\mu$ lのFACS緩衝液により洗浄し、そして最終体積100 $\mu$ lの2.5 $\mu$ g/ml 7-AAD(BD Biosciences、カタログ 559925)含有FACS緩衝液に再懸濁した。サンプルをMACSQuant(登録商標)Analyzer 10(Miltenyi)上に集め、生存細胞の中央蛍光強度(MFI)を、FlowJo V10(TreeStar)を用いて計算した。EC<sub>50</sub>値を、データを対数(アゴニス)-対-応

40

50

答（3パラメーター）に適合する曲線により、Graph Pad Prism 6において計算した。

【0721】

図14A及び14Bは、活性化可能抗体を生成するために、SP34 scFv-Fc中へのマスキングペプチドの組み込みが、CD3 結合についてのEC<sub>50</sub>値を、1桁から3桁nMにシフトさせたことを示す。

実施例7. EGFR+HT-29細胞及びCD3 + Jurkat細胞への二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合

【0722】

前の実施例に記載されるCD3 マスキングペプチドがEGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体における結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。 10

【0723】

EGFR+HT-29-luc2 (Caliper)を、RPMI-1640+グルタマックス (Life Technologies、カタログ 72400-120)、0%熱不活性化-ウシ胎仔血清 (HI-FBS、Life Technologies、カタログ10438-026)、100U/mlのペニシリン、及び100µg/mlのストレプトマイシン (Life Technologies、カタログ15140-122)において、製造業者のガイドラインに従って培養した。細胞を、細胞解離緩衝液 (Sigma、カタログC5789)を用いて解除し、洗浄し、そして50µlの一次抗体に再懸濁した。タイトレーションは、図15A~15Dに示される濃度で開始し、続いてFACS緩衝液中で3倍連続希釈を実施した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を試験した：CI005 (EGFR/hCD3)、CI023 (M-EGFR/M-hCD3)、CI024 (M-EGFR/M-hCD3)、CI015 (EGFR/hCD3)、CI011 (M-EGFR/M-hCD3)、CI010 (M-EGFR/M-hCD3)。SP34 scFvの2つのバージョン、すなわちCI005、CI023、CI024中、scFv-対-CI015、CI011、CI010中、scFvを用いる。多重特異的抗体の結合特異性を、抗原名称 (この実施例においては、EGFR及びCD3)により示し、そして文字Mは、抗原結合のマスキングを示す。 20

【0724】

HT29-luc2細胞を、振盪しながら、4 で約1時間インキュベートし、収穫し、そして3×200µlのFACS緩衝液により洗浄した。細胞を、500µlのAlexa Fluor 647結合抗-ヒトIgG Fc (1:100の希尺度、Jackson ImmunoResearch、製品109-606-008)に懸濁し、そして振盪しながら、4 で約30分インキュベートした。HT29-luc2を収穫し、3×200µlのFACS緩衝液により洗浄し、そして2.5µg/mlの7-AAD (BD Biosciences、カタログ 559925)を含む、最終体積100µlのFACS緩衝液に再懸濁した。サンプルを、MACSQuant (登録商標) Analyzer 10 (Miltenyi)上に集め、そして生存細胞の中央蛍光強度 (MFI)を、FlowJo V10 (TreeStar)を用いて計算した。EC<sub>50</sub>値を、データを対数 (アゴニスト) - 対 - 応答 (3パラメーター) に適合する曲線により、Graph Pad Prism 6において計算した。 30 40

【0725】

CD3 Jurkatへの多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の結合を、前述のようにして試験した。

【0726】

図15A~15Cは、EGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中へのCD3 マスキングペプチドの組み込みが、CD3 結合についてのEC<sub>50</sub>値を、1桁から3桁nMにシフトさせたことを示す。この結合シフトは、SP34 scFvの2つのバージョン (すなわち、CI005、CI023、CI024中、scFv-対-CI01 50

5、CI011、CI010中、scFv)を利用する多重特異的活性化可能抗体において明らかであった。さらに、EGFRマスキングは、EGFR及びCD3結合の両者について、マスキングされる多重特異的活性化可能抗体においてなお有効である。

**実施例8**．EGFR+HT-29細胞及びCD3 + Jurkat細胞に対する二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性

【0727】

前の実施例に記載されるCD3 マスキングペプチドがEGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体において機能できたかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。

【0728】

ヒトPBMCを、凍結アリコート(HemaCare, Catalog PB009C-1)として購入するか、又はフィコール密度勾配遠心分離(Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Boyum, A., Scand. J., Clin. Lab. Invest. 21 Suppl, 97, 77-89 (1968)を参照のこと)を通して、健康なドナー(Stanford Blood Center)から入手された軟膜から単離した。ヒトPBMCを、白壁の96ウェルプレート中、RPMI-1640+グルタマックス、5%熱不活性化ヒト血清(Sigma、カタログH3667)及び100U/mlのペニシリン及び100µg/mlのストレプトマイシンにおいて、EGFR発現HT29-luc2細胞と共に、10:1のPBMC:HT29-luc比で同時培養した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを試験した: CI005(EGFR/hCD3)、CI023(M-EGFR/M-hCD3)、CI024(M-EGFR/M-hCD3)、CI011(M-EGFR/M-hCD3)、CI010(M-EGFR/M-hCD3)。さらに、EGFR抗体(CI012)及びアイソタイプを、単一濃度で陰性対照として使用した。エフェクター細胞、標的細胞及び抗体の添加の後の合計体積は、150µlであった。48時間後、Cytotox-Glo(商標)Cytotoxicity Assay(Promega)の発酵性ペプチド基質をプレートに直接添加し、放出されるプロテアーゼ活性を測定した。発光を、Infinite M200 Pro(Tecan)上で、基質添加の50分後に測定した。結果は、未処理の値のバックグラウンドで差し引いた後の発光で表され、そして対数(アゴニスト)-対-応答(3パラメーター)の曲線適合分析を用いてプリズムにプロットされた。

【0729】

図16A及び16Bは、EGFR及びCD3 マスキングされた多重特異的活性化可能抗体が、非マスキング対照と比較して細胞毒性EC<sub>50</sub>をシフトさせることを示す。このシフトは、SP34 scFvの2つのバージョン、すなわちCI023及びCI024中、scFv-対-CI001及びCI010中、scFvを利用する多重特異的活性化可能抗体においては明らかであった。

**実施例9**．EGFR+HT-29細胞及びCD3 + Jurkat細胞への一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合

【0730】

CD3 及びEGFRマスキングが多重特異的活性化可能抗体における結合を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。CD3 + Jurkat細胞及びEGFR+HT-29細胞への結合は、以下の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体について、以前に記載されたように実施した: CI005(EGFR/hCD3)、CI007(M-EGFR/hCD3)、CI008(EGFR/M1-hCD3)、CI009(EGFR/M2-hCD3)、CI010(M-EGFR/M1-hCD3)及びCI011(M-EGFR/M2-hCD3)。

【0731】

図17A及び17Bは、EGFRマスキングが、CD3 マスキングの存在(CI01

10

20

30

40

50

0、C I 0 1 1) 及び不在 (C I 0 0 7) 下で E G F R 結合の E C<sub>50</sub> をシフトさせることができることを示す。両 C D 3 マスキングが、E G F R マスキングの存在 (C I 0 1 0、C I 0 1 1) 及び不在 (C I 0 0 8、C 0 0 9) 下で、C D 3 結合の E C<sub>50</sub> をシフトさせることができる。

**実施例 1 0** . 一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の E G F R 依存性細胞毒性

【0732】

C D 3 及び E G F R マスキングが多重特異的活性化可能抗体における細胞死滅化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。E G F R 依存性細胞死滅化を、前述のようにして、P B M C 及び E G F R + H T - 2 9 1 u c 細胞を同時培養することにより評価した。E G F R 非依存性細胞死滅化を、P B M C と、E G F R 陰性 U 2 6 6 細胞系 (A T C C、カタログ T I B - 1 9 6) とを同時培養することにより評価した。U 2 6 6 細胞を、R P M I - 1 6 4 0 + グルタマックス、0 % 熱不活性化 - ウシ胎仔血清、1 0 0 U / m l のペニシリン及び 1 0 0 μ g / m l のストレプトマイシンにおいて、A T C C ガイドラインに従って培養した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを試験した：C I 0 0 5 (E G F R / h C D 3)、C I 0 0 7 (M - E G F R / h C D 3)、C I 0 0 9 (E G F R / M 2 - h C D 3)、C I 0 1 1 (M - E G F R / M 2 - h C D 3)。同時培養条件及び細胞毒性の定量化は、前の実施例に記載されている。

【0733】

図 1 8 A 及び 1 8 B は、E G F R + H T 2 9 - 1 u c 2 細胞の死滅化が、多重特異的活性化抗体における E G F R 及び C D 3 結合の両者をマスキングすることにより、最大限弱められることを示す。対照的に、E G F R 陰性 U 2 6 6 細胞の死滅化は、同一の同時培養条件下で検出不可能であった。

**実施例 1 1** . 一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の E G F R 依存性初代 T 細胞活性化

【0734】

C D 3 及び E G F R マスキングが多重特異的活性化可能抗体における初代 T 細胞活性化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。P B M C 及び E G F R + H T - 2 9 1 u c 2 の同時培養条件は前の実施例に記載されている。2 4 時間のインキュベーションの後、培養物を、U 底プレートに移し、そして残存する細胞を、0 . 2 5 % トリプシン (L i f e T e c h n o l o g i e s、カタログ 2 5 2 0 0 - 0 5 6) により分離した。トリプシン活性を、3 体積の F A C S 緩衝液の添加により停止し、そしてその細胞懸濁液を、同じ U 底プレートに移した。収穫の後、細胞を、5 0 μ l の抗 - C D 6 9 P E / 抗 - C D 8 A P C - V i o 7 7 0 カクテル (抗 - C D 6 9 P E、B D B i o s c i e n c e s、カタログ 5 5 5 5 3 1 ; 抗 - C D 8 A P C - V i o 7 7 0、M i l t e n y i B i o t e c、カタログ 1 3 0 - 0 9 6 - 5 6 I)、A P C - V i o 7 7 0 アイソタイプ対照 (M i l t e n y i B i o t e c、カタログ 1 3 0 - 0 9 9 - 6 3 V I I)、又は P E アイソタイプ対照 (B D B i o s c i e n c e s、カタログ 3 4 0 7 6 1) の何れかに再懸濁した。すべての抗体は、製造業者の推薦する濃度で使用された。細胞を、振盪しながら、4 で 1 時間、染色し、収穫し、そして 2 . 5 μ g / m l の 7 - A A D を有する 1 0 0 μ l の最終体積の F A C S 緩衝液に再懸濁した。サンプルを、M A C S Q u a n t (登録商標) A n a l y z e r 1 0 (M i l t e n y i) 上に集め、そして活性化を、P E アイソタイプ対照以上に C D 6 9 の発現を有する C D 8 + T 細胞の百分率として、F l o w J o V 1 0 (T r e e s t a r) において定量化した。E C<sub>50</sub> 値を、データ対数 (アゴニスト) - 対 - 対応 (3 パラメーター) に適合する曲線により、G r a p h P a d P r i s m 6 において計算した。

【0735】

図 1 9 は、初代 C D 8 + T 細胞の活性化が、多重特異的活性化可能抗体における E G F R 及び C D 3 結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを示す。

**実施例 1 2 . 一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の E G F R 非依存性初代 T 細胞活性化**

【 0 7 3 6 】

C D 3 マスキングが多重特異的活性化可能抗体における E G F R 非依存性活性化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。P B M C 及び E G F R 陰性 U 2 6 6 同時培養条件は、前の実施例に記載されている。初代 C D 8 + T 細胞の活性化を、前に記載のようにして、C D 6 9 染色により評価した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を評価した：C I 0 0 5 ( E G F R / h C D 3 )、C I 0 0 7 ( M - E G F R / h C D 3 )、C I 0 0 9 ( E G F R / M 2 - h C D 3 )、C I 0 1 1 ( M - E G F R / M 2 - h C D 3 )。

10

【 0 7 3 7 】

図 2 0 A 及び 2 0 B は、マスキングされていない二重特異的抗体による標的 - 非依存性 T 細胞活性化がごくわずかであり、そしてこの低い活性度が、抗 - C D 3 部分のマスキングに基づいて排除されることを示す。

**実施例 1 3 . 多重特異的活性化可能抗体の u P A 消化が E G F R + H T - 2 9 1 u c 2 細胞及び C D 3 + J u r k a t 細胞への結合及び E G F R + H T - 2 9 1 u c 2 細胞に対する細胞毒性を回復する**

【 0 7 3 8 】

多重特異的活性化可能抗体の活性化を、次の通りに実施した：P B S 中、多重特異的活性化可能抗体を、u P A ( R & D S y s t e m s、カタログ 1 3 1 0 - S E ) の添加により切断し、約 1 μ M の最終濃度にした。消化物を、3 7 °C で一晩インキュベートし、そして切断を、キャピラリー電気泳動分析 ( G X - I I C a p i l l a r y E l e c t r o p h o r e s i s、P e r k i n E l m e r ) 又は S D S - P A G E のためのアリコートを除くことにより確認した。プロテアーゼ及び切断されたマスキング部分を、プロテイン A 精製により除いた。簡単に述べると、消化されたサンプルを、P B S により 2 m l に希釈し、そして平衡化された M a b S e l e c t S u R e ( 商標 ) ビーズ ( G E H e a l t h c a r e L i f e S c i e n c e s、製品 1 1 - 0 0 2 6 - 0 1 A D ) 上に負荷した。ビーズを、5 カラム体積 ( C V ) の 1 × P B S、続いて、5 C V の 5 × P B S ( 5 % イソプロピルアルコール ( I P A ) により補充された )、及び最終的に、5 C V の 1 × P B S により洗浄した。抗体を、1 0 C V の 0 . 1 M のグリシン ( p H 3 . 0 ) により溶出し、そして画分を 1 M のトリス ( p H 8 . 0 ) により中和し、プールし、濃縮し、そして緩衝液を P B S に交換した。C D 3 + J u r k a t 細胞及び E G F R + H T - 2 9 細胞への結合、及び H T - 2 9 1 u c 細胞に対する細胞死滅化を、前述のようにして実施した。

20

30

【 0 7 3 9 】

図 2 1 A ~ 2 1 D は、u P A 活性化が E G F R + H T 2 9 - 1 u c 2 細胞及び c D 3 + J u r k a t 細胞の両者への多重特異的活性化可能 C I 0 1 1 ( M - E G F R / M - h C D 3 ) 抗体の結合を回復することを示す。さらに、すべての多重特異的活性化可能抗体の細胞死滅化が、u P A 活性化により回復される。

**実施例 1 4 . 異なる基質を取り込む二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体**

40

【 0 7 4 0 】

異なった基質が二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の E G F R 依存性死滅化に影響を及ぼすかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。H T - 2 9 1 u c 2 細胞に対する細胞死滅化を、前述のようにして実施した。

【 0 7 4 1 】

図 2 2 は、異なった基質を含む、二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体が E C 5 0 細胞毒性をシフトさせることを示す。

**実施例 1 5 . 本実施形態の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体はマウスにおける H T - 2 9 L u c 2 腫瘍増殖を妨げる**

【 0 7 4 2 】

50

この実施例においては、EGFR及びCD3を標的化する多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体をまた、免疫欠損NOD-scidマウスにおけるHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を妨げる能力について分析した。

【0743】

ヒト結腸癌細胞系HT-29Luc2を、Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA (以前のCaliper Life Sciences, Inc.) から入手した。新鮮なヒトPBMC及びT細胞を濃縮したPBMCを、Hemacare, Inc., Van Nuys, CAを通して、ヒトドナーから入手し、そして一晩かけて、CyomXに輸送した。HT-29Luc2細胞を、NOD-scid (NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J)マウス (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) の右脇膜中に、ヒトPBMC及びT細胞を濃縮した新鮮なPBMCと共に皮下移植した。HT-29Luc2細胞を、10%ウシ胎児血清 (Gibco-brand, ThermoFisher, Inc. Waltham, MA) を含むMOCy's 5n培地 (ATCC, Manassas, VA) において、空气中、5%CO<sub>2</sub>の雰囲気下で37℃にて増殖した。腫瘍細胞を毎週2回、定期的に継代培養した。対数増殖期に細胞を収穫し、そして腫瘍誘発のために周囲温度に保った。

【0744】

1つの予防研究において、マウスを、 $2 \times 10^6$ 個の腫瘍細胞と共に、新鮮な刺激されていないPBMC (0日目) を含む、又はそれを含まない細胞懸濁液100µlにより皮下接種した。同日、マウスは、静脈内注射により試験又は対照物の第1回投与を受けた (0日目)。腫瘍体積を、デジタルキャリパーを用いて二次元的に、週2度、測定し、そしてその体積を、次の式： $V = 0.5 a \times b^2$  (ここで、a及びbは、それぞれ腫瘍の長径及び短径である) を用いて、mm<sup>3</sup>で表した。

【0745】

マウスは、表13に示されるように、グループ分けされ、そして投与された。

表13. HT-29Luc2異種移植研究についてのグループ及び用量。\*BiTEは、0.5mg/kg/日で投与された。

【表15】

グループ	数	腫瘍	PBMC	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	--	PBS	--	q7dx2, iv
2	8	HT-29Luc2	ドナーA	PBS	--	q7dx2, iv
3	8	HT-29Luc2	ドナーA	CI005	0.10	q7dx2, iv
4	8	HT-29Luc2	ドナーA	CI059 (BiTE)	0.5*	qdx8, iv

【0746】

初期用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図23は、0.1mg/kgでの多重特異的抗体CI005を7日間隔で2回投与し、そして0.5mg/kg/日での連続8日間のCI059 (BiTE) の投与が、HT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を妨げたことを実証した。

【0747】

別の研究において、EGFR及びCD3を標的化する、多重特異的CI048及び多重特異的活性化可能抗体CI011を、上記方法に類似する方法を用いて、HT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を妨げるか又は阻害する能力について試験した。グループ及び用量は表14に示される。この研究におけるエフェクター細胞は、PBMCから濃縮された、新鮮な刺激されていないCD3+T細胞であり、そして1:1のエフェクター細胞:腫瘍細胞の比で同時に注入された。

表 1 4 . H T - 2 9 L u c 2 異種移植予防研究のためのグループ及び用量

【表 1 6】

グループ	数	腫瘍	エフェクター細胞	投与の経路/体積	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	ドナーA	SC、5ml/kgの IV投与による d0での腫瘍への 同時投与	PBS	--	d0, d7
2	9	HT-29Luc2	ドナーA		CI048	0.10	d0, d7
3	10	HT-29Luc2	ドナーA		CI011	0.10	d0, d7

10

【0748】

初期用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図24は、CI048多重特異的抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の確立を制限し、そしてCI011多重特異的活性化可能抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍の増殖を阻害したことを実証した。26日目でのPBSとCI011との効果の差異は、統計学的に有意である( $p < 0.05$ )。

実施例16. 本実施形態の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体は、マウスにおける確立されたHT-29Luc2腫瘍の退縮を誘発した

【0749】

この実施例においては、EGFR及びCD3を標的とする、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を、ヒトT細胞移植NSGマウスにおける確立されたHT-29Luc2異種移植腫瘍の退縮又は増殖低下を生成する能力について分析した。

【0750】

ヒト結腸癌細胞系HT-29Luc2を、Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA (以前はCaliper Life Sciences, Inc.) から入手し、そして実施例15に記載のようにして培養した。精製された凍結ヒトPBMCを、Hemacare, Inc., Van Nuys, CAを通して、ヒトドナーから入手した。NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ) マウスを、The Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手した。

30

【0751】

腫瘍介入研究の準備のために、各マウスを、100 $\mu$ lのRPMI+グルタマックス、血清フリー培地中、 $2 \times 10^6$ 個のHT-29Luc2細胞により、右脇腹に皮下接種した。単一ドナー(「A」)由来の以前凍結されたPBMCを分析し、%CD3+T細胞を決定した。この値を用いて、2:1のCD3+T細胞:腫瘍細胞比を達成するのに必要とされるPBMCの合計数を計算した。このPBMCの合計数(1,020万)を、腫瘍細胞移植の日、各マウスの腹膜中に注入した。

【0752】

血液(約100 $\mu$ l)を、PBMC接種の11日後、すべてのマウスから採血し、フローサイトメトリーにより各マウス内のヒトT細胞移植の程度を評価した。完全血液(抗凝固剤、リチウムヘパリン)を、ヒトCD3+の存在、及び%CD4+及びCD8+T細胞について分析した。

40

【0753】

腫瘍体積及び体重を、週2度測定し、そして腫瘍体積を実施例15に記載のようにして計算した。腫瘍接種の13日後、適切なT細胞移植、及び標的サイズ範囲(50~100mm<sup>3</sup>; 平均約70mm<sup>3</sup>)での腫瘍を有するマウスを、ランダムに8のグループに分けた。次の日、処理グループに割り当てられたマウスに、表15に従ってIV(4ml/kg)投与した。

表 1 5 . 用量依存性HT-29Luc2異種移植研究のためのグループ及び用量

50

【表 17】

グループ	数	腫瘍 <sup>1</sup>	エフェクター細胞 <sup>2,3</sup>	投与経路 エフェクター細胞	投与経路 化合物	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス	IP	IV	PBS		d1, d8, d15
2	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.003	
3	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.010	
4	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.030	
5	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.10	
6	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.30	
7	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	0.10	

- 200万個のHT29-Luc2細胞が移植された。
- PBMC数は、CD3+数に対して、及び1:2の腫瘍:CD3+細胞の比により正規化された。
- 凍結されたPBMCは、前刺激なしで、約13日間、移植可能にされた。

10

20

## 【0754】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図25は、HT-Luc2異種移植腫瘍の増殖に対するCI048多重特異的抗体の用量依存性効果を示した。CI048の最も効果的な用量は、0.3mg/kgであり、これは100%マウスにおいて持続的で完全な腫瘍退縮をもたらした。1.1mg/kgでのCI048はまた、非常に有効であり、大部分のマウスは、腫瘍退縮を示した。

## 【0755】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図26は、0.3mg/kgでのCI048多重特異的抗体がHT-29Luc2異種移植腫瘍を排除し、そして0.1mg/kgでのCI040多重特異的活性化可能抗体が、CI048よりも効果的でないが、しかしPBS対照と比較して、HT-29Luc2異種移植腫瘍増殖を制限したことを実証した。

30

## 【0756】

2つのさらなる有効性研究を、HT-29Luc2腫瘍担持のヒトT細胞移植NSGマウスの同じプールから、割り当てられていない動物を用いて設定した。最初の研究を、腫瘍移植後18日で開始し、107mm<sup>3</sup>の平均開始腫瘍体積であった。この研究は、CI048多重特異的抗体及びCI040多重特異的活性化可能抗体の活性を比較した。マウスを、表16、グループ1~4に表されるように、グループ分けし、そして投与された。第2の研究を、腫瘍移植後26日で開始し、190mm<sup>3</sup>の平均開始腫瘍体積であった。この研究は、CI011多重特異的活性化可能抗体の有効性を評価した。マウスを、グループ分けし、そして表16、グループ5及び6に示されるようにIV投与した。

40

表16. 追加の用量依存性HT-29Luc2異種移植アドオン研究のためのグループ及び用量

50

【表 18】

グループ	数	腫瘍 <sup>1</sup>	エフェクター細胞 <sup>2,3</sup>	投与経路 エフェクター細胞	投与経路 化合物	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール	
1	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス	IP	IV	PBS		d1, d8, d15, d22	
2	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.30		
3	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	0.30		
4	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	1.0		
6	4	HT-29Luc2	1,020万/マウス				PBS	--	d1, d8
7	4	HT-29Luc2	1,020万/マウス				CI011	1.0	

- 200万個のHT29-Luc2細胞が移植された。
- PBMC数は、CD3+数に対して、及び1:2の腫瘍:CD+3細胞の比により正規化された。
- 凍結されたPBMCは、前刺激なしで、約19~21日間、移植可能にされた。

## 【0757】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図27は、1.0mg/kgでのCI040多重特異的活性化可能抗体及び0.3mg/kgでのCI048多重特異的抗体が、処理されたマウスの100%で完全な腫瘍退縮を生成したことを実証した。腫瘍退縮が、0.3mg/kgのCI040を投与されたマウスの大部分で見られた。

## 【0758】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図28は、1.0mg/kgでのCI011多重特異的活性化可能抗体が、ビークル対照と比較して、HT-29Luc2異種移植腫瘍増殖を阻害した(p<0.05)ことを実証した。

実施例17. カニクイザルにおける多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体についての最大耐性用量(MTD)の決定

## 【0759】

この実施例においては、漸増する用量研究設計を用いて、雄のカニクイザルへの1回のIVボラス投与に続いて、CI048 EGFRxCD3 多重特異的抗体、及びCI011及びCI040の2種の多重特異的活性化可能抗体の最大耐性用量を確立した。サルはカンボジア起源のものであり、そして体重は2.5~4kgの範囲であった。CI011及びCI040は、プロテアーゼ切断部位のアミノ酸配列においてのみ変化した。CI048、CI011及びCI040は、CI048については0.1µg/kg及びCI011及びCI040については60µg/kgで開始する用量レベルで1匹の動物に、それぞれ投与された。用量は、各物質についてのMTDに達するか又はそれを超えるまで、2~10倍で増量された。次に、1匹の追加の動物を用いて、MTDを確認した。各試験動物に1回投与し、そして最低7日間、モニターした。耐性を、臨床的徴候、体重、食物消費、及び血清化学及び血液学を含む検査分析に基づいて評価した。標準的血清化学及び血液学分析のために、順応中、及び投与後48時間及び7日間、1回、採血を行った。

## 【0760】

嘔吐、隆肉(hunching)、及び食物摂取の低下を含む異常臨床的徴候が、10µg/kgの用量でのマスキングされていないCI048多重特異的抗体、及び200µg/kg以上の用量でのCI011又はCI040多重特異的活性化可能抗体で観察された。CI048について20µg/kg、CI040について200µg/kg以上、及びCI011について600µg/kg以上のMTDで、それらの発現は、存在する場合、一時

的であり、そして一般的に、投与後48時間に限定された。MTDでの血清化学的所見は、48時間で、アラニントランスアミダーゼ（ALT、肝臓細胞溶解の後、血清中に見出される肝臓酵素マーカー）の軽度～中程度の上昇が含まれ、これは、8日目までに完全に逆転した。60 µg/kgでのCI048を投与された一匹の動物は、より重症で長期にわたる臨床学的徴候を示し、これは、投与後48時間で実質的に上昇したALT、AST、ビリルビン及び血液尿素窒素と相関する。この動物はまた、投与後1又は4時間で、IL-6、IFN-及びTNF-を包含する血清サイトカインの著しい上昇、及び8日目での大規模に拡大したリンパ球集団を有した。MTDを超えるCI048用量での肝臓及び腎臓傷害の所見は、EGFR×CD3二重特異的分子（PNAS 2010, vol. 107(28)12605-12610）を用いたLutterbuese及び共同研究者により注目されるそれらのものと類似し、そしてT細胞介在性組織傷害に起因する可能性がある。

10

## 【0761】

図29は、試験物質用量の関数としてのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の投与後48時間の血清濃度を示す。ALTの著しい上昇が、60 µg/kgでのCI048多重特異的抗体で注目された。20 µg/kgでのCI048の再投与は、20 µg/kgでの耐容用量を確立した。600 µg/kgの用量でのCI011及びCI040多重特異的活性化可能抗体の投与は、10～20 µg/kgのCI048に関連する血清ALT濃度に匹敵する血清ALTレベルをもたらした。

実施例18．EGFR+HT-29細胞及びマウスCD3+TK1細胞への二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合

20

## 【0762】

マウスCD3及びEGFRマスキングが多重特異的活性化可能抗体における結合を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。マウスCD3+TK1細胞（ATCC、カタログCRL-2396）を、RPMI-1640+グルタマックス、10%熱不活性化-ウシ胎仔血清、100 U/mlのペニシリン、及び100 µg/mlのストレプトマイシンにおいて、ATCCガイドラインに従って培養した。マウスCD3+TK1細胞及びEGFR+HT-29細胞への結合を、次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体に対して、前述のようにして実施した：CI052（EGFR/mCD3）、CI053（M-EGFR/M01-mCD3）、CI054（M-EGFR/M02-mCD3）、CI055（M-EGFR/M03-mCD3）、CI056（M-EGFR/M04-mCD3）、CI049（M-EGFR/M05-mCD3）、CI050（M-EGFR/M06-mCD3）、CI051（M-EGFR/M07-mCD3）、CI057（M-EGFR/M08-mCD3）及びCI058（M-EGFR/M09/mCD3）。図30は、EGFRマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中へのマウスCD3マスキングの組み込みは、効果的EGFRマスキングを保持しながら、マウスCD3結合のEC<sub>50</sub>値をシフトさせたことを実証した。

30

実施例19．二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体を標的化するIL6Rの特徴付け

40

## 【0763】

多重特異的活性化可能抗体のCD3及びIL6Rマスキングが細胞死滅化を弱めるかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。細胞死滅化を、精製されたヒトCD8+細胞とIL6R+Mo1p-8細胞とを、6:1の比で同時培養することにより評価した。ヒトCD8+T細胞を、Dynabeads（登録商標）Untouched（商標）Human CD8 T Cellsキット（Life Technologies、カタログ11348D）を用いて、陰性選択により、凍結PBMCから単離した。Mo1p-8細胞（DSMZ、カタログACC569）を、RPMI-1640+グルタマックス、20%熱不活性化-ウシ胎仔血清、100 U/mlのペニシリン及び100 µg/mlのストレプトマイシンにおいて、CDMZガイドラインに従って培養した。以

50

下の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを行った：C I 0 2 6 ( I L 6 R / h C D 3 )、C I 0 2 7 ( I L 6 R / M - h C D 3 )、C I 0 3 6 ( M - I L 6 R / h C D 3 ) 及びC I 0 2 9 ( M - I L 6 R / M - h C D 3 )。同時培養条件及び細胞毒性の定量化は、前記実施例に記載されている。

【 0 7 6 4 】

図 3 1 は、I L 6 R + M o l p - 8 細胞の死滅化が、多重特異的活性化可能抗体における I L 6 R 及びC D 3 結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを実証する。

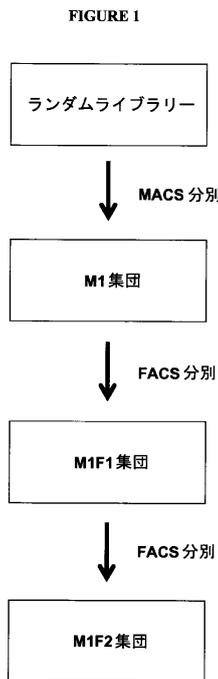
他の実施態様

【 0 7 6 5 】

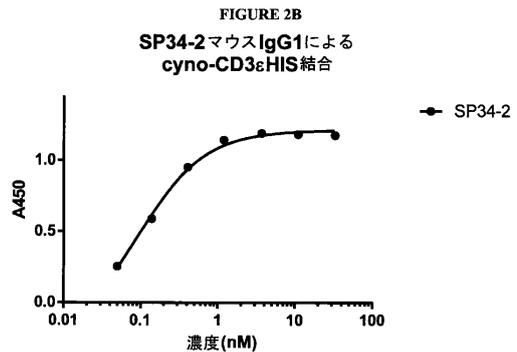
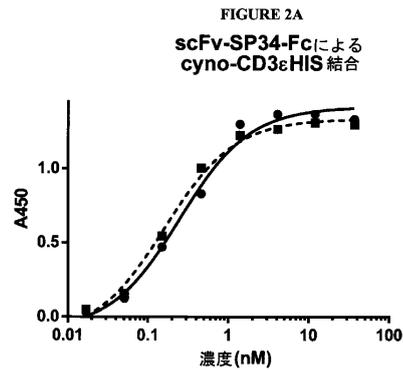
本発明はその詳細な説明と併せて説明して来たが、前述の説明は例示であって、特許請求の範囲を限定するものではない。他の側面、利点及び修飾は、添付の特許請求の範囲内である。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

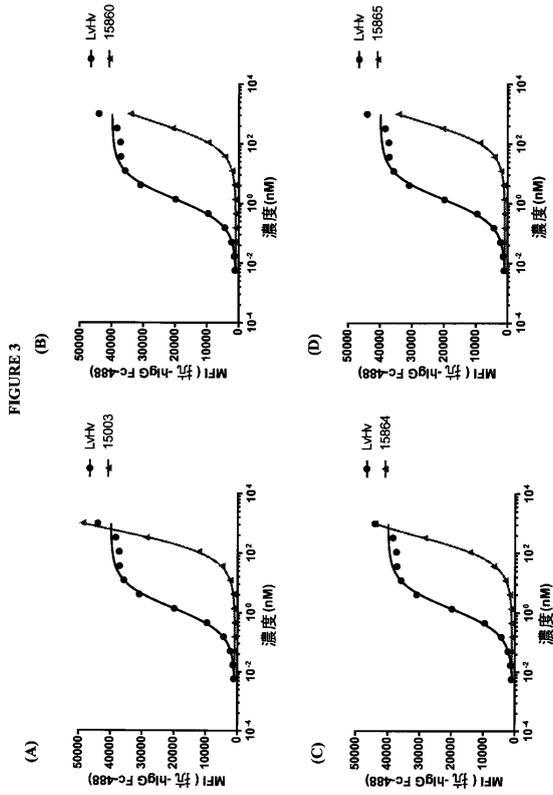
20

30

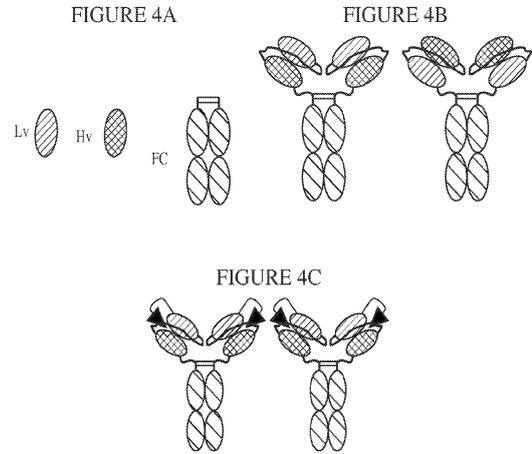
40

50

【 図 3 】



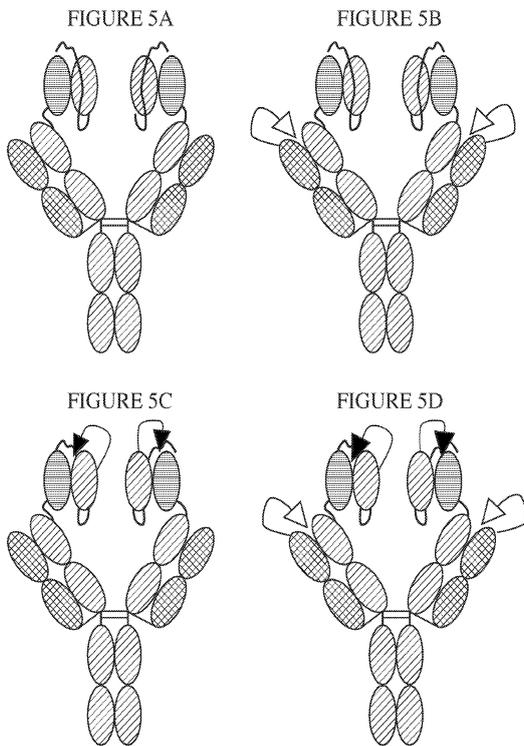
【 図 4 】



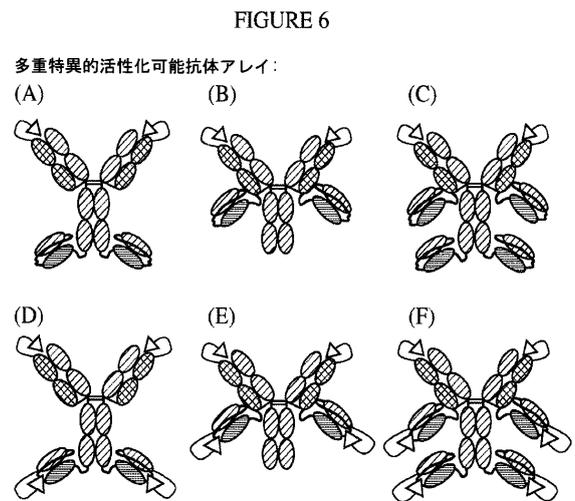
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

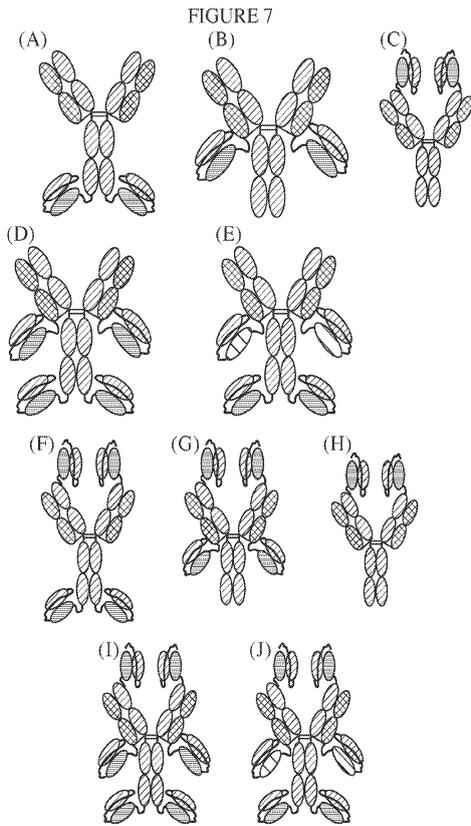


30

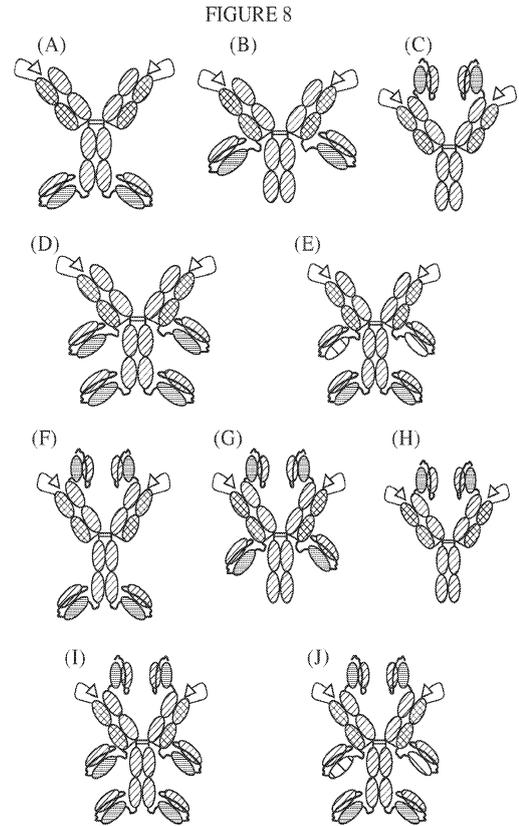
40

50

【 図 7 】



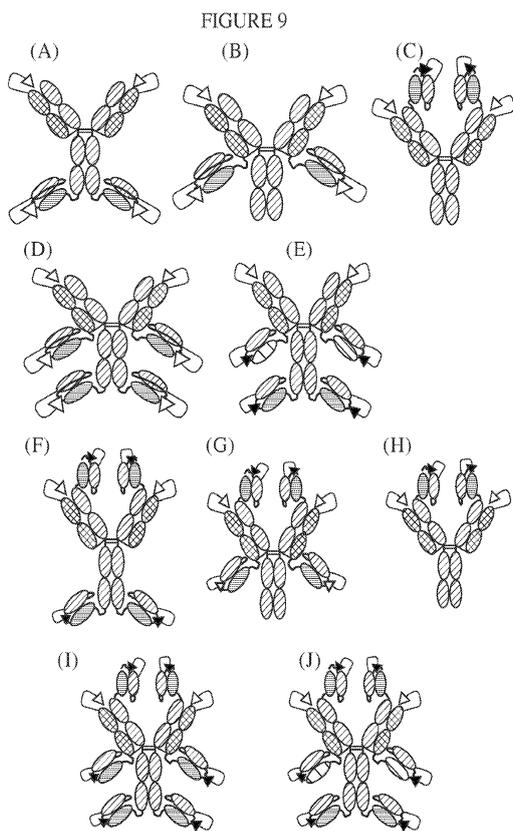
【 図 8 】



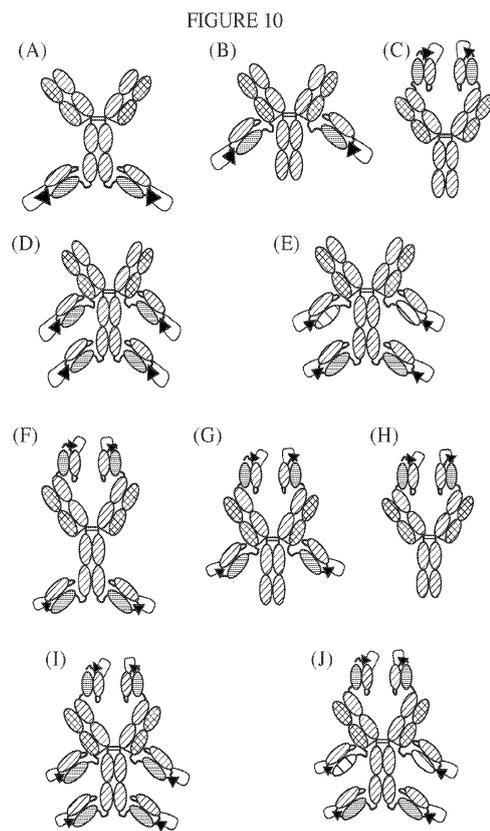
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】



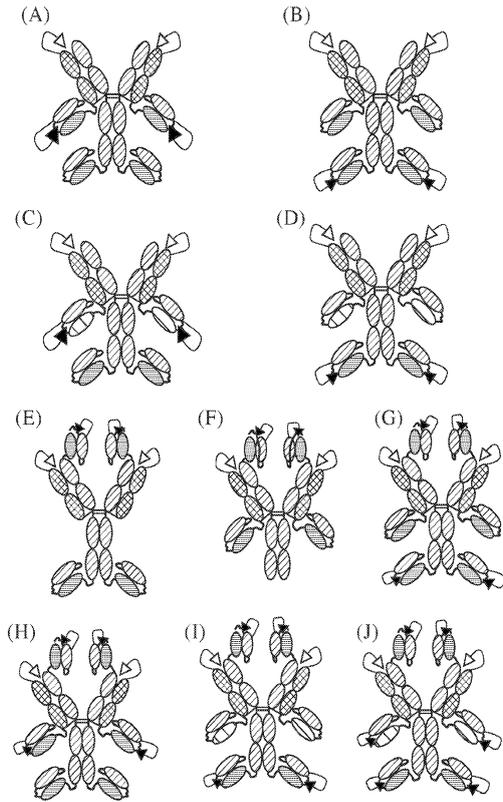
30

40

50

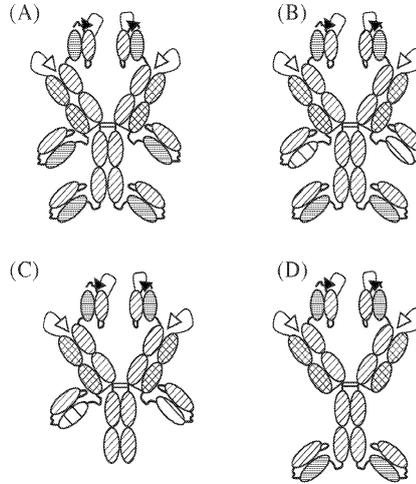
【 図 1 1 】

FIGURE 11



【 図 1 2 】

FIGURE 12

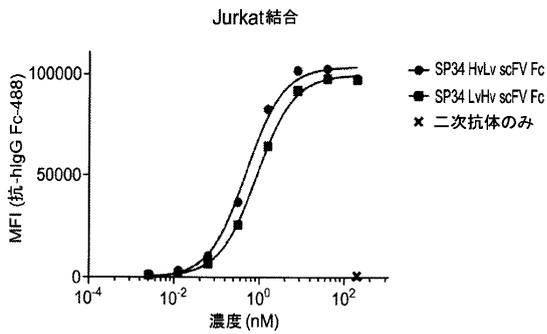


10

20

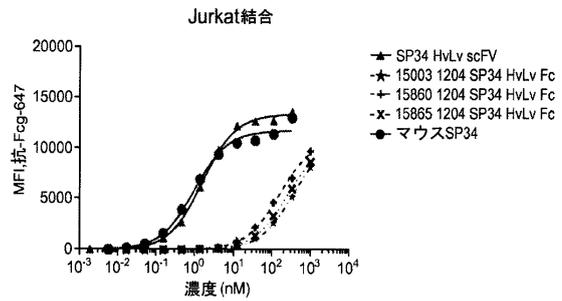
【 図 1 3 】

FIGURE 13A



【 図 1 4 】

FIGURE 14A



30

FIGURE 13B

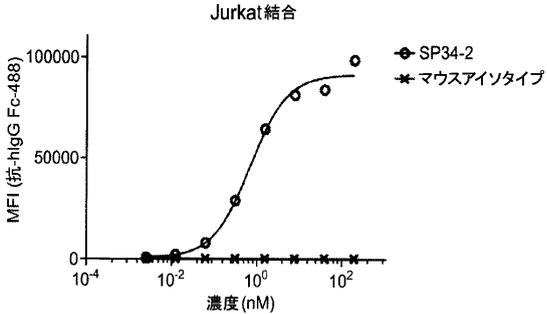
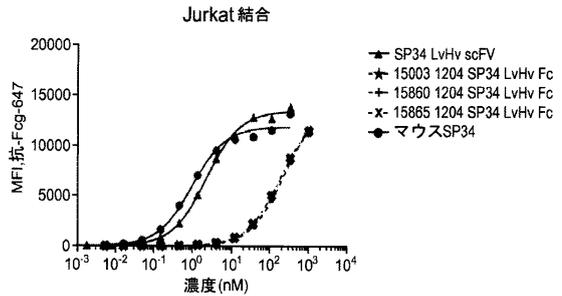


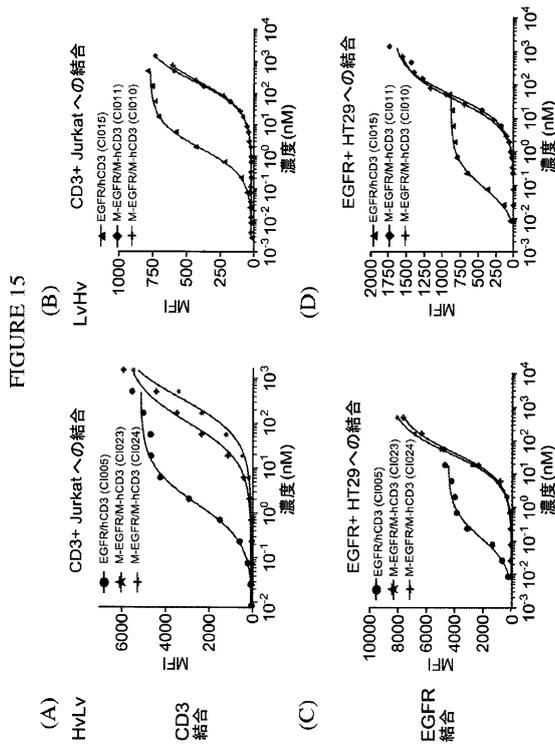
FIGURE 14B



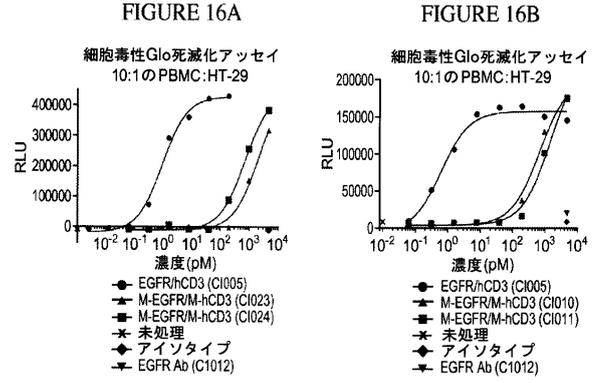
40

50

【 図 1 5 】



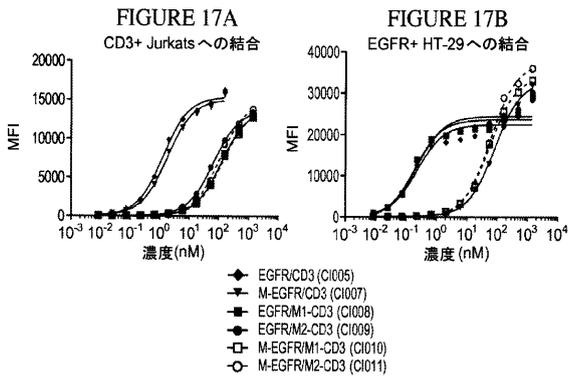
【 図 1 6 】



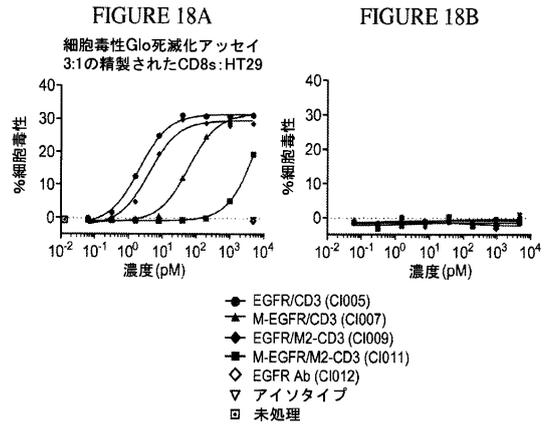
10

20

【 図 1 7 】



【 図 1 8 】

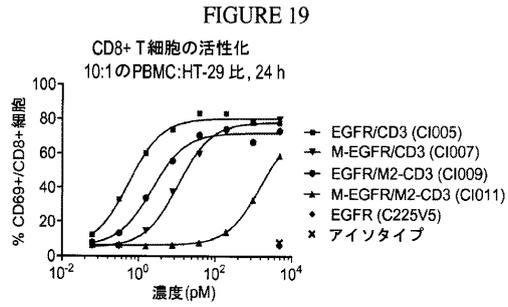


30

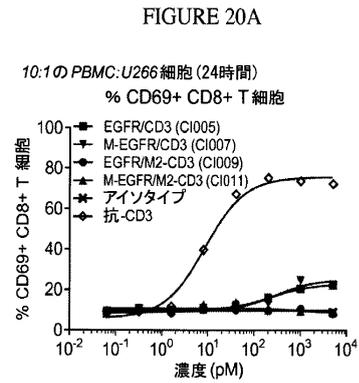
40

50

【 図 19 】

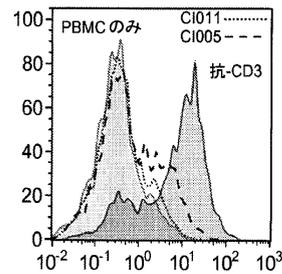


【 図 20 】



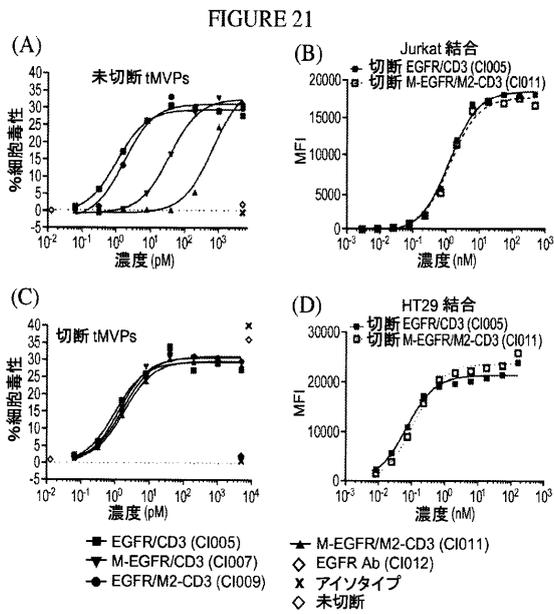
10

FIGURE 20B

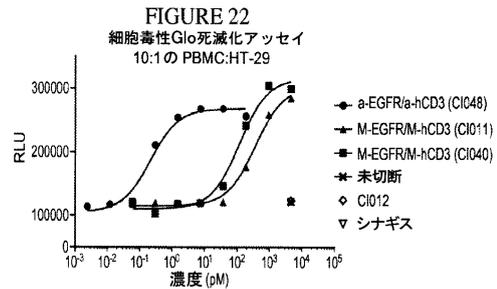


20

【 図 21 】



【 図 22 】



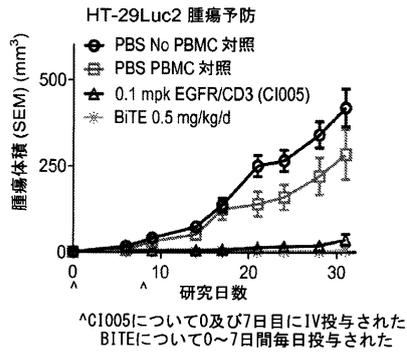
30

40

50

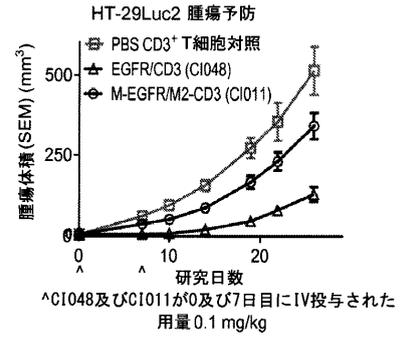
【 図 2 3 】

FIGURE 23



【 図 2 4 】

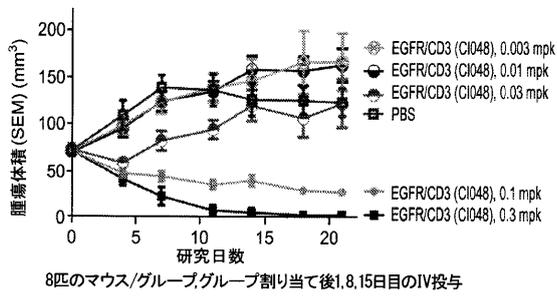
FIGURE 24



10

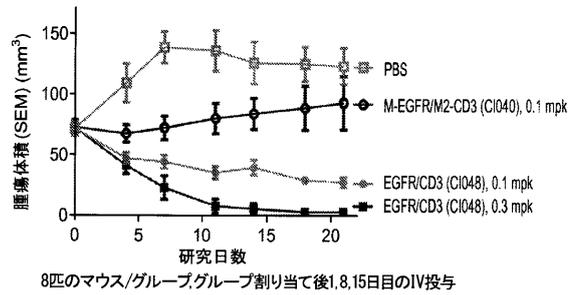
【 図 2 5 】

FIGURE 25



【 図 2 6 】

FIGURE 26



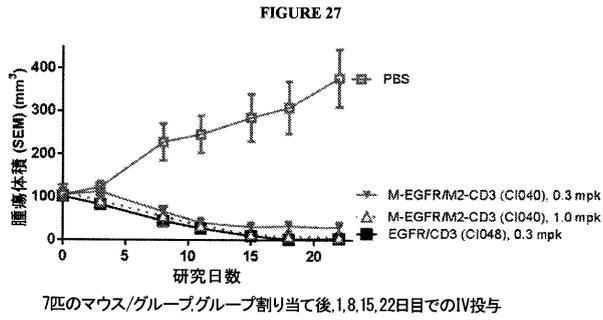
20

30

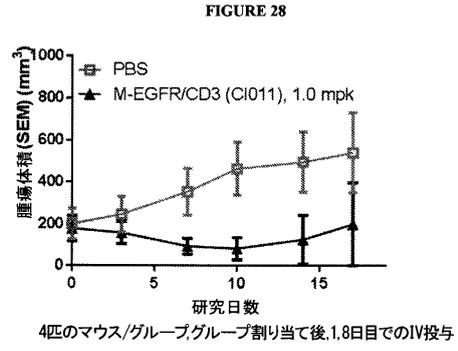
40

50

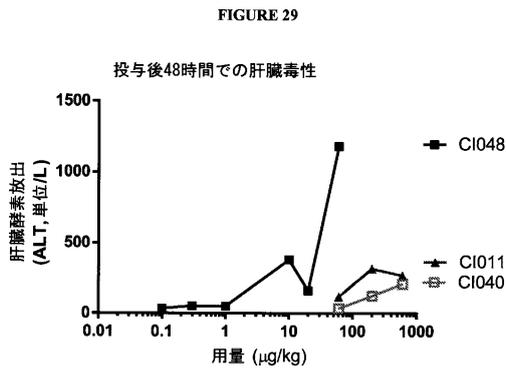
【 図 2 7 】



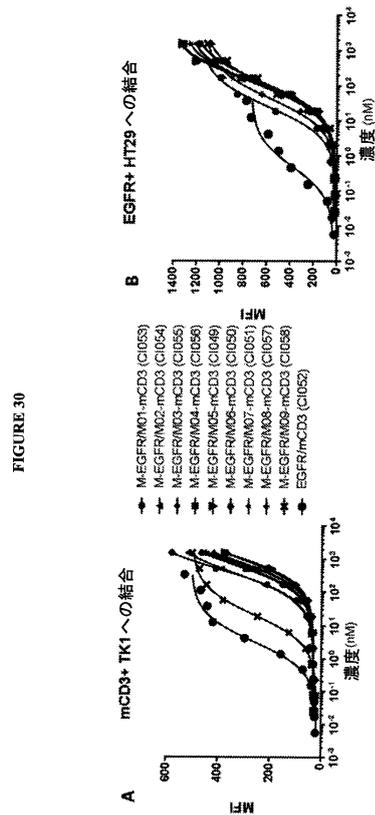
【 図 2 8 】



【 図 2 9 】



【 図 3 0 】



10

20

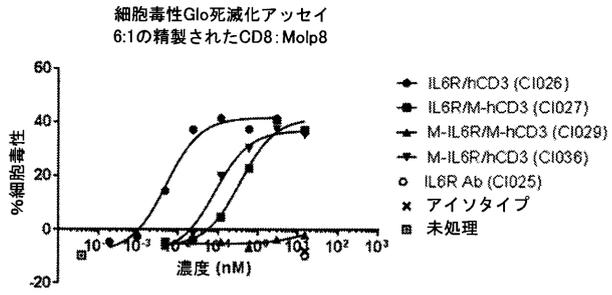
30

40

50

【 図 3 1 】

FIGURE 31



10

【 配 列 表 】

2022191494000001.app

20

30

40

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年11月9日(2022.11.9)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0116】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544、546、879及び883から成る群から選択された重鎖を含む。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0117】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：448、450、458、468、474、482、484、508、516、520、881から成る群から選択された軽鎖を含む。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0118

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0118】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：446、452、454、456、460、462、464、466、470、472、476、478、480、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、510、512、514、518、524、526、530、532、534、536、538、540、542、544、546、879及び883から成る群から選択された重鎖、及び配列番号：448、450、458、468、474、482、484、508、516、520及び881から成る群から選択された軽鎖を含む。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0133】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：445、451、453、455、459、461、463、465、469、471、475、477、479、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、511、513、517、522、525、529、531、533、535、537、539、541、543、545、878及び882から成る群から選択された重鎖核酸配列によりコードされる。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

10

20

30

40

50

【補正対象項目名】 0 1 3 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 3 4】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：4 4 7、4 4 9、4 5 7、4 6 7、4 7 3、4 8 1、4 8 3、5 0 7、5 1 5、5 1 9及び8 8 0から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 3 5】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：4 4 5、4 5 1、4 5 3、4 5 5、4 5 9、4 6 1、4 6 3、4 6 5、4 6 9、4 7 1、4 7 5、4 7 7、4 7 9、4 8 5、4 8 7、4 8 9、4 9 1、4 9 3、4 9 5、4 9 7、4 9 9、5 0 1、5 0 3、5 1 1、5 1 3、5 1 7、5 2 2、5 2 5、5 2 9、5 3 1、5 3 3、5 3 5、5 3 7、5 3 9、5 4 1、5 4 3、5 4 5、8 7 8及び8 8 2から成る群から選択された重鎖核酸配列、及び配列番号：4 4 7、4 4 9、4 5 7、4 6 7、4 7 3、4 8 1、4 8 3、5 0 7、5 1 5、5 1 9及び8 8 0から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性化された状態で、CD3のイプシロン鎖（CD3）に結合する、活性化可能抗体であって、前記活性化可能抗体が：

CD3 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（AB）であって、

（a）アミノ酸配列TYAMN（配列番号53）を含むVH CDR1、アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD（配列番号54）を含むVH CDR2、アミノ酸配列HGNGNSYVSWFAY（配列番号55）を含むVH CDR3、アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN（配列番号56）を含むVL CDR1、アミノ酸配列GTNKRAP（配列番号57）を含むVL CDR2、及びアミノ酸配列ALWYSNLWV（配列番号58）を含むVL CDR3、又は

（b）アミノ酸配列KYAMN（配列番号850）を含むVH CDR1、アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD（配列番号54）を含むVH CDR2、アミノ酸配列HGNGNSYISYWAY（配列番号851）を含むVH CDR3、アミノ酸配列GSSTGAVTSGYYPN（配列番号847）を含むVL CDR1、アミノ酸配列GTKFLAP（配列番号848）を含むVL CDR2、及びアミノ酸配列ALWYSNRWV（配列番号849）を含むVL CDR3、を含み、前記ABと；

前記活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記ABのCD3への結合を阻害するマスキング部分（MM）と；並びに

前記ABにカップリングされた切断可能部分（CM）であって、ここで前記CMはプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分（CM）とを含む、前記活性化可能抗体。

【請求項 2】

10

20

30

40

50

前記MMが、CD3 に対するABの解離定数よりも高い；CD3 に対するABの解離定数と同等；及び、CD3 に対するABの解離定数よりも低い、から成る群から選択される、ABに対する結合の解離定数を有する、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項3】

前記MMが、前記活性化可能抗体が切断された状態にある場合に、CD3 へ結合する前記ABを妨害しない、又は競合しない、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項4】

前記MMが40個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項5】

前記MMポリペプチド配列が、CD3 のポリペプチド配列とは異なっている、且つ、前記MMポリペプチド配列が、前記ABの任意の天然の結合パートナーと50%以下同一である、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項6】

前記MMが含み、前記MM1が配列番号371～391から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項7】

前記プロテアーゼは、組織においてCD3 を発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び/又は、組織においてCD3 と共局在する腫瘍により生成されるものであって、並びに、前記プロテアーゼは、前記活性化可能抗体が前記プロテアーゼに暴露される場合に、前記活性化可能抗体における前記CMを切断する、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項8】

前記CMが15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項1に記載の活性化可能抗体。

【請求項9】

前記CMが、表3に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である、又は、前記CMが、配列番号67～86、321～341及び896～926から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の活性化可能抗体。

10

20

30

40

50

【表 3】

典型的なプロテアーゼ及び/又は酵素

ADAMS、 ADAMTS、 例えば ADAM8 ADAM9 ADAM10 ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	システインプロティナーゼ、 例えば クルジバイン レグマイン オッバシン-2 (Otubain-2) KLKs、 例えば、 KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK10 KLK11 KLK13 KLK14	セリンプロテアーゼ、 例えば 活性化プロテイン C カテプシン A カテプシン G キマーゼ 凝固因子プロテアーゼ (例えば、 FVIIa、 FIXa、 FXa、 FXIa、 FXIIa) エラスターゼ グランザイム B グアニジノベンゾエターゼ HtrA1 ヒト好中球エラスターゼ ラクトフェリン マラプシン (Marapsin) NS3/4A PACE4 プラスミン PSA tPA Thrombin Trypsinase uPA I I 型トランスメンブラン セリンプロテアーゼ (TTSPs)、 例えば、 DESC1 DPP-4 FAP ヘプシン マトリプターゼ-2 マトリプターゼ TMPRSS2 TMPRSS3 TMPRSS4	10
アスパラギン酸プロテアーゼ、 例えば BACE レニン	メタロプロティナーゼ、 例え ば メブリン ネブリライシン PSMA BMP-1 MMPs、 例えば、 MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13 MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27		20
アスパラギン酸カテプシン、 例 えば、 カテプシン D カテプシン E			30
カスパーゼ、 例えば、 カスパーゼ 1 カスパーゼ 2 カスパーゼ 3 カスパーゼ 4 カスパーゼ 5 カスパーゼ 6 カスパーゼ 7 カスパーゼ 8 カスパーゼ 9 カスパーゼ 10 カスパーゼ 14			40
システインカテプシン、 例 えば カテプシン B カテプシン C カテプシン K カテプシン L カテプシン S カテプシン V/L2 カテプシン X/Z/P			

## 【請求項 10】

前記その抗原結合フラグメントが、 Fab フラグメント、 F(ab')<sub>2</sub> フラグメント、 scFv、 scab、 dab、 単一ドメイン重鎖抗体、 及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される、 請求項 1 に記載の活性化可能抗体。

## 【請求項 11】

未切断状態の前記活性化可能抗体が、 以下の N - 末端から C - 末端への構造配列： MM - CM - AB 又は AB - CM - MM を有する、 請求項 1 に記載の活性化可能抗体。

## 【請求項 12】

前記活性化可能抗体が、 前記 MM と前記 CM との間に結合ペプチドを含む、 請求項 1 に

10

20

30

40

50

記載の活性化可能抗体。

【請求項 13】

前記活性化可能抗体が、前記 C M と前記 A B との間に結合ペプチドを含む、請求項 1 に記載の活性化可能抗体。

【請求項 14】

前記活性化可能抗体が、第 1 結合ペプチド ( L P 1 ) 及び第 2 結合ペプチド ( L P 2 ) を含み、且つ、未切断状態の前記活性化可能抗体が、以下の N - 末端から C - 末端への構造配置 : M M - L P 1 - C M - L P 2 - A B 又は A B - L P 2 - C M - L P 1 - M M を有する、請求項 1 に記載の活性化可能抗体。

【請求項 15】

L P 1 及び L P 2 が互いに同一ではない、請求項 14 に記載の活性化可能抗体。

10

【請求項 16】

L P 1 及び L P 2 のそれぞれが、1 ~ 20 個の長さのアミノ酸のペプチドである、請求項 14 に記載の活性化可能抗体。

【請求項 17】

前記 A B が、配列番号 587 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体。

【請求項 18】

前記 A B が、配列番号 588 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体。

20

【請求項 19】

前記 A B に結合される剤を含み、前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン若しくはそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤であり、及び/又は前記剤が、リンカーを介して前記 A B に結合され、前記リンカーが、切断可能リンカー若しくは非切断可能リンカーである、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体。

【請求項 20】

前記活性化可能抗体が二重特異性である、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体と、担体とを含む医薬組成物。

30

【請求項 22】

追加の剤を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記追加の剤が治療剤である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

【請求項 26】

少なくとも C D 3 のイプシロン鎖 ( C D 3 ) を特異的に結合する活性化可能抗体の生成方法であって、前記方法が、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、細胞を培養することを含み、前記細胞が請求項 24 に記載の単離された核酸分子又は請求項 25 に記載のベクターを含む、方法。

40

【請求項 27】

対象における癌を治療するための、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の活性化可能抗体、請求項 26 に記載の方法に準じて生成された活性化可能抗体、又は請求項 21 ~ 23 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記対象がヒトである、請求項 27 に記載の癌を治療するための活性化可能抗体又は医

50

薬組成物。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 K	47/65	(2017.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	47/55	(2017.01)	A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/55	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
			C 0 7 K	16/28	

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100197169

弁理士 柴田 潤二

(72)発明者 ブライアン アレン アービング

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 6 2, ウッドサイド, ウェア ロード 1 0 8

(72)発明者 シェリー リン ラ ポート

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント  
ブルバード 3 4 3, スイート 1 0 0

(72)発明者 ジェイソン ゲイリー サガート

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, ローリー メドーズ ロード 2 3 1  
アパートメント 1 5 3

(72)発明者 ダニエル ロバート ホステッター

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, パーク ブールバード 3 9 0 9

(72)発明者 オリビア ジェニファー ラゾ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 6 0, ニューアーク, ミラボー ドライブ 6 3 6 4

(72)発明者 クレイトン ホワイト

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント  
ブルバード 3 4 3, スイート 1 0 0

(72)発明者 ジェニファー ホープ リチャードソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 3 6, フリーモント, ピカリング アベニュー 6 4 7