

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7425049号
(P7425049)

(45)発行日 令和6年1月30日(2024.1.30)

(24)登録日 令和6年1月22日(2024.1.22)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46 Z N A
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08
C 1 2 P	21/02 (2006.01)	C 1 2 P	21/02 C
請求項の数 16 (全157頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-516484(P2021-516484)	(73)特許権者	517403846
(86)(22)出願日	令和1年9月25日(2019.9.25)		ハーブーン セラピューティクス, インク.
(65)公表番号	特表2022-502371(P2022-502371 A)		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ ゲートウェイ・ブールバード 6 1 1 スイート 4 0 0
(43)公表日	令和4年1月11日(2022.1.11)		6 1 1 Gateway Boulevard, Suite 400 South San Francisco, California 9 4 0 8 0, U. S. A.
(86)国際出願番号	PCT/US2019/053017	(74)復代理人	110003797
(87)国際公開番号	WO2020/069028		弁理士法人清原国際特許事務所
(87)国際公開日	令和2年4月2日(2020.4.2)	(74)代理人	100082072
審査請求日	令和4年9月22日(2022.9.22)		弁理士 清原 義博
(31)優先権主張番号	62/736,358		
(32)優先日	平成30年9月25日(2018.9.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/736,368		
(32)優先日	平成30年9月25日(2018.9.25)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 D L L 3 結合タンパク質および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
D L L 3 標的化三重特異性タンパク質であって、
前記 D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、
(a) ヒト C D 3 に特異的に結合する単鎖可変フラグメント (s c F v) である第 1 のドメイン (A) と、
(b) ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体 (s d A b) である第 2 のドメイン (B) と、
(c) D L L 3 タンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体 (s d A b) であり、かつ、S E Q I D N O . 4 0 8、4 2 5、4 3 0、4 3 1、4 3 2 および 1 8 8 6 からなる群から選択された配列を含む、第 3 のドメイン (C) とを含む、
D L L 3 標的化三重特異性タンパク質。

【請求項 2】
前記第 1 のドメイン (A)、前記第 2 のドメイン (B)、および前記第 3 のドメイン (C) は、H₂N－(A)－(B)－(C)－COOH、H₂N－(A)－(C)－(B)－COOH、H₂N－(B)－(A)－(C)－COOH、H₂N－(B)－(C)－(A)－COOH、H₂N－(C)－(B)－(A)－COOH、または、H₂N－(C)－(A)－(B)－COOH の順序で連結される、請求項 1 に記載の D L L 3 標的化三重特異性タンパク質。

【請求項 3】

前記第2のドメイン(B)は、SEQ ID NO. 1769-1778からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項1または2に記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項4】

前記第1のドメイン(A)は、SEQ ID NO. 1793-1802および1897-1898からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項1-3のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項5】

SEQ ID NO. 1890またはSEQ ID NO. 1891の配列を含む、請求項1-3のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

10

【請求項6】

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 408の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項7】

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 425の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項8】

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 430の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項9】

20

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 431の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項10】

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 432の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項11】

前記第3のドメイン(C)は、SEQ ID NO. 1886の配列を含む、請求項1-5のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項12】

請求項1-11のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

30

【請求項13】

請求項12に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項14】

請求項12に記載のポリヌクレオチドまたは請求項13に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項15】

DLL3を過剰発現する癌を処置するための、請求項1-11のいずれか1つに記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

【請求項16】

DLL3を過剰発現する前記癌は、肺癌、胃癌、卵巣癌、またはトリプルネガティブ乳癌を含む、請求項15に記載のDLL3標的化三重特異性タンパク質。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2018年9月25日に出願された米国仮特許出願第62/736,368号；2018年9月25日に出願された米国仮特許出願第62/736,358号；および、2019年7月22日に出願された米国仮特許出願第62/877,227号の利益を主張し、上記文献はそれぞれ全体として本明細書で参照することにより組み込まれる。

【0002】

50

配列表

本出願は配列表を包含しており、これは、ASCIIフォーマットで電子的に提出され、その全体を引用することで本明細書に組み込まれる。2019年9月25日に作成された前記ASCIIのコピーは、47517-733__601__SL.txtという名称であり、951,519バイトのサイズである。

【背景技術】

【0003】

個々の細胞または特定の細胞型の選択的な破壊は、様々な臨床設定においてしばしば望ましいことである。例えば、腫瘍細胞を特異的に破壊しつつ、健康な細胞と組織を無傷のまま損傷を与えずに残すことが癌治療の主要な目的である。そのような1つの方法は、ナチュラルキラー（NK）細胞あるいは細胞毒性Tリンパ球（CTL）などの免疫エフェクター細胞に、腫瘍細胞を攻撃および破壊させるために、腫瘍に対する免疫反応を引き起こすことによるものである。

【発明の概要】

【0004】

神経内分泌腫瘍などのDLL3の過剰発現に関連する腫瘍性疾患の処置のための利用可能なさらなるオプションを持つことに対するニーズが依然として存在している。本開示は、特定の実施形態では、本明細書に記載されるようなDLL3結合ドメインを含有している三重特異性タンパク質などの腫瘍標的細胞および多特異性タンパク質の表面上でDLL3に特異的に結合する単ドメインタンパク質をもたらし、いくつかの実施形態では、本開示は、デルタ様リガンド3（DLL3）結合タンパク質、または上記のような多特異性タンパク質を提供し、これはDLL3の発現に相互に関連する兆候を診断および処置するために使用可能である。

【0005】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、（a）ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメントである第1のドメイン（A）と、（b）ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第2のドメイン（B）と、（c）DLL3タンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第3のドメイン（C）を含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、ドメインは、H₂N-（A）-（B）-（C）-COOH、H₂N-（A）-（C）-（B）-COOH、H₂N-（B）-（A）-（C）-COOH、H₂N-（B）-（C）-（A）-COOH、H₂N-（C）-（B）-（A）-COOH、または、H₂N-（C）-（A）-（B）-COOHの順序で、あるいは、リンカーL1およびL2によって、H₂N-（A）-L1-（B）-L2-（C）-COOH、H₂N-（A）-L1-（C）-L2-（B）-COOH、H₂N-（B）-L1-（A）-L2-（C）-COOH、H₂N-（B）-L1-（C）-L2-（A）-COOH、H₂N-（C）-L1-（B）-L2-（A）-COOH、または、H₂N-（C）-L1-（A）-L2-（B）-COOHの順序で、連結される。

【0007】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、親和性成熟結合分子を含む。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合分子は、DLL3タンパク質に特異的に結合する親分子に由来する。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合DLL3分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも約2倍、約50倍大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、SEQ ID No. 1-52からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）はCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ここで、CDR1は、SEQ ID No. 443-884および18

10

20

30

40

50

87からなる群から選択された配列を含み、ここで、CDR2は、SEQ ID No. 85-1326および1888からなる群から選択された配列を含み、ならびに、ここで、CDR3は、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 495-528からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 937-970からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 53-86からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 529-809からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 971-1251からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 87-367からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 810-884からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 1252-1326からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1692-1768からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、請求項1のDLL3標的化三重特異性タンパク質であって、ここで、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 368-442からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。

【0008】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、(a) ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメントである第1のドメイン(A)と、(b) ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第2のドメイン(B)と、(c) DLL3に特異的に結合する単ドメイン抗体である第3のドメイン(C)を含み、ここで、第3のドメインは、SEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75の配列を含み、あるいはSEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75に由来する。

【0009】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 75に由来する。いくつかの実施形態では、第3のドメインは、CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ここで、CDR1は以下の配列： $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7SX_8A$ を含み、CDR2は以下の配列： $GJ_1SJ_2J_3GJ_4J_5J_6YJ_7J_8SVKG$ (SEQ ID No. 1894)を含み、および、CDR3は以下の配列： $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7Z_8Z_9$ を含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、

X_1 はA、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、V、W、またはYであり、

X_2 はD、E、H、K、M、P、R、S、T、またはYであり、

X_3 はA、D、G、H、K、N、P、Q、R、S、T、V、またはYであり、

X_4 はK、S、またはVであり、

X_5 はA、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、またはYであり、

X_6 はD、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、またはYであり、

X_7 はLまたはMであり、および、

X_8 はI、L、M、S、T、またはVである。

【0011】

いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

J_1 は I または V であり、
 J_2 は A、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、V、または Y であり、
 J_3 は A、D、E、G、H、N、R、または T であり、
 J_4 は H、P、R、または S であり、
 J_5 は A、H、I、K、M、N、Q、R、T、または V であり、
 J_6 は A、D、G、H、I、L、M、N、S、T、V、または Y であり、
 J_7 は A、F、I、L、M、R、S、T、V、または Y であり、
 J_8 は A、D、E、G、H、K、L、N、R、S、または V である；

【0012】

いくつかの実施形態では、

Z_1 は L または Y であり、
 Z_2 は D、E、G、H、K、N、Q、R、S、T、V、または Y であり、
 Z_3 は Q または W であり、
 Z_4 は A、D、E、G、H、I、K、L、M、P、R、S、T、または V であり、
 Z_5 は A、D、E、G、N、R、S、T、または Y であり、
 Z_6 は A、P、R、または S であり、
 Z_7 は A、D、F、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、V、または Y であり、
 Z_8 は A、G、I、K、P、Q、R、S、または T であり、および、
 Z_9 は F、H、または Y である。

【0013】

いくつかの実施形態では、リンカー L1 と L2 はそれぞれ独立して、(GS)_n (SEQ ID No. 1809)、(GGS)_n (SEQ ID No. 1810)、(GGGS)_n (SEQ ID No. 1811)、(GGSG)_n (SEQ ID No. 1812)、(GGSGG)_n (SEQ ID No. 1813)、または (GGGGS)_n (SEQ ID No. 1814) から選択され、ここで、n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10、あるいは GGGGSGGGGS (SEQ ID No. 1808) である。いくつかの実施形態では、ドメインは、H2N-(A)-(B)-(C)-COOH の順序で、または、リンカー L1 と L2 によって、H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH の順序で連結される。

【0014】

1つの実施形態は、以下の式を含む D L L 3 結合タンパク質を提供し、

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

ここで、r1 は相補性決定領域 1 (CDR1) であり、および、SEQ ID No. 443-884 および 1887 からなる群から選択された配列に対して 1 つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、r2 は CDR2 であり、および、SEQ ID No. 885-1326 および 1888 からなる群から選択された配列に対して 1 つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ならびに、r3 は CDR3 であり、および、SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 からなる群から選択された配列に対して 1 つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ここで、f1、f2、f3、および f4 はフレームワーク残基である。

【0015】

1つの実施形態は、増殖性疾患または腫瘍性疾患の処置または改善のための方法を提供し、上記方法は、本開示にかかる D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を被験体に投与する工程を含む。

【0016】

1つの実施形態は、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記 D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、(a) ヒト CD3 に特異的に結合する第 1 のドメイン (A) と、(b) 半減期延長ドメインである第 2 のドメイン (B) と、(c) D L L 3 タンパク

質に特異的に結合する第3のドメイン(C)を含む。いくつかの実施形態では、ドメインは、 $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH$ 、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ の順序で連結される。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、親和性成熟結合分子を含む。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合分子は、DLL3タンパク質に特異的に結合する親分子に由来する。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合分子は、親和性成熟のラウンド後に、DLL3に特異的に結合する親分子に由来する。いくつかの実施形態では、親和性成熟のラウンドは、DLL3タンパク質に対するファージディスプレイライブラリーをパニングすることを含む。いくつかの実施形態では、ファージディスプレイライブラリーは、親分子の1つ以上の残基を変異させることにより生成される。いくつかの実施形態では、ファージディスプレイライブラリーは、親分子に由来する1つ以上の分子を発現させる。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合分子は、親分子に由来する1つ以上の分子から選択される。いくつかの実施形態では、親和性成熟DLL3結合分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合DLL3分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも約2倍、約50倍大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、親和性成熟結合DLL3分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも約3倍大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1-52からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)はCDR1、CDR2、およびCDR3を含む。

【0017】

いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 1327-1768および1889から選択された配列に対する1つ以上の置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 495-528からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 495-528からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 937-970からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 937-970からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 53-86からなる群から選択された配列に少なくとも約80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 529-809からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 529-809からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 971-1251からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換

を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 87-367からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 810-884からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 810-884からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 1252-1326からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 1252-1326からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1692-1768からなる群から選択された配列、または、SEQ ID No. 1692-1768からなる群から選択された配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 368-442からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。

【0019】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、(a) ヒトCD3に特異的に結合する第1のドメイン(A)と、(b) 半減期延長ドメインである第2のドメイン(B)と、(c) DLL3に特異的に結合する第3のドメイン(C)を含み、ここで、第3のドメインは、SEQ ID No. 68の配列を含むか、あるいはSEQ ID No. 68に由来する。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 68に由来する。いくつかの実施形態では、SEQ ID No. 68は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は以下の配列：GX₁X₂X₃X₄X₅NX₆X₇X₈を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は以下の配列：GJ₁SJ₂J₃J₄J₅J₆J₇J₈J₉J₁₀SJ₁₁KJ₁₂(SEQ ID No. 1895)を含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、CDR3は以下の配列：Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇Z₈Z₉Z₁₀Z₁₁を含む。いくつかの実施形態では、

- X₁はA、E、F、G、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、またはYであり、
- X₂はA、G、I、K、P、R、S、T、またはVであり、
- X₃はA、D、F、K、L、N、P、Q、R、S、T、またはYであり、
- X₄はA、D、F、H、I、K、L、M、N、P、R、S、T、V、またはYであり、
- X₅はF、I、K、L、M、N、R、S、T、またはVであり、
- X₆はAまたはGであり、
- X₇はF、I、L、M、T、V、またはYであり、および、
- X₈はAまたはGである。

【0021】

いくつかの実施形態では、

- J₁はIまたはVであり、
- J₂はA、K、P、R、またはSであり、
- J₃はDまたはNであり、
- J₄はD、E、G、K、N、Q、R、S、T、またはYであり、
- J₅はSまたはTであり、
- J₆はA、E、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、またはYであり、
- J₇はA、I、L、M、V、またはYであり、
- J₈はD、F、H、I、L、N、S、T、V、またはYであり、
- J₉はA、D、E、F、G、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、またはYであり、
- J₁₀はA、D、E、G、K、Q、S、またはVであり、
- J₁₁はAまたはVであり、および、

J₁₂はGまたはVである。

【0022】

いくつかの実施形態では、

Z₁はFまたはYであり、

Z₂はG、H、I、K、N、R、S、またはTであり、

Z₃はA、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、またはYであり、

Z₄はA、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、またはYであり、

Z₅はA、C、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、W、またはYであり、

Z₆はG、K、L、R、またはTであり、

Z₇はA、G、H、L、Q、R、S、T、V、またはYであり、

Z₈はA、D、E、G、H、P、Q、S、T、W、またはYであり、

Z₉はA、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、またはYであり、

Z₁₀はA、G、K、P、R、S、T、またはVであり、および、

Z₁₁はA、F、S、またはYである。

【0023】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、(a)ヒトCD3に特異的に結合する第1のドメイン(A)と、(b)半減期延長ドメインである第2のドメイン(B)と、(c)DLL3に特異的に結合する第3のドメイン(C)を含み、ここで、第3のドメインは、SEQ ID No. 75の配列を含むか、あるいはSEQ ID No. 75に由来する。いくつかの実施形態では、SEQ ID No. 75は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ここで、CDR1は以下の配列：X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇SX₈Aを含み、CDR2は以下の配列：GJ₁SJ₂J₃GJ₄J₅J₆YJ₇J₈SVKG (SEQ ID No. 1894)を含み、および、CDR3は以下の配列：Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇Z₈Z₉を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、

X₁はA、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、V、W、またはYであり、

X₂はD、E、H、K、M、P、R、S、T、またはYであり、

X₃はA、D、G、H、K、N、P、Q、R、S、T、V、またはYであり、

X₄はK、S、またはVであり、

X₅はA、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、またはYであり、

X₆はD、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、またはYであり、

X₇はLまたはMであり、および、

X₈はI、L、M、S、T、またはVである。

【0025】

いくつかの実施形態では、

J₁はIまたはVであり、

J₂はA、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、V、またはYであり、

J₃はA、D、E、G、H、N、R、またはTであり、

J₄はH、P、R、またはSであり、

J₅はA、H、I、K、M、N、Q、R、T、またはVであり、

J₆はA、D、G、H、I、L、M、N、S、T、V、またはYであり、

J₇はA、F、I、L、M、R、S、T、V、またはYであり、

J₈はA、D、E、G、H、K、L、N、R、S、またはVである；

【0026】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、

Z_1 は L または Y であり、

Z_2 は D、E、G、H、K、N、Q、R、S、T、V、または Y であり、

Z_3 は Q または W であり、

Z_4 は A、D、E、G、H、I、K、L、M、P、R、S、T、または V であり、

Z_5 は A、D、E、G、N、R、S、T、または Y であり、

Z_6 は A、P、R、または S であり、

Z_7 は A、D、F、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、V、または Y であり、

Z_8 は A、G、I、K、P、Q、R、S、または T であり、および、

Z_9 は F、H、または Y である。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン (C) は、ヒト化抗体また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では、第3のドメイン (C) は、DLL3 に特異的に結合する、単一ドメイン抗体、VHHドメイン、scFv、VHドメイン、VLドメイン、Fab、Fab'、非Igドメイン、リガンド、ノッチン、または小分子実体を含む。いくつかの実施形態において、第3のドメイン (C) は単一ドメイン抗体を含む。いくつかの実施形態では、第2のドメイン (B) はバルク血清タンパク質と結合する。いくつかの実施形態では、第2のドメイン (B) は、バルク血清タンパク質に特異的に結合する、単一ドメイン抗体、VHHドメイン、scFv、VHドメイン、VLドメイン、Fab、Fab'、非Igドメイン、リガンド、ノッチン、または小分子実体を含む。いくつかの実施形態では、第2のドメイン (B) は、バルク血清タンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体を含む。いくつかの実施形態では、バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、IgG1、IgG2、IgG4、IgG3、IgA単量体、XIII因子、フィブリノゲン、IgE、五量体IgM、またはIgκ遊離軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、バルク血清タンパク質はアルブミンを含む。いくつかの実施形態では、第2のドメイン (B) は、SEQ ID No. 1769-1778 からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第2のドメイン (B) は、SEQ ID No. 1774 に少なくとも約75%同一である配列を含む。

20

【0028】

いくつかの実施形態では、第1のドメイン (A) は、CD3 に特異的に結合する、単一ドメイン抗体、VHHドメイン、scFv、VHドメイン、VLドメイン、Fab、Fab'、非Igドメイン、リガンド、ノッチン、または小分子実体を含む。いくつかの実施形態では、第1のドメイン (A) は、SEQ ID No. 1793-1807 からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態において、第3のドメイン (C) は以下の式を含み：

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

ここで、 $r1$ は、SEQ ID No. 443-884 および 1887 からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、 $r2$ は、SEQ ID No. 885-1326 および 1888 からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ならびに、 $r3$ は、SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ここで、 $f1$ 、 $f2$ 、 $f3$ 、および $f4$ はフレームワーク残基である。いくつかの実施形態では、第3のドメイン (C) は、SEQ ID No. 1-442 および 1886 からなる群から選択された配列に少なくとも75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ドメインCとBはリンカーL1によって接続され、ドメインBとAはリンカーL2によって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーL1とL2はそれぞれ独立して、 $(GS)_n$ (SEQ ID No. 1809)、 $(GGS)_n$ (SEQ ID No. 1810)、 $(GGGS)_n$ (SEQ ID

30

40

50

No. 1811)、(GGSG)_n(SEQ ID No. 1812)、(GGSGG)_n(SEQ ID No. 1813)、または(GGGGS)_n(SEQ ID No. 1814)から選択され、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。いくつかの実施形態において、リンカーL1とL2はそれぞれ独立して、(GGGGGS)₄(SEQ ID No. 1817)または(GGGGS)₃(SEQ ID No. 1818)である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、約0.1 nM～約50 nMの結合親和性(K_d)でDLL3に結合する。いくつかの実施形態では、タンパク質は、ヒトDLL3、カニクイザルDLL3、またはヒトとカニクイザルの両方のDLL3に結合する。いくつかの実施形態において、タンパク質は約80 kDa未満である。いくつかの実施形態において、タンパク質は約50～約75 kDaである。いくつかの実施形態において、タンパク質は約60 kDa未満である。いくつかの実施形態において、タンパク質は少なくとも約50時間の消失半減期を有する。いくつかの実施形態において、タンパク質は少なくとも約100時間の消失半減期を有する。いくつかの実施形態において、タンパク質は、同じDLL3へのIgGと比較して、組織への浸透性を増加させた。いくつかの実施形態では、ドメインは、H2N-(A)-(B)-(C)-COOHの順序で連結される。

【0029】

1つの実施形態は、(i)上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質、または本開示にかかるDLL3結合タンパク質、および、(ii)薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。1つの実施形態は、上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質を調製するための方法を提供し、上記方法は：i)DLL3タンパク質またはその断片を提供する工程と、ii)DLL3タンパク質またはその断片に、DLL3結合タンパク質の組換えライブラリーを曝露する工程と、iii)前記オリゴマーまたはその誘導体に特異的に結合するDLL3結合タンパク質をライブラリーから選択する工程と、(iv)工程(iii)で識別されたDLL3結合タンパク質を使用して、DLL3標的化三重特異性タンパク質を調製する工程とを含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質の組換えライブラリーは、前記DLL3タンパク質を用いて組換えライブラリーをスクリーニングすることにより、インビトロでDLL3タンパク質に曝露される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはバクテリオファージの表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーは酵母細胞の表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーは細菌細胞の表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはRNAタンパク質融合として発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはscFvライブラリーまたはFabライブラリーである。いくつかの実施形態では、組換え抗体ライブラリーは単ドメインライブラリーである。

【0030】

1つの実施形態は、上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質の産生のプロセスを提供し、前記プロセスは、DLL3標的化三重特異性タンパク質の発現を可能にする条件で上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質をコードする核酸配列を含むベクターを用いて形質転換されたかトランスフェクトされた宿主を培養する工程と、培養物から生成されたタンパク質を回収および精製する工程とを含む

【0031】

1つの実施形態は、以下の式を含むDLL3結合タンパク質を提供し、

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

ここで、r1は相補性決定領域1(CDR1)であり、および、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、r2はCDR2であり、および、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を

含み、ならびに、 $r3$ はCDR3であり、および、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ここで、 $f1$ 、 $f2$ 、 $f3$ 、および $f4$ はフレームワーク残基である。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 1-52からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 53-86からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 87-367からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 368-442からなる群から選択された配列に少なくとも約75%同一である配列を含む。1つの実施形態は、SEQ ID No. 68の配列を含む親のDLL3結合タンパク質に由来するDLL3結合タンパク質を提供する。1つの実施形態は、SEQ ID No. 75の配列を含む親のDLL3結合タンパク質に由来するか、SEQ ID No. 75の配列を含むDLL3結合タンパク質を提供する。

【0032】

1つの実施形態は、本開示にかかるDLL3結合タンパク質を調製するための方法を提供し上記方法は、i) DLL3タンパク質またはその断片を提供する工程と、ii) DLL3タンパク質またはその断片に、DLL3結合タンパク質の組換えライブラリーを曝露する工程と、iii) 前記オリゴマーまたはその誘導体に特異的に結合するDLL3結合タンパク質をライブラリーから選択する工程とを含む。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質の組換えライブラリーは、前記DLL3タンパク質を用いて組換えライブラリーをスクリーニングすることにより、インビトロでDLL3タンパク質に曝露される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはバクテリオファージの表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーは酵母細胞の表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーは細菌細胞の表面上で発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはRNAタンパク質融合として発現される。いくつかの実施形態では、組換えライブラリーはscFvライブラリーまたはFabライブラリーである。いくつかの実施形態では、組換え抗体ライブラリーは単ドメインライブラリーである。

【0033】

1つの実施形態は、本開示にかかるDLL3結合タンパク質の産生のためのプロセスを提供し、前記プロセスは、DLL3結合タンパク質の発現を可能にする条件下で本開示に係るDLL3結合タンパク質をコードする核酸配列を含むベクターを用いて形質転換されたかトランスフェクトされた宿主を培養する工程と、培養物から生成されたタンパク質を回収および精製する工程とを含む。

【0034】

1つの実施形態は、増殖性疾患または腫瘍性疾患の処置または改善のための方法を提供し、上記方法は、上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質、本開示にかかるDLL3結合タンパク質、または本明細書で提供されるような医薬組成物を、被験体へ投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、被験体はヒトである。いくつかの実施形態では、方法はさらに、上記の実施形態のいずれか1つにかかるDLL3標的化三重特異性タンパク質、本開示にかかるDLL3結合タンパク質、または本明細書で提供されるような医薬組成物と組み合わせて、薬剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質またはDLL3結合タンパク質は、DLL3を発現する腫瘍細胞に選択的に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、DLL3を発現する腫瘍細胞のT細胞死滅を媒介する。いくつかの実施形態では、腫瘍性疾患は固形腫瘍疾患である。いくつかの実施形態で

10

20

30

40

50

は、固形腫瘍疾患は肺癌、胃癌、卵巣癌、またはトリプルネガティブ乳癌を含む。いくつかの実施形態では、固形腫瘍疾患は転移性である。

【0035】

1つの実施形態は、増殖性疾患または腫瘍性疾患の処置または改善のための方法を提供し、上記方法は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列を含むDLL3結合ドメインを含むDLL3標的化三重特異性タンパク質、または、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列を含むDLL3結合タンパク質を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質またはDLL3結合タンパク質は、DLL3を発現する腫瘍細胞に選択的に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、DLL3を発現する腫瘍細胞のT細胞死滅を導く。いくつかの実施形態では、腫瘍性疾患は固形腫瘍疾患である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍疾患は肺癌、胃癌、卵巣癌、またはトリプルネガティブ乳癌を含む。いくつかの実施形態では、固形腫瘍疾患は転移性である。

10

【0036】

1つの実施形態は、増殖性疾患または腫瘍性疾患の処置または改善のための方法を提供し、上記方法は、SEQ ID No. 68または75で記載される配列を含むDLL3結合ドメイン、あるいはSEQ ID No. 68または75で記載される配列を含むDLL3結合タンパク質を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質またはDLL3結合タンパク質は、最大10mg/kgの投与量である。いくつかの実施形態において、上記タンパク質は少なくとも週に1回投与される。いくつかの実施形態において、上記タンパク質は週に2回投与される。いくつかの実施形態において、上記タンパク質は2週間に1回投与される。いくつかの実施形態において、上記タンパク質は3週間に1回投与される。

20

【0037】

1つの実施形態では、SEQ ID No. 1890またはSEQ ID No. 1891で記載されるアミノ酸配列を含むDLL3結合タンパク質が提供される。

【0038】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、

30

(a) ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメントである第1のドメイン(A)と、

(b) ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体である第2のドメイン(B)と、

(c) DLL3タンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体である第3のドメイン(C)を含み、ここで、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、ドメインは、 $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH$ 、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ の順序で、あるいは、リンカーL1およびL2によって、 $H_2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH$ 、 $H_2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH$ の順序で、連結される。

40

【0040】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、DLL3タンパク質に特異的に結合する親分子に由来する親和性成熟結合分子である。いくつかの実施形態では、親和性成

50

熟結合DLL3分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも約2倍、約50倍大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。

【0041】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1-52からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)はCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ここで、CDR1は、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列を含み、ここで、CDR2は、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列を含み、ならびに、ここで、CDR3は、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 495-528からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 937-970からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 53-86からなる群から選択された配列を含む。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ならびに、ここで、CDR1は、SEQ ID No. 529-809からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 971-1251からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1379-1412からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 87-367からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)はCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ならびに、ここで、CDR1は、SEQ ID No. 810-884からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR2は、SEQ ID No. 1252-1326からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、CDR3は、SEQ ID No. 1692-1768からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 368-442からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、第1のドメイン(A)は、SEQ ID No. 1793-1807および1897-1898からなる群から選択された配列を含む。

20

30

【0043】

いくつかの実施形態では、第2のドメイン(B)は、SEQ ID No. 1769-1778からなる群から選択された配列を含む。いくつかの実施形態では、リンカーL1とL2はそれぞれ独立して、(GS)_n(SEQ ID No. 1809)、(GGS)_n(SEQ ID No. 1810)、(GGGS)_n(SEQ ID No. 1811)、(GGSG)_n(SEQ ID No. 1812)、(GGSGG)_n(SEQ ID No. 1813)、または(GGGGS)_n(SEQ ID No. 1814)から選択され、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。いくつかの実施形態では、ドメインは、H2N-(A)-(B)-(C)-COOHの順序で、または、リンカーL1とL2によって、H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOHの順序で連結される。いくつかの実施形態では、リンカーL1とL2は独立して、GGGGSGGGGS(SEQ ID No. 1808)の配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、SEQ ID No. 1890またはSEQ ID No. 1891の配列を含む。

40

【0044】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、(a)ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメント

50

である第1のドメイン（A）と、（b）ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第2のドメイン（B）と、（c）DLL3に特異的に結合する単ドメイン抗体である第3のドメイン（C）を含み、ここで、第3のドメインは、SEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75の配列を含み、あるいはSEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75に由来する。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、SEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75に由来する。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、SEQ ID No. 68の配列またはSEQ ID No. 75の配列を含む。

【0045】

1つの実施形態は、以下の式を含むDLL3結合タンパク質を提供し、

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

ここで、r1は相補性決定領域1（CDR1）であり、および、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、r2はCDR2であり、および、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ならびに、r3はCDR3であり、および、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列に対して1つ以上のアミノ酸残基置換と同一であるか、または上記アミノ酸残基置換を含み、ここで、f1、f2、f3、およびf4はフレームワーク残基である。いくつかの実施形態では、CDR1は、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列を含む。ここで、CDR2は、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列を含み、ならびに、ここで、CDR3は、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列を含む。

【0046】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、

（a）ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメントである第1のドメイン（A）と、

（b）ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第2のドメイン（B）と、

（c）DLL3タンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第3のドメイン（C）を含み、ここで、第3のドメイン（C）はSEQ ID No. 874のアミノ酸配列を有するCDR1、SEQ ID No. 1316のアミノ酸配列を有するCDR2、およびSEQ ID No. 1758のアミノ酸配列を有するCDR3を含む。

【0047】

1つの実施形態は、DLL3標的化三重特異性タンパク質を提供し、前記DLL3標的化三重特異性タンパク質は、

（a）ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメントである第1のドメイン（A）と、

（b）ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第2のドメイン（B）と、

（c）DLL3に特異的に結合する単ドメイン抗体である第3のドメイン（C）を含み、ここで、第3のドメインは、SEQ ID No. 851、867、871、872、873、874、および1887からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR1、SEQ ID No. 1293、1309、1313、1314、1315、1316、および1888からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR2、および、SEQ ID No. 1735、1751、1755、1756、1757、1758、および1889からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR3を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン（C）は、SEQ ID No. 408、425、432、4

30、431、および1886からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 408、425、432、430、431、および1886からなる群から選択された配列を含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、ドメインは、 $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH$ 、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ の順序で、あるいは、リンカーL1およびL2によって、 $H_2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH$ 、 $H_2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH$ 、 $H_2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH$ の順序で、連結される。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、ドメインは、 $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ の順序で、または、リンカーL1とL2によって、 $H_2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH$ の順序で連結される。いくつかの実施形態では、ドメインは、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ の順序で、または、リンカーL1とL2によって、 $H_2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH$ の順序で連結される。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、DLL3タンパク質に特異的に結合する親分子に由来する親和性成熟結合分子である。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、親和性成熟結合DLL3分子は、DLL3タンパク質に対する親分子の結合親和性よりも約2倍、約50倍大きな、DLL3タンパク質に対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、親分子は、SEQ ID No. 68またはSEQ ID No. 75のアミノ酸配列を含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、リンカーL1とL2はそれぞれ独立して、 $(GS)_n$ (SEQ ID No. 1809)、 $(GGS)_n$ (SEQ ID No. 1810)、 $(GGGS)_n$ (SEQ ID No. 1811)、 $(GGSG)_n$ (SEQ ID No. 1812)、 $(GGSGG)_n$ (SEQ ID No. 1813)、または $(GGGGS)_n$ (SEQ ID No. 1814)からなる群から選択され、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。いくつかの実施形態では、リンカーL1とL2は独立して、 $GGGGS GGGS$ (SEQ ID No. 1808)の配列を含む。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、第2のドメイン(B)は、SEQ ID No. 1769-1778からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第1のドメイン(A)は、SEQ ID No. 1793-1802および1897-1898からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、SEQ ID No. 1890またはSEQ ID No. 1891の配列を含む。いくつかの実施形態では、第3のドメイン(C)は、SEQ ID No. 1893の配列を含むヒトDLL3タンパク質に結合する。

40

【0053】

1つの実施形態は、SEQ ID No. 874のアミノ酸配列を有するCDR1、SEQ ID No. 1316のアミノ酸配列を有するCDR2、およびSEQ ID No. 1758のアミノ酸配列を有するCDR3を含むDDL3結合タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 432のアミノ酸配列に少なくとも80%同一である配列を含む。

【0054】

50

1つの実施形態は、SEQ ID No. 851、867、871、872、873、874、および1887からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR1、SEQ ID No. 1293、1309、1313、1314、1315、1316、および1888からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR2、および、SEQ ID No. 1735、1751、1755、1756、1757、1758、および1889からなる群から選択されたアミノ酸配列を有するCDR3を含むDDL3結合タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、DDL3結合タンパク質は、SEQ ID No. 408、425、432、430、431、および1886からなる群から選択された配列に少なくとも80%同一である配列を含む。

【0055】

1つの実施形態は、有効な量の上記の実施形態のいずれか1つにかかるDDL3標的化三重特異性タンパク質を投与する工程を含む、疾患を処置または改善する方法を提供する。

【0056】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、個々の公報、特許、または特許出願が、それぞれ、明確にかつ個々に引用によって組み込まれると示されるのと同じ程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0057】

本発明の新しい特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴と利点をより良く理解するには、本発明の原理が用いられる例示的实施形態を説明する以下の詳細な説明と添付図面とを参照されたい。

【図1】本開示の例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質の様々なドメインを例証する。

【図2】本開示のDDL3結合ドメイン、DH18、DH11、DH67、およびDH56を含有している例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するT細胞依存性の細胞毒性(TDCC)アッセイの結果を例証する。

【図3】本開示の例示的なDDL3結合ドメイン、DH2、DH43、DH10、およびDH6を含有している例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図4】本開示の例示的なDDL3結合ドメイン、DH82、DH23、DH89、およびDH17を含有している例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図5】本開示の例示的なDDL3結合ドメイン、DH83、DH12、DH61、およびDH29を含有している例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図6】本開示の例示的なDDL3結合ドメイン、DH58とDH50を含有している例示的なDDL3標的化三重特異性タンパク質、および対照三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図7】本開示の例示的なDDL3標的ドメイン、1A011、2E05、1H012、2E02、および1C03を含有している例示的な親和性成熟DDL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図8】本開示の例示的なDDL3標的ドメイン、2E010、2E01、2H02、2A04、および2F11を含有している例示的な親和性成熟DDL3結合三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図9】本開示の例示的なDDL3標的ドメイン、2E011、3C04、4H04、4H011、および4D09を含有している例示的な親和性成熟DDL3結合三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図10】本開示の例示的なDDL3標的ドメイン、4B07、4E02、4C06、3H011、および3D07を含有している例示的な親和性成熟DDL3結合三重特異性タ

10

20

30

40

50

ンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図11】本開示の例示的なDLL3結合ドメイン3H06と4B011、および親DLL3バインダードメインDH43、DH6を含有している例示的な親和性成熟DLL3標的化三重特異性タンパク質、ならびに対照三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図12】本開示の例示的なDLL3標的化ドメイン、2E05-M106Y、2E05-M106Q、4D09-M34L、および4H11-M34Lを含有している例示的な精製された親和性成熟CHO発現DLL3結合三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図13】本開示の例示的なDLL3結合ドメイン、1A011（図13で1A11として標識される）、1H012（図13で1H12として標識される）、2E02、および2E05を含有している例示的な精製された親和性成熟CHO発現DLL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

10

【図14】本開示の例示的なDLL3結合ドメイン、2H02、3C04、4D09、および4H11-を含有している例示的な精製された親和性成熟CHO発現DLL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図15】例示的なDLL3結合ドメインDH43とDH6を含有している例示的な精製DLL3標的化三重特異性タンパク質、およびGFPを標的とする対照三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

20

【図16】親和性成熟の第2ラウンドからの本開示の例示的なDLL3結合ドメインを含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図17】1つのレーン当たり2.4マイクログラムの非還元タンパク質が充填され、かつ、Coomassieで染色された、10-20%TRISグリシンSDS-PAGEの画像を例証する。レーン数はゲル画像の一番上の数によって示され、分子量基準の移動は、ゲル画像の右側の数によって示されている（キロダルトン）。ゲル充填：レーン1は空、レーン2は分子量基準、レーン3は空、レーン4はDLL3結合ドメイン51G2を含有する抗DLL3三重特異性、レーン5はDLL3結合ドメイン51G10を含有する抗DLL3三重特異性、レーン6はDLL3結合ドメイン51H5を含有する抗DLL3三重特異性、レーン7はDLL3結合ドメイン51X5を含有する抗DLL3三重特異性、レーン8はDLL3結合ドメイン52B1を含有する抗DLL3三重特異性、レーン9はDLL3結合ドメイン52C4を含有する抗DLL3三重特異性、レーン10はDLL3結合ドメイン52D4を含有する抗DLL3三重特異性、レーン11はDLL3結合ドメイン51A2を含有する抗DLL3三重特異性、レーン12はDLL3結合ドメイン51A5を含有する抗DLL3三重特異性、レーン13はDLL3結合ドメイン51F3を含有する抗DLL3三重特異性、レーン14は空、および、レーン15は空である。

30

【図18】本開示の例示的なDLL3結合ドメイン、51G2、51G10、51H5、51X5、52B1、52C4、52D4、51A2、および、親のDLL3バインダードメインDH6を含有している例示的な精製された親和性成熟CHO発現DLL3標的化三重特異性タンパク質、ならびに対照三重特異性タンパク質を使用する、DMS-53細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

40

【図19】本開示の例示的なDLL3結合ドメイン、51G2、51G10、51H5、51X5、52B1、52C4、52D4、51A2、および、親のDLL3バインダードメインDH6を含有している、本開示の例示的な精製された親和性成熟CHO発現DLL3標的化三重特異性タンパク質、ならびにGFPを標的とする対照結合三重特異性タンパク質を使用する、DMS-153細胞に対するTDCCアッセイの結果を例証する。

【図20】本開示の例示的なDLL3結合タンパク質（DLL3バインダー）、CD3結合ドメイン（抗CD3イプシロンscFv）、およびアルブミン結合（抗ALB）ドメイ

50

ンを、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3の配向（T A C配向）で含有しているD L L 3標的化三重特異性タンパク質の概略図を提供する。

【図21】本開示の例示的なD L L 3結合タンパク質（D L L 3バインダー）、C D 3結合ドメイン（抗C D 3イプシロン s c F v）、およびアルブミン結合（抗A L B）ドメインを、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3の配向（C A T配向）で含有しているD L L 3標的化三重特異性タンパク質の概略図を提供する。

【図22】ヒト血清アルブミン（H S A）またはウシ血清アルブミン（B S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成、または抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成において本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3三重特異性タンパク質を使用する、N C I－H 2 1 7 1細胞に対するT細胞依存性の細胞毒性（T D C C）アッセイの結果を例証する。

10

【図23】ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下または不在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成、または抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成において本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、D M S－7 9細胞に対するT細胞依存性の細胞毒性（T D C C）アッセイの結果を例証する。

【図24】ヒト血清アルブミン（H S A）またはウシ血清アルブミン（B S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成、または抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成において本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3三重特異性タンパク質を使用する、S H P 7 7細胞に対するT細胞依存性の細胞毒性（T D C C）アッセイの結果を例証する。

20

【図25】ヒト血清アルブミン（H S A）またはウシ血清アルブミン（B S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成、または抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成において本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3三重特異性タンパク質を使用する、W M 2 6 6 4細胞に対するT細胞依存性の細胞毒性（T D C C）アッセイの結果を例証する。

【図26】二次抗体のみ、または、任意の抗体あるいは三重特異性分子を含まない細胞を有する対照と比較した、4つの異なるドナーからのヒトT細胞に対する、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3三重特異性タンパク質の結合を描く。

30

【図27】二次抗体のみ、または、任意の抗体あるいは三重特異性分子を含まない細胞を有する対照と比較した、4つの異なるドナーからのヒトT細胞に対する、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の結合を描く。

【図28】G F P結合ドメインを有する三重特異性分子と比較した、ヒトD L L 3発現細胞株、N C I－H 8 2（左上）、S H P 7 7（右上）、D M S 5 3（左下）、またはN C I－H 2 1 7 1（右下）に対する、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の結合を描く。

【図29】G F P結合ドメインを有する三重特異性分子と比較した、ヒトD L L 3発現細胞株、N C I－H 8 2（左上）、S H P 7 7（右上）、D M S 5 3（左下）、またはN C I－H 2 1 7 1（右下）に対する、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の結合を描く。

40

【図30】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、N C I－H 8 2細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

【図31】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）

50

の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、S H P 7 7細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

【図3 2】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、D M S 5 3細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

【図3 3】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、N C I－H 2 1 7 1細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

10

【図3 4】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、N C I－H 8 2細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

【図3 5】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、S H P 7 7細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

20

【図3 6】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、D M S 5 3細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

【図3 7】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗C D 3：抗A L B：抗D L L 3（C A T）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質を使用する、N C I－H 2 1 7 1細胞に対するT D C Cアッセイの結果を例証する。

30

【図3 8】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、N C I－H 8 2細胞で共培養されたT細胞でのC D 6 9発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図3 9】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、N C I－H 8 2細胞で共培養されたT細胞でのC D 2 5発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

40

【図4 0】4つの異なるドナーからのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗A L B：抗C D 3（T A C）構成における本開示のD L L 3結合ドメイン、5 2 D 0 4を含有している例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、D M S 5 3細胞で共培養されたT細胞でのC D 6 9発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図4 1】ヒト血清アルブミン（H S A）の存在下において試験された、抗D L L 3：抗

50

A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、D M S 5 3 細胞で共培養された T 細胞での C D 2 5 発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図 4 2】4 つの異なるドナーからの T 細胞を使用して、ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、N C I - H 8 2 細胞で共培養された T 細胞での C D 6 9 発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図 4 3】4 つの異なるドナーからの T 細胞を使用して、ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、N C I - H 8 2 細胞で共培養された T 細胞での C D 2 5 発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図 4 4】4 つの異なるドナーからの T 細胞を使用して、ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、D M S 5 3 細胞で共培養された T 細胞での C D 6 9 発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図 4 5】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、D M S 5 3 細胞で共培養された T 細胞での C D 2 5 発現のフローサイトメトリー測定の結果を例証する。

【図 4 6】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と N C I - H 8 2 細胞の共培養物からの条件培地における I F N γ 測定の結果を例証する。

【図 4 7】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と S H P 7 7 細胞の共培養物からの条件培地における I F N γ 測定の結果を例証する。

【図 4 8】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と N C I - H 8 2 細胞の共培養からの条件培地における I L - 2 測定の結果を例証する。

【図 4 9】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と S H P 7 7 細胞の共培養からの条件培地における I L - 2 測定の結果を例証する。

【図 5 0】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と N C I - H 8 2 細胞の共培養からの条件培地における T N F α 測定の結果を例証する。

【図 5 1】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) 構成における本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養された T 細胞と S H P 7 7 細胞の共培養からの条件培地における T N F α 測定の結果を例証する。

【図 5 2】ヒト血清アルブミン (H S A) の存在下において試験された、抗 C D 3 : 抗 A

LB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とNCI-H82細胞の共培養からの条件培地におけるIFN γ 測定の結果を例証する。

【図53】ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において試験された、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とSHP77細胞の共培養からの条件培地におけるIFN γ 測定の結果を例証する。

【図54】ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において試験された、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とNCI-H82細胞の共培養からの条件培地におけるIL-2測定の結果を例証する。

10

【図55】ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において試験された、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とSHP77細胞の共培養からの条件培地におけるIL-2測定の結果を例証する。

【図56】ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において試験された、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とNCI-H82細胞の共培養からの条件培地におけるTNF α 測定の結果を例証する。

20

【図57】ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において試験された、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の滴定による、培養されたT細胞とSHP77細胞の共培養からの条件培地におけるTNF α 測定の結果を例証する。

【図58】抗DLL3：抗ALB：抗CD3（TAC）構成、または、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成において本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質が、20 μ g/kg、100 μ g/kg、または500 μ g/kgの投与量でヒトT細胞とNCI-H82小細胞肺癌細胞の混合物を注入されたマウス中の腫瘍成長を阻害することができたことを描いている。

30

【図59】抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成において本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質が、10 μ g/kgと100 μ g/kgの投与量でヒトT細胞を注入されたマウス中のNCI-H82異種移植片腫瘍成長を排除することができたことを描いている。

【図60】抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成において本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質が、10 μ g/kgと100 μ g/kgの投与量でヒトT細胞とSHP77小細胞肺癌細胞の混合物を注入されたマウス中の腫瘍成長を阻害することができたことを描いている。

【図61】抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成（ID No. 1および2）、または、抗DLL3：抗ALB：抗CD3（TAC）構成（ID No. 3および4）において本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の薬物動態プロファイルを描いている。0.3mg/kgでの、カニクイザルへの注射後の様々な時点のDLL3標的化三重特異性タンパク質の血清レベルがプロットで示されている。

40

【図62】1mg/kgまたは10mg/kgでの、カニクイザルへの注射後の様々な時点の、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成における、本開示のDLL3結合ドメイン、52D04を含有している例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の薬物動態プロファイルを描いている。

【図63】1mg/kgおよび10mg/kgの本開示の例示的なDLL3結合TriT

50

A C 分子またはビヒクル対照の最初の投薬後の一時的なサイトカイン増加を描いている。上のパネルは I F N γ の一時的な増加を示し、2 番目のパネルは I L - 6 の一時的な増加を示し、および第 3 のパネルは I L - 1 0 の一時的な増加を示す。

【図 6 4】解凍したばかりのタンパク質を使用した、または、8 . 4 % のカニクイザル血清の存在下において測定された、1 0 m g / k g の D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を投薬の 1 6 8 時間後に採取されたカニクイザルの血清サンプル中に存在するタンパク質を使用した、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成における、本開示の D L L 3 結合ドメイン、5 2 D 0 4 を含有している例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を用いる、D M S 5 3 細胞に対する T D C C アッセイの結果を例証する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、デルタ様リガンド 3 (D L L 3) に特異的に結合するタンパク質、上記タンパク質を含有する多特異性 (例えば、三重特異性) のタンパク質、その医薬組成物、同様に、上記のタンパク質を作るための核酸、組換え発現ベクター、および宿主細胞が本明細書に記載される。さらに、疾患、疾病、および障害の予防と処置における、開示された D L L 3 結合タンパク質、または上記を含む D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の少なくとも 1 つを使用する方法も提供される。D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、C D 3 と同様に D L L 3 に特異的に結合することができ、および、ヒトアルブミン (A L B) に特異的に結合することができるドメインなどの半減期延長ドメインを有する。図 1 は三重特異性 D L L 3 結合タンパク質の 1 つの非限定的な例を描く。いくつかの実施形態では、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、三重特異性抗体などの抗体を含む。

【 0 0 5 9 】

特定の定義

「抗体」とは典型的には、共有的なジスルフィド結合と非共有的な相互作用によって一緒に保持される、2 つの重 (H) および 2 つの軽 (L) ポリペプチド鎖を含む Y 字型の四量体タンパク質を指す。ヒト軽鎖は可変ドメイン (V L) と定常ドメイン (C L) を含み、定常ドメインは、アミノ酸配列と遺伝子座位に基づいてカッパまたはラムダとして容易に分類され得る。各重鎖は 1 つの可変ドメイン (V H) と定常領域を含み、これは、I g G、I g A、および I g D の場合には、C H 1、C H 2、および C H 3 と呼ばれる 3 つのドメインを含む (I g M と I g E は第 4 のドメイン、C H 4 を有する)。I g G、I g A、および I g D の分類において、C H 1 と C H 2 のドメインは、可変長のプロリンおよびシステイン豊富なセグメントである (通常 I g G 中に約 1 0 ~ 約 6 0 のアミノ酸) 柔軟なヒンジ領域によって離されている。軽鎖と重鎖の両方の可変ドメインは、約 1 2 以上のアミノ酸の「 J 」領域によって定常ドメインに結合され、重鎖はさらに約 1 0 のさらなるアミノ酸の「 D 」領域を有する。抗体の各クラスは、対になったシステイン残基によって形成された鎖間および鎖内のジスルフィド結合を含む。免疫グロブリン分子には 2 つのタイプの天然のジスルフィド架橋または結合 : 鎖間および鎖内のジスルフィド結合がある。鎖間のジスルフィド結合の位置と数は、免疫グロブリンのクラスと種によって変わる。鎖間のジスルフィド結合は、免疫グロブリンの表面に位置し、溶媒に利用可能であり、通常比較的容易に還元される。ヒト I g G 1 アイソタイプでは、4 つの鎖間のジスルフィド結合があり、各重鎖から軽鎖まで 1 つ、および、重鎖間に 2 つある。鎖間のジスルフィド結合は鎖の会合には必要ではない。周知のように、重鎖のシステイン豊富な I g G 1 ヒンジ領域は一般に、3 つの部分 : 上部ヒンジ、コアヒンジ、および下部ヒンジからなるように保持されている。当業者は、I g G 1 ヒンジ領域が、鎖間のジスルフィド結合 (2 つの重 / 重、2 つの重 / 軽) を含む重鎖内にシステインを含有しており、これが F a b の移動を促進する構造的な柔軟性をもたらすことを理解するであろう。I g G 1 の軽鎖と重鎖との間の鎖間ジスルフィド結合は、カッパまたはラムダの軽鎖の C 2 1 4 と、重鎖の上部ヒンジ領域内の C 2 2 0 との間で形成される。重鎖間の鎖間ジスルフィド結合は、位置 C 2 2 6 と C 2 2 9 にある (すべて、下の K a b a t , e t a l . に従って E U の指標に基づき

10

20

30

40

50

番号を付された)。

【0060】

本明細書で使用されるように、「抗体」との用語は、その突然変異タンパク質および変異体を含む、ポリクローナル抗体、マルチクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化および霊長類化 (primate) 抗体、CDR移植抗体、ヒト抗体、組換え生成された抗体、イントラボディ、多特異性抗体、二重特異性抗体、一価抗体、多価抗体、抗イディオタイプ抗体、合成抗体、免疫特異性抗体フラグメント、例えば、F_d、F_{ab}、F (a b')₂、F (a b') 断片、単鎖断片 (例えば、S c F v と S c F v F c)、ジスルフィド結合 F v s (s d F v)、V H と C H 1 のドメインからなる F d 断片、線形抗体、s d A b などの単ドメイン抗体 (V H、V L、あるいは V H H ドメイン) と、ならびに、F c 融合と他の修飾を含むその誘導体、および、それが D L L 3 タンパク質との優先的な会合または結合のための結合部位を有するドメインを含む限り、任意の他の免疫反応性の分子を含む。さらに、文脈上の制約によって他の方法で指定されない限り、この用語はさらに、すべてのクラスの抗体 (つまり、I g A、I g D、I g E、I g G、および I g M) とすべてのサブクラス (つまり、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、および I g A 2) を含む。様々なクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは典型的には、対応する小文字のギリシャ文字 α、δ、ε、γ、および μ によってそれぞれ表示される。任意の脊椎動物種の抗体の軽鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ (κ) およびラムダ (λ) と呼ばれる、2つの明らかに異なるタイプの1つに割り当てられ得る。

【0061】

いくつかの実施形態において、本開示の D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の D L L 3 結合ドメインは、V H あるいは V H H ドメインなどの重鎖のみの抗体を含む。場合によっては、D L L 3 結合タンパク質は、操作されたヒト V H ドメインである重鎖のみの抗体を含む。いくつかの例において、操作されたヒト V H ドメインは、ファージディスプレイライブラリーのパニングに生成される。いくつかの実施形態において、本開示の D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の D L L 3 結合ドメインは、V H H を含む。「V H H」との用語は、本明細書で使用されるように、軽鎖を欠いた単鎖抗体結合ドメインを指す。場合によっては、V H H は、軽鎖を生来欠いているラクダ科あるいは軟骨魚類で見られるタイプの抗体に由来し、あるいは、それに応じて構築することができる合成の非免疫 V H H に派生する。各重鎖は、V、D、および J のエクソンによってコードされた可変領域を含む。V H H は、場合によっては、天然の V H H、例えば、ラクダ科由来の V H H、あるいは、重鎖可変ドメインを含む組換え型タンパク質である。いくつかの実施形態において、V H H は、ラクダ、ラマ、ビクーニャ、グアナコ、および軟骨魚類 (限定されないが、サメなど) からなる群から選択された種に由来する。別の実施形態では、V H H は、アルパカ (限定されないが、ワカヤ (Huacaya Alpaca) とスーリ (Surialpaca) など) に由来する。

【0062】

本明細書で使用されるように、「可変領域」または「可変ドメイン」とは、可変ドメインの特定の部分が抗体中の配列で大きく異なり、その特定の抗原に対する各々の特定の抗体の結合と特異性で使用されるという事実を指す。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメイン全体に均一に分布していない。それは、軽鎖 (V L) と重鎖 (V H) の両方の可変ドメイン中の相補性決定領域 (CDR) または超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク (FR) と呼ばれる。生来の重鎖および軽鎖の可変ドメインは各々、大部分が β-シート構成を採用し、3つの CDR によって結合され、ループ接合を形成し、場合によっては、βシート構造の一部を形成する、4つの FR 領域を含む。各鎖の CDR は FR 領域によって極めて近接して一緒に保持され、他の鎖からの CDR とともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, Natio

nal Institute of Health, Bethesda, Md. (1991) を参照)。定常ドメインは抗体を抗原に結合することに直接関与しないが、抗体依存性の細胞毒性における抗体の関与などの様々なエフェクター機能を示す。場合によっては、遺伝子操作によって得られる（可変の単鎖断片に対する）ScFv断片は、ペプチドリンカーによって離された抗体のVHとVLの領域と、単一のポリペプチド鎖において会合する。

【0063】

本開示のいくつかの実施形態では、DLL3 標的化三重特異性タンパク質のDLL3 結合ドメインなどのDLL3 結合ドメイン、VHまたはVHHのドメインなどの重鎖のみの抗体などの単ドメイン抗体を含み、および、3つのCDRを含む。そのような重鎖のみの抗体は、いくつかの実施形態では、最適な結合親和性のために、VL（可変の軽鎖）領域との二量体化に依存しない単量体としてDLL3を結合する。本開示のいくつかの実施形態において、DLL3 標的化三重特異性タンパク質のCD3 結合ドメインは、scFvを含む。本開示のいくつかの実施形態において、DLL3 標的化三重特異性タンパク質のアルブミン結合ドメインは、VHドメインまたはVHHドメインを含む単ドメイン抗体などの重鎖のみの抗体を含む。

【0064】

各ドメイン、フレームワーク領域、およびCDRに対するアミノ酸の割り当ては、いくつかの実施形態では、特段の定めのない限り、Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication No. 91-3242; Chothia et al., 1987, PMID: 3681981; Chothia et al., 1989, PMID: 2687698; MacCallum et al., 1996, PMID: 8876650; あるいは、Dubel, Ed. (2007) Handbook of Therapeutic Antibodies, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH and Co or AbM (Oxford Molecular/MSI Pharmacopia) によって提供される番号付与方法の1つに従う。本開示のCDRはKabatの番号付与の慣習に必ず対応するという意図するものではない。本開示のいくつかの実施形態では、DLL3 結合タンパク質は、VHまたはVHHのドメインなどの重鎖のみの抗体などの単ドメイン抗体を含み、および、3つのCDRを含む。そのような重鎖のみの抗体は、いくつかの実施形態では、最適な結合親和性のために、VL（可変の軽鎖）領域との二量体化に依存しない単量体としてDLL3を結合する。

【0065】

「Kabatでのような可変ドメイン残基の番号付与」または「Kabatでのようなアミノ酸位置の番号付与」、およびその変更形態は、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) における抗体の編集物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインのために使用される番号付与システムを参照する。この番号付与システムを使用して、実際の線形アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの省略、またはそれらへの挿入に対応する、より少数のまたは付加的なアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に単一のアミノ酸挿入物（Kabatに係る残基52a）を、重鎖FR残基82の後に挿入された残基（例えば、Kabatに従って残基82a、82b、および82cなど）を含んでもよい。残基のKabat式番号付与は、「標準の」Kabat式番号付与を行った配列との、抗体の配列の相同領域におけるアライメントによって、所定の抗体について決定され得る。

【0066】

「フレームワーク」または「FR」残基（または領域）との用語は、本明細書で定義されるようなCDRまたは超可変領域の残基以外の可変ドメイン残基を指す。「ヒト・コンセンサス・フレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVLまたはVHフレームワーク配列の選択の際に最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。

【0067】

本明細書で使用されるように、配列に対する「パーセント (%) アミノ酸配列同一性」この用語は、最大のパーセント配列同一性を達成するために配列をアラインメントして、必要に応じてギャップを導入した後に、かつ、いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに、特定の配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合として定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当該技術分野内の様々な方法で、例えば、EMBOSS MATCHER、EMBOSS WATER、EMBOSS STRETCHER、EMBOSS NEEDLE、EMBOSS LALIGN、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを用いて達成可能である。当業者は、比較されている配列の完全長での最大のアラインメントを達成するために必要とされるあらゆるアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。

【0068】

本明細書で使用されるように、「消失半減期」は、GoodmanとGilmanのThe Pharmaceutical Basis of Therapeutics 21-25 (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980)に記載されるように、その通常の意味で使用される。簡潔に言えば、この用語は、薬物消失の時間経過の定量的尺度を包含することを意味している。薬物濃度が通常、消失プロセスの飽和に必要な濃度に達しないため、ほとんどの薬剤の消失は指数関数的なものである（すなわち、一次速度論に従う）。急激なプロセスの速度は、時間の単位当たりの分数変化率を表すその速度定数kによって、または、プロセスの50%の完了に必要な時間であるその半減期 $t_{1/2}$ によって表され得る。これらの2つの定数の単位は、それぞれ時間-1および時間である。一次反応速度定数および反応の半減期は単純に関連づけられ($k \times t_{1/2} = 0.693$)、適宜交換され得る。一次消失速度論は、薬物の一定の割合が時間単位ごとに失われることを規定するため、薬物濃度対時間の対数のプロットは、初期分布段階後（すなわち、薬物吸収と分布が完了した後）の全ての時間で直線状である。薬物消失の半減期は、そのようなグラフから正確に判定され得る。

【0069】

本明細書で使用されるように、「結合親和性」とこの用語は、結合標的に対する本開示に記載されたタンパク質の親和性を指し、「Kd」値を数的に使用して表現される。2つ以上のタンパク質が、その結合標的に対して同等の結合親和性を有すると示されている場合、その結合標的に対するそれぞれのタンパク質の結合に関するKd値は、互いの±2倍以内である。2つ以上のタンパク質が単一の結合標的に対して同等の結合親和性を有すると示されている場合、上記の単一結合標的に対するそれぞれのタンパク質の結合に関するKd値は、互いの±2倍以内である。タンパク質が同等の結合親和性で2つ以上の標的に結合すると示されている場合、2つ以上の標的に対する上記タンパク質の結合に関するKd値は、互いの±2倍以内である。一般に、高いKd値は弱い結合に相当する。いくつかの実施形態では、「Kd」は、BIAcore (商標) - 2000あるいはBIAcore (商標) - 3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.)を使用して放射標識された抗原結合アッセイ (RIA) または表面プラズモン共鳴アッセイによって測定される。ある実施形態では、「on-rate」あるいは「会合速度 (rate of associationまたはassociation rate)」あるいは「kon」、および「オフ率」あるいは「解離速度 (rate of dissociationまたはdissociation rate)」、または「koff」も

BIAcore (商標) - 2000あるいはBIAcore (商標) - 3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N. J.) を使用して、表面プラズモン共鳴技術で決定される。さらなる実施形態では、「Kd」、「kon」、および「koff」は、OCTET (登録商標) システムズ (Pall Life Sciences) を使用して測定される。OCTET (登録商標) Systemsを使用して、結合親和性を測定する例示的な方法では、リガンド、例えば、ビオチン化されたヒトまたはカニクイザルのDLL3は、OCTET (登録商標) ストレプトアビジンキャピラリーセンサー先端表面に固定され、その後、約20-50 μg/mLのヒトまたはカニクイザルのDLL3タンパク質を使用して、ストレプトアビジンの先端が、メーカーの説明書に従って活性化される。PBS/カゼインの溶液も遮断薬として導入される。会合反応速度測定に関して、DLL3結合タンパク質変異体は、約10 ng/mL〜約100 μg/mL、約50 ng/mL〜約5 μg/mL、または約2 ng/mL〜約20 μg/mLの範囲の濃度で導入される。いくつかの実施形態において、DLL3結合単ドメインタンパク質は、約2 ng/mL〜約20 μg/mLの範囲の濃度で使用される。完全解離は、陰性対照である、結合タンパク質を含まないアッセイ緩衝液の場合に観察される。その後、結合反応の速度論的パラメータは、適切なツール、例えば、ForteBioソフトウェアを使用して決定される。

【0070】

1つの実施形態は、DLL3結合タンパク質(本明細書では、本開示のDLL3三重特異性抗体のDLL3結合ドメインなどの、DLL3結合ドメインとも呼ばれる)を提供し、これは、SEQ ID No. 443-884および1887からなる群から選択された配列を含むCDR1配列と、SEQ ID No. 885-1326および1888からなる群から選択された配列を含むCDR2配列と、SEQ ID No. 1327-1768および1889からなる群から選択された配列を含むCDR3配列とを含む単ドメイン抗体を含んでいる。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3結合タンパク質はかなり小さく、実施形態によっては、25 kDa以下、20 kDa以下、15 kDa以下、または10 kDa以下であることが企図される。特定の例において、EGFR結合は、ペプチドまたは小分子実体である場合に、5 kDa以下である。

【0071】

1つの態様では、DLL3標的化三重特異性タンパク質(本明細書ではDLL3結合三重特異性タンパク質、DLL3三重特異性タンパク質、またはDLL3 TrITAC(商標)とも呼ばれる)は、(a) ヒトCD3に特異的に結合する第1のドメイン(A)と、(b) 半減期延長ドメインである第2のドメイン(B)と、(c) DLL3に特異的に結合する第3のドメイン(C)を含む。DLL3標的化三重特異性タンパク質中の3つのドメインは任意の順序で配置される。したがって、DLL3標的化三重特異性タンパク質のドメイン順序は以下のとおりであることが企図される：

H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH、
H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH、
H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH、
H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH、
H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH、または
H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH。

【0072】

いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、H₂N-(A)-(B)-(C)-COOHのドメイン順序を有する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、H₂N-(A)-(C)-(B)-COOHのドメイン順序を有する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、H₂N-(B)-(A)-(C)-COOHのドメイン順序を有する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、H₂N-(B)-(C)-(A)-COOHのドメイン順序を有する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパ

ク質は、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態では、DLL3 標的化三重特異性タンパク質は、 $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ のドメイン順序を有する。

【0073】

いくつかの実施形態において、DLL3 標的化三重特異性タンパク質は、ドメイン順序が $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ 、または、 $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ となるように、中央のドメインとしてHSA（本明細書ではALBとも呼ばれる）結合ドメインを有する。HSA結合ドメインが中央のドメインであるそのような実施形態において、CD3とDLL3の結合ドメインは、それぞれの標的に結合するためのさらなる柔軟性を与えられることが企図される。

【0074】

いくつかの実施形態では、三重特異性結合タンパク質は、DLL3に特異的に結合する第3のドメインを含み、ここで、第3のドメインは、場合によってはDLL3結合単ドメイン抗体であり、これは、参照のDLL3結合親分子の親和性と同等またはそれ以上の親和性でDLL3に結合する。第3のドメインは、いくつかの実施形態では、親和性成熟DLL3結合分子（例えば、親和性成熟DLL3結合単ドメイン抗体）を含み、および、DLL3結合親分子に対して1つ以上のアミノ酸突然変異（例えば、安定化突然変異、不安定化突然変異）を含んでいるDLL3結合親分子に由来する。いくつかの実施形態では、親和性成熟DLL3結合分子は、参照のDLL3結合親分子と比較して、選択された不安定化剤に対して優れた安定性を持っている。いくつかの実施形態では、親和性成熟DLL3結合分子は、ヒトDLL3タンパク質などのDLL3タンパク質に対してファージディスプレイライブラリーで発現された1つ以上のDLL3結合親分子に由来する1つ以上の事前候補DLL3結合分子のパニングを含むプロセスで同定される。事前候補DLL3結合分子は、いくつかの実施形態では、親分子に対する、可変領域、CDR、またはフレームワーク残基におけるアミノ酸置換を含む。

【0075】

本明細書で使用されるように、「ファージディスプレイ」とは、ファージ、繊維状ファージ、粒子の表面にあるコートタンパク質の少なくとも一部に対する融合タンパク質として、変異型ポリペプチドが表示される技術である。ファージディスプレイの有用性は、ランダム化されたタンパク質変異体の大規模なライブラリーが、標的分子に高い親和性で結合する配列について迅速かつ効率的に選択可能であるという事実にある。ペプチドやタンパク質のライブラリーをファージに表示することは、数百万ものポリペプチドから特定の結合特性を有するものをスクリーニングするために使用されている。多価ファージディスプレイ方法は、繊維状ファージの遺伝子IIIまたは遺伝子VIIのいずれかに融合することにより、小さなランダムペプチドおよび小さなタンパク質を表示するために使用されている。Wells and Lowman, Curr. Opin. Struct. Biol, 3:355-362 (1992) およびその中で引用された文献。一価ファージディスプレイでは、タンパク質またはペプチドライブラリーを遺伝子IIIまたはその一部に融合させ、野生型の遺伝子IIIタンパク質の存在下で低レベルで発現させることにより、ファージ粒子が融合タンパク質の1つのコピーを表示するか、またはいかなる融合タンパク質も表示しない。多価ファージに比べてアビディティ効果が小さく、選択は内因性のリガンドとの親和性に基づいており、ファージミドベクターが使用され、これによりDNA操作が容易になる。Lowman and Wells, Methods: A companion to Methods in Enzymology, 3:205-0216 (1991)

【0076】

いくつかの実施形態では、パニングは、事前候補のDLL3結合分子から、オンレートが増加または減少したDLL3結合分子を特定するために、変動する結合時間と濃度を使用することを含む。いくつかの実施形態では、パニングは、事前候補のDLL3結合分子から、オンレートが増加または減少したDLL3結合分子を特定するために、変動する洗

10

20

30

40

50

浄時間を使用することを含む。いくつかの実施形態では、パニングは、変動する結合時間と変動する洗浄時間を使用することを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の安定化変異は、例えば、そのような突然変異体から第2期のコンビナトリアルライブラリーを製作するためにシャッフルすること、パニングの第2ラウンド、その後、結合選択を実施することによって、親和性成熟D L L 3結合分子の安定性を高めるために、組み合わせられる。
【0077】

いくつかの実施形態では、親和性成熟D L L 3結合分子は、D L L 3結合親分子と同等以上のD L L 3タンパク質（ヒトD L L 3タンパク質など）への親和性を有するが、それは、D L L 3結合親分子が特異的であるか、または特異的であるように設計されたD L L 3エピトープ以外の、リガンド、タンパク質、抗原などの選択された物質との交差反応性を低減させたか、実施形態によっては、交差反応性を増大させた。後者に関して、いくつかの実施形態では、親和性成熟D L L 3結合分子を、ヒトD L L 3および動物モデルの対応する標的であるマウスD L L 3またはカニクイザルD L L 3の両方と反応させると、動物モデルでの試験はより成功する。いくつかの実施形態では、親のD L L 3結合分子は、約10 nM以下の親和性でヒトD L L 3に結合し、約15 nM以下の親和性でカニクイザルD L L 3に結合する。いくつかの実施形態では、1ラウンドのパニング後に同定された親和性成熟D L L 3結合分子は、約5 nM以下の親和性でヒトD L L 3に結合し、約7.5 nM以下の親和性でカニクイザルD L L 3に結合する。いくつかの実施形態では、2ラウンドのパニング後に同定された親和性成熟D L L 3結合分子は、約2.5 nM以下の親和性でヒトD L L 3に結合し、約3.5 nM以下の親和性でカニクイザルD L L 3に結合する。

【0078】

いくつかの実施形態では、本開示の三特異性結合タンパク質のドメインA、ドメインB、およびドメインCは独立して、疾患細胞上の標的などの標的、または疾患状態をサポートする他の細胞上の標的、例えば、腫瘍の成長を支持する間質細胞上の標的あるいは疾患を媒介とする免疫抑制を支持する免疫細胞上の標的などの標的に特異的に結合する抗原特異的結合ドメインポリペプチドである。いくつかの例では、抗原特異的結合ドメインは、抗体、単鎖抗体を含む重鎖のみの抗体、Fab s、Fv、T細胞受容体結合ドメイン、リガンド結合ドメイン、受容体結合ドメイン、ドメイン抗体、単一ドメイン抗体、ミニボディ、ナノボディ、ペプチボディ、または他のさまざまな抗体模倣体（アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アトリマー、CTLA 4ベースの分子、アドネクチン、アンチカリン、クニッツドメインベースのタンパク質、アビマー、ノッティン、フィノマー、ダーピン、アフィボディ、アフィリン、モノボディ、およびアルマジロリピートタンパク質ベースのタンパク質など）を含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるD L L 3標的化三重特異性タンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886から選択された配列、その亜配列（sub sequence）、およびその変異体を有するD L L 3結合ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗原結合性のタンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886から選択された配列、その亜配列（sub sequence）、およびその変異体に対して少なくとも70%-95%またはそれ以上の相同性を有するD L L 3結合ポリペプチド（つまり、第3のドメイン（C））を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗原結合性のタンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列、その亜配列（sub sequence）、およびその変異体に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上の相同性を有するD L L 3結合ポリペプチド（つまり、第3のドメイン（C））を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗原結合性のタンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886から選択された配列、その亜配列（sub sequence）、およびその変異体に対して少なくとも70%-95%またはそれ以上の同一性を有するD L L 3結合ポリペプチド（つまり、第3のドメ

イン（C））を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗原結合性のタンパク質は、SEQ ID No. 1-442および1886からなる群から選択された配列、その亜配列（subsequence）、およびその変異体に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上の同一性を有するDLL3結合ポリペプチド（つまり、第3のドメイン（C））を含む。

【0080】

本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、細胞傷害性T細胞を補充することによりDLL3を発現する細胞を特異的に標的とすることができるように設計される。いくつかの実施形態では、これは、単独の抗原を対象とする完全長の抗体を使用し、細胞傷害性T細胞を直接補充することができないADCC（抗体依存性細胞傷害）と比較して、有効性を改善する。対照的に、これらの細胞上で特異的に発現されたCD3分子を結合することにより、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、非常に特異的なやり方で細胞傷害性T細胞を、DLL3を発現する細胞と架橋することができ、それによって、T細胞の細胞毒性の潜在能力を標的細胞へ向けることができる。本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、TCRの一部を形成する、表面発現されたCD3タンパク質に結合することによって細胞傷害性T細胞に結合する。特定の細胞の表面上で発現されたCD3とDLL3への複数のDLL3三重特異性抗原結合タンパク質の同時結合は、T細胞活性化を引き起こし、特定のDLL3発現細胞のその後の溶解を媒介する。したがって、DLL3標的化三重特異性タンパク質は、強力で、特異的で、かつ効率的な標的細胞死滅を表示するように企図される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、病原性細胞（例えば、DLL3を発現する腫瘍細胞）を除去するために細胞傷害性T細胞による標的細胞の死滅を刺激する。そのような実施形態のいくつかでは、細胞は選択的に除去され、それによって、毒性の副作用の可能性が減少する。

【0081】

本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質はさらに、従来のモノクローナル抗体と他のより小さな二重特異性の分子を上回る利点を与える。一般に、組換えタンパク質医薬品の有効性は、タンパク質自体の内因性の薬物動態学に極度に依存する。ここでの1つの利点は、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質が、血清アルブミンタンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンタンパク質、HSA）に特異的に結合するドメインなどの半減期延長ドメインを有することにより、延長された薬物動態学的な消失半減期を有していたということである。この点について、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、実施形態によっては、約2、3、約5、約7、約10、または約14日の延長された血清消失半減期を有する。このことは、消失半減期が比較的非常に短いBiTEまたはDARTの分子などの他の結合タンパク質にとは対照的である。例えば、BiTEのCD19×CD3二重特異性scFv-scFv融合分子は、消失半減期が短い持続点滴（静脈内）による薬物送達を必要とする。DLL3標的化三重特異性タンパク質のより長い内因性の半減期はこの問題を解決し、それによって、低用量の医薬製剤、定期的な投与の減少、および／または新規な医薬組成物などの治療可能性を増加させる。

【0082】

本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質はさらに、組織への浸透と組織への分布を強化するための最適なサイズを有する。サイズが大きければ、標的組織中のタンパク質の浸透あるいは分布が制限されるか、妨げられる。本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、組織への浸透と分布を増強する小さなサイズを有することによりこれを回避する。これに応じて、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、いくつかの実施形態では、約50kDa～約80kDa、約50kDa～約75kDa、約50kDa～約70kDa、または、約50kDa～約65kDaのサイズを有する。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク

質のサイズは約60kDaよりも小さい。したがって、DLL3標的化三重特異性タンパク質のサイズは、約150kDaであるIgG抗体よりも、および、約55kDaであるが半減期を延長されておらず、ゆえに腎臓ですぐに除去されるBiTEとDART二重特異性抗体分子よりも、有利である。

【0083】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、増強された組織への浸透と分布に最適なサイズを有する。これらの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質はできるだけ小さくなるように構築され、その一方で、その標的に対する特異性を保持する。これに応じて、これらの実施形態では、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、約20kDa～約40kDa、または約25kDa～約35kDa、～約40kDa、～約45kDa、～約50kDa、～約55kDa、～約60kDa、～約65kDaのサイズを有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、約50kDa、49kDa、48kDa、47kDa、46kDa、45kDa、44kDa、43kDa、42kDa、41kDa、40kDa、約39kDa、約38kDa、約37kDa、約36kDa、約35kDa、約34kDa、約33kDa、約32kDa、約31kDa、約30kDa、約29kDa、約28kDa、約27kDa、約26kDa、約25kDa、約24kDa、約23kDa、約22kDa、約21kDa、または約20kDaのサイズを有する。小さなサイズに対する典型的な手法は、ドメインの各々について単一ドメイン抗体(sdAb)フラグメントを使用することによる。例えば、特定のDLL3三重特異性抗原結合タンパク質は、DLL3のための抗CD3 sdAb、抗ALB sdAb、およびsdAbを有する。これは、典型的なDLL3三重特異性抗原結合タンパク質のサイズを60kDa未満に減少させる。したがって、いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質のドメインはすべて単一ドメイン抗体(sdAb)フラグメントである。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質はかなり小さく、実施形態によっては、25kDa以下、20kDa以下、15kDa以下、または10kDa以下であることが企図される。特定の例において、DLL3結合タンパク質は、ペプチドまたは小分子の実体である場合に5kDa以下である。

【0084】

他の実施形態では、本明細書に記載されたDLL3標的化三重特異性タンパク質は、ALB、DLL3、CD3、またはすべてのための小分子実体(SME)バインダーを含む。SMEバインダーは、平均して約500～2000Daのサイズの小分子であり、ソルターゼライゲーションまたは抱合などの既知の方法によって、DLL3標的化三重特異性タンパク質に結合される。これらの例では、DLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質のドメインの1つは、ソルターゼ認識配列、LPETG(SEQ ID NO:1896)である。ソルターゼ認識配列を有するDLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質にSMEバインダーを結合させるために、タンパク質はソルターゼとSMEバインダーで培養され、それによってソルターゼはSMEバインダーを認識配列に結合させる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質のDLL3に結合するドメインは、DLL3に結合するためのノッチンペプチドを含む。ノッチンはシステインノット足場を備えたジスルフィド安定したペプチドであり、約3.5kDaの平均サイズを有する。ノッチンは、DLL3などの特定の腫瘍分子への結合について企図されてきた。さらなる実施形態において、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質のDLL3に結合する第3のドメインは、天然DLL3リガンドを含む。

【0085】

本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質の別の特徴は、それらがドメインの柔軟な結合を有する単一のポリペプチド設計であるということである。これにより、DLL3標的化三重特異性タンパク質の容易な産生と製造が可能になる。なぜなら、こうしたタンパク質はベクターに容易に組み入れられる単一のcDNA分子によってコード可能であるためである。さらに、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タン

パク質が単量体の単一のポリペプチド鎖であるため、鎖の対形成の問題がなく、二量化のための要件もない。本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、F c y 免疫グロブリンドメインを有する二重特異性のタンパク質などの他の報告されている分子とは異なり、凝集する傾向が低下している。

【0086】

本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質では、ドメインは、実施形態によっては、内部リンカーL 1とL 2によって連結され、ここで、L 1は、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の第1と第2のドメインに連結し、L 2はD L L 3 標的化三重特異性タンパク質の第2と第3のドメインに連結する。リンカーL 1とL 2は最適化された長さおよび／またはアミノ酸組成物を有する。いくつかの実施形態において、リンカーL 1とL 2は同じ長さでアミノ酸組成物を有する。他の実施形態では、L 1とL 2は異なる。特定の実施形態では、内部リンカーL 1および／またはL 2は「短い」、つまり、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、あるいは12のアミノ酸残基からなる。したがって、ある例では、内部リンカーは約12以下のアミノ酸残基からなる。0のアミノ酸残基の場合、内部リンカーはペプチド結合である。特定の実施形態では、内部リンカーL 1および／またはL 2は「長い」、つまり、15、20、あるいは25のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態において、これらの内部リンカーは約3から約15まで、例えば、8、9、あるいは10の連続したアミノ酸残基からなる。内部リンカーL 1とL 2のアミノ酸組成物に関して、ペプチドは、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質に対して柔軟性を与える特性によって選択され、結合ドメインに干渉せず、同様にプロテアーゼからの切断に抵抗しない。例えば、グリシンとセリンの残基は一般にプロテアーゼ抵抗性を与える。D L L 3 標的化三重特異性タンパク質においてドメインに連結するのに適切な内部リンカーL 1の例としては、限定されないが、(G S)_n (SEQ ID No. 1809)、(G G S)_n (SEQ ID No. 1810)、(G G G S)_n (SEQ ID No. 1811)、(G G S G)_n (SEQ ID No. 1812)、(G G S G G)_n (SEQ ID No. 1813)、(G G G G S)_n (SEQ ID No. 1814)、(G G G G G)_n (SEQ ID No. 1815)、または(G G G)_n (SEQ ID No. 1816)が挙げられ、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。1つの実施形態では、内部リンカーL 1および／またはL 2は、(G G G G S)₄ (SEQ ID No. 1817)または(G G G G S)₃ (SEQ ID No. 1818)である。別の実施形態では、内部リンカーL 1および／またはL 2は、G G G G S G G G S (SEQ ID No. 1808)である。

【0087】

いくつかのケースでは、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質内のドメインは、哺乳動物または細菌のトランスグルタミナーゼ酵素の使用を含む酵素部位特異的抱合方法を使用して抱合される。微生物由来のトランスグルタミナーゼ(m T G)は、現代の研究やバイオテクノロジーにおいて汎用性の高いツールである。比較的純粋な酵素が大量に入手できること、使いやすいこと、カルシウムやグアノシン-5'-三リン酸(G T P)による調節がないことなどから、m T Gは食品産業やバイオテクノロジーの分野で使用される主要な架橋酵素となっている。現在、m T Gは、タンパク質やペプチドを低分子、ポリマー、表面、DNAや他のタンパク質に結合させる多くの用途で使用されている。P a v e l S t r p, V e r a c i t y o f m i c r o b i a l t r a n s g l u t a m i n a s e, B i o c o n j u g a t e C h e m. 25, 5, 855-862)を参照のこと。

【0088】

いくつかの例では、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質が提供され、ここで、ドメインの1つは、定常領域にアクセプターグルタミンを含み、これは、リジンベースのリンカー(例えば、アルキルアミン、オキソアミンを含む、T G a s eの基質である任意の一級アミン鎖)を介して別のドメインに結合可能であり、ここで、結合は、抗原結合部位の外側(例えば、可変領域の外側、定常領域内)の標的化部分に存在する1つ以上のアクセプ

ターグルタミン残基上でのみ起こる。したがって、可変領域内のグルタミン、つまり、（少なくとも部分的に表面が露出したグルタミン上では、抱合は起こらない。三重特異性タンパク質は、いくつかの例では、T G a s e の存在下でドメインの1つをリジンベースのリンカーと反応させることによって形成される。

【0089】

いくつかの実施形態では、D L L 3 標的化三重結合タンパク質内の1つ以上のドメインが直接連結される場合、ハイブリッドベクターが作られ、直接連結されたドメインをコードするDNAそれ自体が互いに直接ライゲートされる。いくつかの実施形態では、リンカーが使用される場合、ハイブリッドベクターが作られ、このとき、3つのドメインのうちの第1のドメインをコードするDNAが、第1のリンカー部分の一端をコードするDNAにライゲートされ、3つのドメインのうち第2のドメインをコードするDNAが、第1のリンカー部分の他端にライゲートされ；さらに、3つのドメインのうち第2のドメインをコードするDNAが第2のリンカー部分の一端に連結され、3つのドメインのうち第3のドメインをコードするDNAが第2のリンカー部位の他端に連結され、ここで、第1のドメイン、第2のドメイン、および第3のドメインは異なり、第1のドメイン、第2のドメイン、および第3のドメインは、ドメインA、ドメインB、およびドメインCから独立して選択される。そのようなライゲーションは、例えば、連続して、または3回方法のライゲーションとして、実施される。

【0090】

CD3 結合ドメイン

T細胞の応答の特異性は、TCRによって抗原（主要組織適合複合体、MHCの文脈で表示される）の認識によって媒介される。TCRの一部として、CD3は、細胞表面に存在する、CD3 γ （ガンマ）鎖、CD3 δ （デルタ）鎖、および2つのCD3 ϵ （イプシロン）鎖を含むタンパク質複合体である。完全なTCRを含むために、CD3は、CD3 ζ （ゼータ）と同様に、TCRの α （アルファ）と β （ベータ）鎖と一緒に結合する。固定された抗CD3抗体によるなどしてT細胞上にCD3をクラスター形成することで、T細胞受容体の結合に似ているがそのクローンに典型的な特異性とは無関係のT細胞活性化を引き起こす。

【0091】

1つの態様において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、CD3に特異的に結合するドメインを含む。1つの態様において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、ヒトCD3に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、CD3 γ に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、CD3 δ に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、CD3 ϵ に特異的に結合するドメインを含む。

【0092】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、TCRに特異的に結合するドメインを含む。特定の例では、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、TCRの α 鎖を特異的に結合するドメインを含む。特定の例では、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、TCRの β 鎖を特異的に結合するドメインを含む。

【0093】

特定の実施形態において、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質のCD3結合ドメインは、ヒトCD3との有力なCD3結合親和性を呈するだけでなく、それぞれのカニクイザルCD3タンパク質との優れた交差反応性も示す。

【0094】

いくつかの実施形態において、D L L 3 三重特異性抗原結合タンパク質のCD3結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒ

10

20

30

40

50

ト抗体、ヒト化抗体からのドメインを含む、CD3に結合するあらゆるドメインであり得る。例によっては、DLL3三重特異性抗原結合タンパク質が最終的に使用される同じ種に由来することがCD3結合ドメインにとっては有益である。例えば、ヒトで使用するためには、抗体または抗体フラグメントの抗原結合ドメインからのヒトまたはヒト化残基を含めることが、DLL3三重特異性抗原結合タンパク質のCD3結合ドメインには有益なことがある。

【0095】

したがって、1つの態様では、抗原結合ドメインは、ヒト化抗体またはヒト抗体または抗体フラグメント、あるいはマウスの抗体または抗体フラグメントを含む。1つの実施形態では、ヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインは、本明細書に記載されるヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインの1つ以上（例えば、3つすべて）の軽鎖相補性決定領域1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LC CDR2）、および軽鎖相補性決定領域3（LC CDR3）、ならびに／あるいは、本明細書に記載されるヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインの1つ以上（例えば、3つすべて）の重鎖相補性決定領域1（HC CDR1）、重鎖相補性決定領域2（HC CDR2）、および重鎖相補性決定領域3（HC CDR3）、1つ以上、3つすべてのLC CDRと1つ以上、3つすべてのHC CDRを含む、ヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインを含む。

10

【0096】

いくつかの実施形態において、ヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインは、CD3に特異的なヒト化またはヒト軽鎖可変領域を含み、CD3に特異的な軽鎖可変領域は、ヒト軽鎖フレームワーク領域にヒトあるいはヒト以外の軽鎖CDRを含む。ある例では、軽鎖フレームワーク領域は λ （ラムダ）軽鎖フレームワークである。他の例では、軽鎖フレームワーク領域は κ （カッパ）軽鎖フレームワークである。

20

【0097】

いくつかの実施形態において、ヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインは、CD3に特異的なヒト化またはヒト重鎖可変領域を含み、CD3に特異的な重鎖可変領域は、ヒト重鎖フレームワーク領域にヒトまたはヒト以外の重鎖CDRを含む。

【0098】

特定の例において、重鎖および／または軽鎖の相補性決定領域は、例えば、ムロモナブ-CD3（OKT3）、オテリキシズマブ（TRX4）、テプリズマブ（MGA031）、ビジリズマブ（Nuvion）、SP34、またはX35-3、VIT3、BMA030（BW264/56）、CLB-T3/3、CRIS7、YTH12.5、F111-409、CLB-T3.4.2、TR-66、WT32、SPv-T3b、11D8、XIII-141、XIII-46、XIII-87、12F6、T3/RW2-8C8、T3/RW2-4B6、OKT3D、M-T301、SMC2、F101.01、UCHT-1、およびWT-31などの既知の抗CD3抗体に由来する。

30

【0099】

1つの実施形態では、抗CD3結合ドメインは、本明細書で提供されるアミノ酸配列の軽鎖と重鎖を含む単鎖可変フラグメント（scFv）である。本明細書で使用されるように、「単鎖可変フラグメント」あるいは「scFv」とは、軽鎖の可変領域を含む抗体フラグメントと、重鎖の可変領域を含む少なくとも1つの抗体フラグメントを指し、軽鎖と重鎖の可変領域は、短い柔軟なポリペプチドリンカーによって連続的に結合され、単一のポリペプチド鎖として発現可能であり、およびscFvはそれが由来する無傷の抗体の特異性を保持する。実施形態では、抗CD3結合ドメインは以下を含む：本明細書で提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも1つ、2つ、あるいは3つの修飾（例えば、置換）を有するが、せいぜい30、20、あるいは10の修飾（例えば、置換）を有するアミノ酸配列、あるいは本明細書で提供されるアミノ酸配列に95-99%の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域；および／または、本明細書で提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも1つ、2つ、あるいは3つの修飾（例えば、置換）を有するが、せいぜい30、20、あるいは10の修飾（例えば、置換）を有するアミノ酸配列、あ

40

50

るいは本明細書で提供されるアミノ酸配列に95-99%の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域。いくつかの例では、抗CD3結合ドメインは、SEQ ID No. 1793-1807から選択された配列、または、SEQ ID No. 1793-1807から選択された配列に少なくとも約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%である配列を含む。いくつかの例において、抗CD3結合ドメインは、3つの重鎖CDR（HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3）と、3つの軽鎖CDRを含む。CD3結合ドメインの重鎖CDR1（HC CDR1）は、SEQ ID No. 1820-1831から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1820-1831から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含み、あるいは少なくとも約80%から約99%である。CD3結合ドメインの重鎖CDR2（HC CDR2）は、SEQ ID No. 1832-1841から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1832-1841から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含む。CD3結合ドメインの重鎖CDR3（HC CDR3）は、SEQ ID No. 1842-1853から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1842-1853から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含む。CD3結合ドメインの軽鎖CDR1（LC CDR1）は、SEQ ID No. 1852-1864から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1852-1864から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含む。CD3結合ドメインの軽鎖CDR2（LC CDR2）は、SEQ ID No. 1865-1877から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1865-1877から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含む。CD3結合ドメインの軽鎖CDR3（LC CDR3）は、SEQ ID No. 1878-1884から選択された配列、あるいは、SEQ ID No. 1878-1884から選択された配列中に1つ以上の修飾または置換を含む配列を含む。1つの実施形態では、ヒト化またはヒト抗CD3結合ドメインはscFvであり、本明細書に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域は、scFvリンカーによって本明細書に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域に結合される。scFvの軽鎖可変領域と重鎖可変領域は、以下の配向のいずれかであり得る：軽鎖可変領域-scFvリンカー-重鎖可変領域、あるいは重鎖可変領域-scFvリンカー-軽鎖可変領域。

【0100】

いくつかの例では、CD3に結合するscFvsは、既知の方法に従って調製される。例えば、scFv分子は、柔軟なポリペプチドリンカーを使用して、VHとVLの領域を一緒に結合することにより、生成可能である。scFv分子は、最適化された長さおよび／またはアミノ酸組成物を備えるscFvリンカー（例えば、Ser-Glyリンカー）を含む。これに応じて、いくつかの実施形態では、scFvリンカーの長さは、CD3結合部位を形成するために、VHまたはVLのドメインが他の可変ドメインと分子間で結合することができるような長さである。ある実施形態において、こうしたscFvリンカーは「短い」、つまり、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、あるいは12のアミノ酸残基からなる。したがって、ある例では、scFvリンカーは約12以下のアミノ酸残基からなる。0のアミノ酸残基の場合、scFvリンカーはペプチド結合である。いくつかの実施形態において、これらのscFvリンカーは約3から約15、例えば、8、9、あるいは10の連続的なアミノ酸残基からなる。scFvリンカーのアミノ酸組成物に関して、柔軟性を与え、可変ドメインに干渉せず、同様に、機能的なCD3結合部位を形成するために2つの可変ドメインを接合する鎖間フォールディングを可能にするペプチドが選択される。例えば、グリシンとセリンの残基を含むscFvリンカーは一般にプロテアーゼ抵抗性を与える。いくつかの実施形態において、scFv中のリンカーはグリシンとセリンの残基を含む。scFvリンカーのアミノ酸配列は、例えば、CD3結合とscFvの産生収率を改善するファージディスプレイ方法によって最適化可能である。scFvにおいて可変の軽鎖ドメインと可変の重鎖ドメインを連結するのに適切なペ

10

20

30

40

50

プチド s c F v リンカーの例としては、限定されないが、(G S)_n (SEQ ID No. 1809)、(G G S)_n (SEQ ID No. 1810)、(G G G S)_n (SEQ ID No. 1811)、(G G S G)_n (SEQ ID No. 1812)、(G G S G G)_n (SEQ ID No. 1813)、(G G G G S)_n (SEQ ID No. 1814)、(G G G G G)_n (SEQ ID No. 1815)、または (G G G)_n (SEQ ID No. 1816) が挙げられ、ここで、n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 である。1つの実施形態では、s c F v リンカーは、(G G G G S)₄ (SEQ ID NO: 1817)、または (G G G G S)₃ (SEQ ID NO: 1818) であり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、SEQ ID No. 1809 ~ 1818 に明記されるリンカーの任意の組み合わせからできている配列を含み、そのようなリンカーの長さは、いくつかの例では、最大で 15 のアミノ酸であり、または、15 のアミノ酸よりも長い。リンカー長さの変動は活性を保持あるいは増強し、活性研究で優れた有効性をもたらすこともある。

【0101】

いくつかの実施形態において、D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、1000 nM 以下、500 nM 以下、200 nM 以下、100 nM 以下、80 nM 以下、50 nM 以下、20 nM 以下、10 nM 以下、5 nM 以下、1 nM 以下、あるいは 0.5 nM 以下の K D の C D 3 発現細胞上の C D 3 に対する親和性を有する。いくつかの実施形態において、D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、1000 nM 以下、500 nM 以下、200 nM 以下、100 nM 以下、80 nM 以下、50 nM 以下、20 nM 以下、10 nM 以下、5 nM 以下、1 nM 以下、あるいは 0.5 nM 以下の K D の、C D 3 ε、γ、あるいは δ に対する親和性を有する。さらなる実施形態では、D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、C D 3 に対する低い親和性（つまり、約 100 nM 以上）を有する。

【0102】

C D 3 に結合するための親和性は、例えば、D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインの、アッセイプレート上でコーティングされた；微生物細胞表面上で表示された；溶液中などの C D 3 に結合する能力によって、判定され得る。C D 3 に対する本開示の D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインの結合活性は、ビーズ、基質、細胞などに対して、リガンド（例えば、C D 3）、または、D L L 3 標的化三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインを固定することにより、分析され得る。薬剤は、適切な緩衝液と所定の温度で一定の期間培養された結合パートナーに加えることができる。未結合材料を取り除くために洗浄した後、結合タンパク質は、例えば、S D S、高 pH 緩衝液などで放出可能であり、例えば、表面プラズモン共鳴（S P R）によって分析可能である。

【0103】

半減期延長ドメイン

本明細書では、抗原結合ドメインの半減期を延長するドメインが企図されている。そのようなドメインは、限定されないが、アルブミン結合ドメイン、F c ドメイン、小分子、および、当該技術分野で知られている他の半減期延長ドメインを含むものと企図される。

【0104】

ヒトアルブミン（A L B）（67 k D a の分子質量）は、血漿中で最も大量のタンパク質であり、約 50 mg / m L（600 μ M）で存在し、ヒトにおいて約 20 日の半減期を有している。A L B は、血漿 pH を維持するように役立ち、膠質の血圧に寄与し、多くの代謝物質と脂肪酸の担体として機能し、および、血漿の主要な薬物輸送タンパク質として役立つ。

【0105】

アルブミンとの非共有結合性会合は、短命のタンパク質の消失半減期を延ばす。例えば、F a b フラグメントに対するアルブミン結合ドメインの組換え融合は、F a b フラグメントだけの投与と比較すると、マウスとウサギそれぞれへの静脈内投与時に、25 倍およ

び58倍のインビボの除去、ならびに26倍および37倍の半減期延長を結果としてもたらした。別の例において、アルブミンとの会合を促進するためにインスリンが脂肪酸でアシル化されると、ウサギまたはブタに皮下注射した時に、遅延性の効果が観察された。総じて、このような研究は、アルブミン結合と遅延性作用との関係を実証する。

【0106】

一態様では、本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質は、半減期延長ドメイン、例えば、ALBに特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質のALB結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体由来のドメインを含む、ALBに結合する任意のドメインであり得る。いくつかの実施形態では、ALB結合ドメインは、HSAに特異的な単鎖可変フラグメント（scFv）、単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン（VH）、軽鎖可変ドメイン（VL）、およびラクダ由来の単一ドメイン抗体の可変ドメイン（VHH）、ペプチド、リガンド、または小分子実体である。ある実施形態では、ALB結合ドメインは単一ドメイン抗体である。他の実施形態では、HSA結合ドメインはペプチドである。さらなる実施形態では、HSA結合ドメインは小分子である。DLL3三重特異性抗原結合タンパク質のHSA結合ドメインはかなり小さく、いくつかの実施形態では、25kD以下、20kDa以下、15kDa以下、または10kDa以下であることが企図される。ある例では、ALB結合は、ペプチドまたは小分子実体である場合、5kDa以下である。

【0107】

DLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質の半減期延長ドメインは、DLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質自体の薬物動力学と薬物動態の変化をもたらす。上記のように、半減期延長ドメインは消失半減期を延長する。半減期延長ドメインは、三重特異性抗原結合タンパク質の組織分布、浸透、および拡散の変化を含む、薬物動態学的特性も変化させる。いくつかの実施形態では、半減期延長ドメインは、半減期延長ドメインのないタンパク質と比較して、改善された組織（腫瘍を含む）標的化、組織分布、組織浸透、組織内での拡散、増強した有効性をもたらす。一実施形態では、治療方法は、減少量の三重特異性抗原結合タンパク質を効果的かつ効率的に利用して、その結果、非腫瘍細胞の細胞毒性の減少などの副作用が減少する。

【0108】

さらに、半減期延長ドメインの結合親和性は、特定の三重特異性抗原結合タンパク質の特異的な消失半減期を標的とするように選択され得る。ゆえに、いくつかの実施形態では、半減期延長ドメインは高度な結合親和性を有する。他の実施形態では、半減期延長ドメインは中程度の結合親和性を有する。さらに他の実施形態では、半減期延長ドメインは、低いまたはわずかな結合親和性を有する。典型的な結合親和性は、10nM以下（高）、10nMと100nMの間（中）、および100nM超（低）のKD濃度を含む。上記のように、ALBに対する結合親和性は、表面プラズモン共鳴（SPR）など既知の方法により判定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるALB結合ドメインは、単一ドメイン抗体を含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、半減期延長ドメインは、SEQ ID No. 1769-1778から選択される配列、またはSEQ ID No. 1769-1778から選択される配列と少なくとも約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは100%同一の配列である。いくつかの例では、半減期延長は、3つの重鎖CDR（HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3）と、3つの軽鎖CDRとを含む。いくつかの例では、半減期延長は、3つの重鎖CDR（HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3）、または3つの軽鎖CDRを含む。いくつかの実施形態では、半減期延長ドメインの重鎖CDR1（HC CDR1）は、SEQ ID No. 1782-1784から選択される配列、またはSEQ ID No. 1782-1784から選択される配列中に1つ以上の修正あるいは置換を

含む配列、または少なくとも約80%～約99%を含む。いくつかの実施形態では、半減期延長ドメインの重鎖CDR2（HC CDR2）は、SEQ ID No. 1785-1790から選択される配列、またはSEQ ID No. 1785-1790から選択される配列中に1つ以上の修正あるいは置換を含む配列を含む。CD3結合ドメインの重鎖CDR3（HC CDR3）は、SEQ ID No. 1791あるいは1792から選択される配列、またはSEQ ID No. 1791あるいは1792から選択される配列の1つ以上の修正もしくは置換を含む配列を含む。

【0110】

DLL3結合ドメイン

DLL3（δ様リガンド3またはSCDO1としても知られる）は、Notch DSLリガンドのδ様ファミリーのメンバーである。代表的なDLL3タンパク質オルソログとしては、限定されないが、ヒト（受入番号：NP_058637およびNP_982353）、チンパンジー（受入番号：XP_003316395）、マウス（受入番号：NP_031892）、およびラット（受入番号：NP_446118）が挙げられる。ヒトでは、DLL3遺伝子は、染色体19q13上にある9.5 kbpに及ぶ8つのエクソンで構成される。最後のエクソン内の選択的スプライシングは、2つの処理された転写産物である、2389の塩基（受入番号：NM_016941）のうちの1つと、2052の塩基（受入番号：NM_203486）のうちの1つを生じさせる。前者の転写産物は、618のアミノ酸タンパク質（受入番号：NP_058637）をコードするが、後者のものは、587のアミノ酸タンパク質（受入番号：NP_982353）をコードする。DLL3のこれらの2つのタンパク質アイソフォームは、それらの細胞外ドメインおよびそれらの膜貫通ドメインにわたって全体的に100%の同一性を共有するが、より長いアイソフォームが、タンパク質のカルボキシ末端で32の追加の残基を含有する伸長した細胞質側末端を含有する点でのみ異なる。DLL3タンパク質の細胞外領域は、6つのEGF様ドメイン、単一のDSLドメイン、およびN-末端ドメインを含む。一般に、EGFドメインは、アミノ酸残基約216-249（ドメイン1）、274-310（ドメイン2）、312-351（ドメイン3）、353-389（ドメイン4）、391-427（ドメイン5）、および429-465（ドメイン6）で生じ、DSLドメインはアミノ酸残基約176-215で生じ、およびN-末端ドメインはhDLL3のアミノ酸残基約27-175で生じると認められる。EGF様ドメイン、DSLドメイン、およびN-末端ドメインの各々は、異なるアミノ酸配列によって定義されるDLL3タンパク質の一部を含む。EGF様ドメインは、いくつかの実施形態では、EGF6～EGF1と呼ばれ、EGF1はタンパク質のN末端基部分に接近している。一般に、DSLリガンドは、以下の一連の構造的なドメインからなる：固有のN-末端ドメイン、それに続く保存されたDSLドメイン、多数のタンデム上皮成長因子（EGF）様リピート、膜貫通ドメイン、および、リガンドにわたって高度に保存されないが、固有のE3ユビキチンリガーゼによるユビキチン化のための可能性のある部位である複数のリシン残基を含有する、細胞質ドメイン。DSLドメインは、Notch受容体との相互作用に必要であるが十分でない、縮重EGFドメインである。さらに、ほとんどのDSLリガンドの最初の2つのEGF様リピートは、Notchシグナル伝達を活性化する場合に、DSLドメインと共同的に相互作用するDOSドメインとして知られるより小さなタンパク質配列モチーフを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、この開示の開示されたDLL3三重特異性結合タンパク質は、DLL3タンパク質内の選択されたドメイン、モチーフ、あるいはエピトープと反応するように生成されるか、製作されるか、操作されるか、または選択される。いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質はDSLドメインに結合し、いくつかの実施形態では、DSLドメイン内にG203、R205、P206を含むエピトープに結合する。

【0112】

本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質のDLL3結合ドメインは、いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、D L L 3 の両方のアイソフォームあるいはタンパク質の単一のアイソフォームと反応するように操作されるか、製作されるか、および／または選択されるか、または反対に、D L L 3 に加えて、少なくとも1つの追加のD L L ファミリーメンバーと反応するか、もしくは会合する汎D L L 結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、D L L 3 結合ドメインなどのD L L 3 結合ドメインは、D L L 3 のみによって示されるドメイン（あるいは、その中のエピトープ）と反応するか、あるいは複数のもしくはすべてのD L L ファミリーメンバーにわたって少なくともいくらか保存されるドメインと反応するように、操作されるか、製作されるか、および／または選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、D L L 3 の特定のエピトープ、部分、モチーフ、あるいはドメインと会合または結合する。両方のD L L 3 アイソフォームは、少なくともN-末端ドメイン、D S L (D e l t a / S e r r a t e / l a g - 2) ドメイン、および6つのE G F 様ドメイン（つまり、E G F 1 - E G F 6）を含む、同一の細胞外領域を取り込む。したがって、ある実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、D L L 3 のN-末端ドメイン（成熟したタンパク質中のアミノ酸27-175）に結合または会合するが、他の実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、D S L ドメイン（アミノ酸176-215）またはその中のエピトープに結合または会合する。本開示の他の態様では、D L L 3 結合ドメインは、D L L 3 の特別のE G F 様ドメインにある特定のエピトープに会合または結合する。いくつかの実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、E G F 1（アミノ酸216-249）、E G F 2（アミノ酸274-310）、E G F 3（アミノ酸312-351）、E G F 4（アミノ酸353-389）、E G F 5（アミノ酸391-427）、あるいはE G F 6（アミノ酸429-465）にあるエピトープに会合または結合する。いくつかの実施形態では、前述のドメインの各々は、1つ以上のエピトープおよび／または1つ以上のピンを含む。いくつかの実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、D S L ドメインあるいはその中のエピトープと結合するか、反応するか、または会合する。他の実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、特定のE G F 様ドメインあるいはその中のエピトープと結合するか、反応するか、または会合する。いくつかの実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、N-末端ドメインまたはその中のエピトープと結合するか、反応するか、または会合する。

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示の三重特異性タンパク質のD L L 3 結合ドメインなどの、本開示のD L L 3 結合タンパク質は、上述されるように、完全長のD L L 3 タンパク質あるいはそのフラグメント、例えば、完全長のD L L 3 タンパク質内のエピトープ含有フラグメントに結合する。場合によっては、エピトープ含有フラグメントは、D L L 3 タンパク質の抗原性または免疫原性のフラグメントおよびその誘導体を含む。抗原性または免疫原性のフラグメントを含む、エピトープ含有フラグメントは、いくつかの実施形態では、12以上のアミノ酸、20以上のアミノ酸、50以上または100のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、D L L 3 フラグメントは、完全なタンパク質の長さの95%以上、90%または、完全なタンパク質の長さの75%あるいは50%あるいは25%あるいは10%以上を含む。いくつかの実施形態では、抗原性または免疫原性のフラグメントを含むD L L 3 のエピトープ含有フラグメントは、患者の関連免疫応答を誘発することができる。D L L 3 の誘導体は、いくつかの実施形態では、S E Q I D N o . 1 8 8 5 (U n i P r o t K B A c c e s s i o n Q 9 N Y J 7) で提供されるD L L 3 配列に対して、1以上（例えば、1-20、例えば、15のアミノ酸、または最大20%、例えば、タンパク質の全長に基づいたアミノ酸の数によって最大10%あるいは5%あるいは1%）の欠失、挿入、または置換がなされている配列上の変異体を含む。いくつかの実施形態では、置換は保存的置換を含む。D L L 3 の誘導体および変異体は、いくつかの例では、それらが由来するD L L 3 タンパク質と本質的に同じ生体機能を有している。例えば、D L L 3 の誘導体および変異体は、場合によっては、それらが由来するタンパク質に対して比較的に抗原性または免疫原性であり、それらが由来するタンパク質のリガンド結合

10

20

30

40

50

活性、あるいは活性な受容体複合体形成能力のいずれか、あるいは好ましくは両方を有しており、およびDLL3と同じ組織分布を有する。

【0115】

本明細書に記載されるDLL3標的化三重特異性タンパク質の設計により、DLL3に対する結合ドメインが、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体由来のドメインを含む任意のタイプの結合ドメインであってもよいという点で、DLL3に対する結合ドメインを柔軟なものとすることができる。いくつかの実施形態では、DLL3に対する結合ドメインは、単鎖可変フラグメント(s c F v)、単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン(VH)、軽鎖可変ドメイン(VL)、およびラクダ由来の単一ドメイン抗体の可変ドメイン(VHH)である。他の実施形態では、DLL3に対する結合ドメインは、非Ig結合ドメイン、すなわち、アンチカリン(anticalins)、アフィリン(affilins)、アフィボディ(affibody)分子、アフィマー(affimers)、アフィチン(affitins)、アルファボディ(alphabodies)、アビマー(avimers)、DARPin s、フィノマー(fynomers)、クニッツドメインペプチド、およびモノボディなどの抗体模倣物である。さらなる実施形態では、DLL3に対する結合ドメインは、DLL3に結合または会合するリガンドまたはペプチドである。さらなる実施形態では、DLL3に対する結合ドメインはノッチンである。さらなる実施形態では、DLL3に対する結合ドメインは小分子実体である。

【0116】

いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、SEQ ID NO:1885(UniProtKB Accession Q9NYJ7)の配列を含むタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、SEQ ID NO:1885(UniProtKB Accession Q9NYJ7)と比較して、切断した配列を含むタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、SEQ ID No.1892またはSEQ ID No.1893(DLL3タンパク質の成熟した細胞外ドメインである)の配列を含むタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、SEQ ID No.1892のアミノ酸47-492を含むタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、SEQ ID No.1892のアミノ酸47-4492内のエピトープを認識する。

【0117】

いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインは、抗DLL3の抗体あるいは抗体変異体である。本明細書で使用されるように、「抗体変異体」との用語は、本明細書に記載される抗体の変異体および誘導体を指す。ある実施形態では、本明細書に記載される抗DLL3抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、ある実施形態では、本明細書に記載される抗DLL3抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体の結合親和性および／または他の生体特性を改善するように企図される。アミノ酸変異体を調製するための例示的な方法としては、限定されないが、抗体をコードするヌクレオチド配列へ適切な修飾を導入すること、あるいはペプチド合成が挙げられる。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／またはその残基への挿入および／または置換を含む。

【0118】

最終構築物を得るために、あらゆる欠失、挿入、および置換の組み合わせを行うことができる。ただし、最終構築物は所望の特徴である抗原結合を有するものとする。ある実施形態では、1つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換突然変異誘発の対象部位には、CDRとフレームワーク領域が含まれる。そのような置換の例が以下に記載される。アミノ酸置換は対象の抗体に導入されてもよく、生成物は、所望の活性、保持された／改善された抗原結合、減少した免疫原性、または改善されたT細胞媒介性細胞毒性(TDCC)についてスクリーニングされてもよい。保守的および非保守的なアミノ酸置換の両方は、抗体変異体の調製のために企図される。

【0119】

変異体抗 D L L 3 抗体を作製する置換の別の例では、親抗体の 1 つ以上の超可変領域残基が置換される。一般に、変異体は、親抗体と比較して改善された所望の特性、例えば、親和性の増加、親和性の減少、免疫原性の減少、結合の p H 依存性の増加に基づいて、選択される。

【0120】

いくつかの実施形態では、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の D L L 3 結合ドメインは、D L L 3 に特異的な単ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン (V H)、ラマ由来の s d A b の可変ドメイン (V H H)、ペプチド、リガンド、または小分子実体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の D L L 3 結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体からのドメインを含む、D L L 3 に結合する任意のドメインである。ある実施形態では、D L L 3 結合ドメインは単ドメイン抗体である。他の実施形態では、D L L 3 結合ドメインはペプチドである。さらなる実施形態では、D L L 3 結合ドメインは小分子である。

【0121】

一般に、単ドメイン抗体との用語は、その最も広い意味で本明細書で使用されるように、特定の生体源あるいは特定の調製方法に限定されないことに留意されたい。単ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単ドメインポリペプチドの一部である抗体である。例として、限定されないが、重鎖抗体、軽鎖を生来欠いている抗体、従来の 4 鎖状抗体に由来する単ドメイン抗体、操作された抗体、および抗体由来のもの以外の単ドメインスキャホールドが挙げられる。単ドメイン抗体は、当該技術分野の任意の抗体、または、任意の将来の単ドメイン抗体であり得る。単ドメイン抗体は、限定されないが、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、ヤギ、ウサギ、ウシを含む、任意の種に由来し得る。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の単ドメイン抗体は、(1) 自然発生の重鎖抗体の V H H ドメインの隔離によって；(2) 自然発生の V H H ドメインをコードするヌクレオチド配列の発現によって；(3) 自然発生の V H H ドメインの「ヒト化」によって、あるいはそのようなヒト化された V H H ドメインをコードする核酸の発現によって；(4) 任意の動物種に由来する、および、とりわけヒトなどの哺乳動物の種に由来する自然発生の V H ドメインの「ラクダ化 (c a m e l l i z a t i o n)」によって、あるいは、そのようなラクダ化された V H ドメインをコードする核酸の発現によって；(5) 「ドメイン抗体」もしくは「D a b」の「ラクダ化」によって、あるいはそのようなラクダ化された V H ドメインをコードする核酸の発現によって；(6) タンパク質、ポリペプチド、あるいは他のアミノ酸配列を調製するための合成技術または半合成技術の使用によって；(7) 当該技術分野で既知の核酸合成の技術を使用した単ドメイン抗体をコードする核酸の調製と、それに続く、このようにして得られた核酸の発現によって；および／または、(8) 前述の 1 つ以上の任意の組み合わせによって得られる。

【0122】

一実施形態では、単ドメイン抗体は、D L L 3 に対して向けられた自然発生の重鎖抗体の V H H ドメインに対応する。本明細書にさらに記載されるように、そのような V H H 配列は一般に、D L L 3 を有するラマの種を適切に免疫化することによって（つまり、D L L 3 に対して向けられる免疫応答および／または重鎖抗体を産生するために）、上記ラマから適切な生体試料（血液試料、血清試料、または B 細胞の試料など）を得ることによって、および、当該技術分野で知られている任意の適切な技術を用いて、上記試料から始まる D L L 3 に対して向けられた V H H 配列を生成することによって生成するか、または得ることができる。

【0123】

別の実施形態では、D L L 3 に対するそのような自然発生の V H H ドメインは、例えば、当該技術分野で知られている少なくとも 1 つのスクリーニング技術を用いて、D L L 3、あるいはその少なくとも 1 つの部分、フラグメント、抗原決定基、もしくはエピトープを使用して、そのようなライブラリーをスクリーニングすることによって、ラクダ科動物

のVHH配列のナイーブライブラリから得られる。そのようなライブラリーおよび技術は、例えば、WO99/37681、WO01/90190、WO03/025020、およびWO03/035694に記載されている。あるいは、ナイーブVHHライブラリーに由来する改善された合成または半合成のライブラリー、例えば、WO00/43507に記載されるような、無作為の突然変異誘発および／またはCDRシャッフリングなどの技術によって、ナイーブVHHライブラリーから得られたVHHライブラリーが使用される。

【0124】

さらなる実施形態では、DLL3に対して向けられたVHH配列を得るためのさらに他の技術には、重鎖抗体を発現することができる（つまり、DLL3に対して向けられた免疫応答および／または重鎖抗体を産生するために）トランスジェニック哺乳動物を適切に免疫化すること、上記トランスジェニック哺乳動物から適切な生体試料（血液試料、血清試料、またはB細胞の試料）を得ること、当該技術分野で知られている任意の適切な技術を使用して、上記試料から開始するDLL3に対して向けられたVHH配列を生成することが含まれる。例えば、この目的のために、重鎖抗体発現ラットまたはマウス、およびWO02/085945およびWO04/049794に記載されるさらなる方法と技術を使用することができる。

【0125】

いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性タンパク質の抗DLL3単ドメイン抗体は、自然発生のVHHドメインのアミノ酸配列に対応するが、「ヒト化されている」、つまり、自然発生のVHH配列のアミノ酸配列中（および、とりわけ、フレームワーク配列内）の1つ以上のアミノ酸残基を、（例えば、上に示すような）ヒト由来の従来の4-鎖抗体からのVHドメイン中の対応する位置で生じるアミノ酸残基の1つ以上によって置き換えることにより「ヒト化されている」、アミノ酸配列を有する単ドメイン抗体を含む。これは、例えば、本明細書のさらなる説明に基づいて、当業者に明らかな当該技術分野で知られている様式で実施可能である。さらに、本開示のそのようなヒト化された抗DLL3単ドメイン抗体がそれ自体で知られている任意の適切な様式（つまり、上記項目（1）～（8）で示されるような）で得られ、したがって、出発物質として自然発生のVHHドメインを含むポリペプチドを使用して得られたポリペプチドに厳密に限定されない。いくつかのさらなる実施形態では、単ドメイン抗DLL3抗体は、本明細書に記載されるように、自然発生のVHドメインのアミノ酸配列に対応するが、「ラクダ化されている」、つまり、従来の4-鎖抗体からの自然発生のVHドメインのアミノ酸配列中の1つ以上のアミノ酸残基を、重鎖抗体のVHHドメイン中の対応する位置で生じるアミノ酸残基の1つ以上によって置き換えることにより「ラクダ化されている」、アミノ酸配列を有する単ドメイン抗体を含む。そのような「ラクダ化」置換は、VH-VL界面、および／またはいわゆるラクダ科に顕著な残基を形成するか、ならびに／あるいは、そのVH-VL界面、および／またはいわゆるラクダ科に顕著な残基に存在するアミノ酸位置に挿入されるのが好ましい（例えば、WO94/04678とDavies and Riemann（1994と1996）を参照）。好ましくは、ラクダ化された単ドメインを生成または設計するための出発物質あるいは出発点として使用されるVH配列は、好ましくは哺乳動物由来のVH配列、より好ましくはVH3配列などのヒトのVH配列である。しかし、ある実施形態では、本開示のそのようなラクダ化された抗DLL3単ドメイン抗体は、当該技術分野で知られている様式（つまり、上記項目（1）～（8）で示されるような）で得られ、したがって、出発物質としての自然発生のVHドメインを含むポリペプチドを用いて得られたポリペプチドに厳密に限定されないということに留意されたい。例えば、本明細書にさらに記載されるように、「ヒト化」および「ラクダ化」の両方は、自然発生のVHHドメインあるいはVHドメインをコードするヌクレオチド配列を提供し、その後、新しいヌクレオチド配列が「ヒト化された」または「ラクダ化された」単ドメイン抗体をそれぞれコードするように、上記ヌクレオチド配列中の1つ以上のコドンを変えることによって、実行される。その後、この核酸は発現され、その結果、本

10

20

30

40

50

開示の所望の抗D L L 3単ドメイン抗体がもたらされ得る。あるいは、他の実施形態では、自然発生のV H HドメインあるいはV Hドメインのアミノ酸配列にそれぞれ基づいて、本開示の所望のヒト化またはラクダ化された抗D L L 3単ドメイン抗体のアミノ酸配列がそれぞれ設計され、その後、ペプチド合成の既知の技術を用いてデノボ合成される。いくつかの実施形態では、自然発生のV H HドメインあるいはV Hドメインのアミノ酸配列あるいはヌクレオチド配列にそれぞれ基づいて、本開示の所望のヒト化またはラクダ化された抗D L L 3単鎖抗体をコードするヌクレオチド配列がそれぞれ設計され、次に、核酸合成の既知の技術を用いてデノボ合成され、その後、このように得られた核酸を既知の発現技術を用いて発現させ、その結果、本開示の所望の抗D L L 3単ドメイン抗体が得られる。

10

【0126】

自然発生のV H配列またはV H H配列から始まる、本開示の抗D L L 3単ドメイン抗体および／またはそれをコードする核酸を得るための他の適切な方法および技術には、例えば、本開示の抗D L L 3単ドメイン抗体あるいはそれをコードするヌクレオチド配列または核酸を提供するために、適切な様式で、1つ以上の自然発生のV H配列の1つ以上の部分（1つ以上のフレームワーク（F R）配列および／または相補性決定領域（C D R）配列など）、1つ以上の自然発生のV H H配列の1つ以上の部分（1つ以上のF R配列あるいはC D R配列など）、および／または、1つ以上の合成または半合成の配列を組み合わせることが含まれる。

【0127】

いくつかの実施形態では、D L L 3結合ドメインは、重鎖可変相補性決定領域C D R 1、重鎖可変C D R 2、重鎖可変C D R 3、軽鎖可変C D R 1、軽鎖可変C D R 2、および軽鎖可変C D R 3を含む、抗D L L 3特異的抗体である。いくつかの実施形態では、D L L 3結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、あるいは抗原結合フラグメント、例えば、単ドメイン抗体（s d A b）、F a b、F a b'、F（a b）₂、およびF vフラグメント、1つ以上のC D Rで構成されたフラグメント、単鎖抗体（例えば、単鎖F vフラグメント（s c F v））、ジスルフィド安定化（d s F v）F vフラグメント、ヘテロ共役抗体（例えば、二重特異性抗体）、p F vフラグメント、重鎖単量体または重鎖二量体、軽鎖単量体または軽鎖二量体、ならびに1つの重鎖と1つの軽鎖からなる二量体からのドメインを含む、D L L 3に結合する任意のドメインを含む。いくつかの実施形態では、D L L 3結合ドメインは単ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗D L L 3単ドメイン抗体は、重鎖可変相補性決定領域（C D R）、C D R 1、C D R 2、およびC D R 3を含む。

20

【0128】

いくつかの実施形態では、D L L 3結合ドメインは、以下の式：f 1－r 1－f 2－r 2－f 3－r 3－f 4によって表されるように、3つの相補性決定領域／配列によって中断された4つのフレームワーク領域／配列（f 1－f 4）で構成されるアミノ酸配列を含むポリペプチドであり、式中、r 1、r 2、およびr 3はそれぞれ、相補性決定領域C D R 1、C D R 2、およびC D R 3であり、f 1、f 2、f 3、およびf 4はフレームワーク残基である。本開示のD L L 3結合タンパク質のフレームワーク残基は、例えば、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、または9 4のアミノ酸残基を含み、および、相補性決定領域は、例えば、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、または3 6のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、D L L 3結合ドメインは、S E Q I D N O：1－4 4 2および1 8 8 6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では、D L L 3結合ドメインのC D R 1は、S E Q I D N o. 4 4 3－8 8 4および1 8 8 7から選択される配列、または、S E Q I D N o. 4 4 3－8 8 4および1 8 8 7からなる群から選択される配列に対する1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、C D R 2は、S E Q I D N o. 8 8 5－1 3 2 6および1 8 8 8からなる群から選択される配列、またはS E Q I D N o. 8 8 5－1 3 2

30

40

50

6 および 1888 からなる群から選択される配列に対する 1 つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 から選択される配列、または SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 からなる群から選択される配列に対する 1 つ以上の置換を含む。

【0129】

いくつかの実施形態では、CDR1 は、SEQ ID No. 443-884 および 1887 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 443-884 および 1887 から選択されるアミノ酸中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR2 は、SEQ ID No. 885-1326 および 1888 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 885-1326 および 1888 から選択されるアミノ酸配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR3 は、SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 1327-1768 および 1889 から選択される配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。

【0130】

いくつかの実施形態では、CDR1 は、SEQ ID No. 495-528 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 495-528 から選択されるアミノ酸中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR2 は、SEQ ID No. 937-970 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 937-970 から選択されるアミノ酸配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR3 は、SEQ ID No. 1379-1412 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 1379-1412 から選択される配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。

【0131】

いくつかの実施形態では、CDR1 は、SEQ ID No. 529-809 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 529-809 から選択されるアミノ酸中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR2 は、SEQ ID No. 971-1251 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 971-1251 から選択されるアミノ酸配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR3 は、SEQ ID No. 1379-1412 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 1379-1412 から選択される配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。

【0132】

いくつかの実施形態では、CDR1 は、SEQ ID No. 810-884 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 810-884 から選択されるアミノ酸中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR2 は、SEQ ID No. 1252-1326 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 1252-1326 から選択されるアミノ酸配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。いくつかの実施形態では、CDR3 は、SEQ ID No. 1692-1768 から選択されるアミノ酸配列、または、SEQ ID No. 1692-1768 から選択される配列中に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 10 のアミノ酸置換を有する変異体を含む。

【0133】

様々な実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、SEQ ID No. 1-442および1886から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である。様々な実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、SEQ ID No. 53-86から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である。

10

【0134】

様々な実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、SEQ ID NO. 87-367から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である。

【0135】

様々な実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、SEQ ID NO. 68、あるいはSEQ ID NO. 68に由来する配列と少なくとも約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である。

20

【0136】

様々な実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、SEQ ID NO. 75、あるいはSEQ ID NO. 75に由来する配列と少なくとも約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である。

30

【0137】

いくつかの実施形態では、DLL3標的化三重特異性結合タンパク質のDLL3結合ドメインは、ヒトとカニクイザルのDLL3と交差反応性である。いくつかの実施形態では、DLL3結合ドメインはヒトDLL3に特異的である。ある実施形態では、本明細書で開示されるDLL3結合ドメインは、ヒトKd (hKd) を有するヒトDLL3に結合する。ある実施形態では、本明細書で開示されるDLL3結合ドメインは、カニクイザルKd (cKd) を有するカニクイザルDLL3に結合する。ある実施形態では、本明細書で開示されるDLL3結合ドメインは、それぞれカニクイザルKd (cKd) およびヒトKdを有する、カニクイザルDLL3およびヒトDLL3 (hKd) の両方に結合する。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質は、同等の結合親和性でヒトとカニクイザルDLL3に結合する（つまり、hKdとcKdの値は、±10%を超えて異ならない）。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約500 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約450 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約400 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約350 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約300 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約250 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001 nM～約200 nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとc

40

50

Kdは、約0.001nM～約150nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.001nM～約100nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.1nM～約90nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.2nM～約80nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.3nM～約70nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.4nM～約50nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.5nM～約30nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.6nM～約10nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.7nM～約8nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.8nM～約6nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約0.9nM～約4nMの範囲である。いくつかの実施形態では、hKdとcKdは、約1nM～約2nMの範囲である。

【0138】

ある実施形態では、本開示のDLL3結合ドメインは、可溶性DLL3よりも膜結合型DLL3に優先的に結合する。膜結合型DLL3は、DLL3を発現する細胞の細胞膜表面中あるいはその表面上のDLL3の存在を指す。可溶性DLL3は、DLL3を発現するか、またはDLL3を発現した細胞の細胞膜表面中またはその表面上にはもはや存在しないDLL3を指す。ある例では、可溶性DLL3は、被験体の血液および／またはリンパ循環中に存在する。一実施形態では、DLL3結合タンパク質は、可溶性DLL3と比べて、少なくとも5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍、または1000倍多く膜結合型DLL3に結合する。一実施形態では、本開示の三重特異性抗原結合タンパク質は、可溶性DLL3と比べて30倍多く、膜結合型DLL3に優先的に結合する。可溶性DLL3に対して膜結合型DLL3への抗原結合タンパク質の優先的な結合の判定は、当該技術分野で周知のアッセイを使用して容易に判定され得る。

【0139】

いくつかの実施形態では、前述のDLL3結合ドメイン（例えば、SEQ ID NO. 1-442および1886の抗DLL3単ドメイン抗体）のいずれかは、精製しやすくするためにタグをつけられた親和性ペプチドである。いくつかの実施形態では、親和性ペプチドタグは、6X-his（SEQ ID No. 1819）と呼ばれる、6つの連続するヒスチジン残基である。

【0140】

いくつかの実施形態では、前述のDLL3結合ドメイン（例えば、SEQ ID No. 1-442および1886の抗DLL3単ドメイン抗体）のいずれかは、精製しやすくするためにタグをつけられた親和性ペプチドである。いくつかの実施形態では、親和性ペプチドタグは、6X-his（SEQ ID No. 1819）と呼ばれる、6つの連続するヒスチジン残基である。

【0141】

キメラ抗原受容体（CAR）への組み込み

本開示のDLL3標的化三重特異性抗原結合タンパク質は、ある実施例では、キメラ抗原受容体（CAR）へと組み込むことができる。操作された免疫エフェクター細胞、T細胞、またはNK細胞は、本明細書に記載されるような抗DLL3単ドメイン抗体を含有する抗DLL3標的化三重特異性タンパク質を含むCARを発現するために使用され得る。一実施形態では、本明細書に記載される抗DLL3標的化三重特異性タンパク質を含むCARは、ヒンジ領域を介して膜貫通ドメインに、さらには共刺激ドメイン、OX40、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1（CD11a／CD18）、ICOS（CD278）、あるいは4-1BBから得られる機能的シグナル伝達ドメインに結合される。いくつかの実施形態では、CARは、4-1BBおよび／またはCD3ゼータなどの細胞内シグナル伝達ドメインをコードする配列をさらに含む。

【0142】

腫瘍増殖抑制特性

ある実施形態では、本開示のD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、D L L 3 を発現する腫瘍細胞を有する被験体に投与されると、インビボでの腫瘍細胞の増殖を減少させる。腫瘍細胞の増殖の減少の測定は、当該技術分野で周知の複数の様々な方法によって判定することができる。非限定的な例には、腫瘍寸法の直接測定、切除された腫瘍量の測定と対照被験体との比較、解析を強化するために同位体あるいは発光分子（例えば、ルシフェラーゼ）を使用することもあれば使用しないこともある画像処理技術（例えば、C T またはM R I）による測定などが含まれる。

【0143】

特定の実施形態では、本開示の三重特異性タンパク質の投与は、結果として、対照の抗原結合剤と比較して、腫瘍細胞のインビボでの増殖を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、あるいは100%減少させ、腫瘍増殖の約100%の減少は腫瘍の完全寛解と消失を示す。さらなる実施形態では、本開示の三重特異性タンパク質の投与は、結果として、対照の抗原結合剤と比較して、腫瘍細胞のインビボでの増殖を約50~100%、約75~100%、または約90~100%減少させる。さらなる実施形態では、本開示の三重特異性タンパク質の投与は、結果として、対照の抗原結合剤と比較して、腫瘍細胞のインビボでの増殖を約50~60%、約60~70%、約70~80%、約80~90%、または約90~100%減少させる。

【0144】

D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の修飾

本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、(i) アミノ酸が、遺伝子コードによりコードされたものでないアミノ酸残基で置換され、(ii) 成熟ポリペプチドが、ポリエチレングリコールなどの別の化合物と融合され、または(iii) 追加のアミノ酸が、リーダー配列または分泌配列、あるいはタンパク質の精製のための配列などのタンパク質に融合される、誘導体またはアナログを包含する。

【0145】

典型的な修飾としては、限定されないが、アセチル化、アシル化、ADP-リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドあるいはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質あるいは質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋結合、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合の架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、ガンマカルボキシル化、グリコシル化、GP I アンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解性の加工、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化 (selenoylation)、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移RNA媒介性の付加、例えば、アルギニル化 (arginylation)、およびユビキチン化が挙げられる。

【0146】

修飾は、ペプチド骨格、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシル末端を含む、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質のあらゆる場所で行われる。D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の修飾に有用な特定の一般的なペプチド修飾は、グリコシル化、脂質付着、硫酸化、グルタミン酸残基のガンマカルボキシル化、ヒドロキシル化、共有結合性修飾によるポリペプチド中のアミノ基またはカルボキシル基、あるいはその両方の遮断、およびADP-リボシル化を含む。

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質の誘導体は、免疫反応性モジュレーターの誘導体、および1つ以上の修飾を含む抗原結合性分子を含む。

【0148】

いくつかの実施形態では、本開示の三重特異性D L L 3 結合分子は、一価または多価、二価、三価などである。本明細書で使用されるように、「原子価」との用語は、抗体と会

10

20

30

40

50

合する潜在的な標的結合部位の数を指す。それぞれの標的結合部位は、1つの標的分子または標的分子上の特定位置あるいは遺伝子座に特異的に結合する。抗体が一価の場合、分子のそれぞれの結合部位は、単一の抗原位置またはエピトープに特異的に結合する。抗体が1つより多い標的結合部位を含む（多価である）場合、それぞれの標的結合部位は、同じまたは異なる分子に特異的に結合し得る（例えば、異なるリガンドあるいは異なる抗原、または同じ抗原上の異なるエピトープもしくは位置に結合し得る）。

【0149】

いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、とりわけ、1つ以上の追加のアミノ酸残基置換、突然変異、および／または修飾を含み、これにより、限定されないが、以下の好ましい特性を有する化合物を結果としてもたらす：薬物動態学の変更、血清半減期の増大、結合親和性の増大、免疫原性の減少、産生の増加、Fc受容体（FcR）に結合するFcリガンドの変化、「ADCC」（抗体依存性細胞性細胞傷害）あるいは「CDC」（補体依存性細胞傷害）の活性の増強または低減、グリコシル化および／またはジスルフィド結合の変化、ならびに結合特異性の修飾。場合によっては、これらのDLL3標的化三重特異性タンパク質変異体は、開示されたDLL3標的化三重特異性タンパク質の有効な抗腫瘍性の特性を増強するために有利に使用される。

【0150】

いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、ヒトなどの哺乳動物またはカンクイザルにおいて、約5日未満、約5日、約5日より長い、10日より長い、約15日より長い、約20日より長い、約25日より長い、約30日より長い、約35日より長い、約40日より長い、約45日より長い、約2ヶ月より長い、約3ヶ月より長い、約4ヶ月より長い、または約5ヶ月より長い半減期を有する。半減期の増加は、場合によっては、より高い血清力価を結果としてもたらし、したがって、DLL3標的化三重特異性タンパク質の投与の頻度が減少させるか、投与される抗体の濃度を減少させるか、またはその両方を行う。

【0151】

さらに他の実施形態は、1つ以上の操作されたグリコフォーム、つまり、変更されたグリコシル化パターンあるいはタンパク質に共有結合される変更された炭水化物組成物を含む、DLL3標的化三重特異性結合タンパク質を含む。操作されたグリコフォームは、場合によっては、限定されないが、エフェクター機能を増強あるいは低減すること、標的に対する三重特異性タンパク質の親和性を増大させること、または三重特異性タンパク質の産生を促進することを含む、様々な目的に有用である。エフェクター機能の低減が所望されるある実施形態では、分子はアグリコシル化形態を発現するように操作される。1つ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化部位の除去を結果としてもたらし、それにより、その部位のグリコシル化を除去する置換が、いくつかの実施形態に含まれる。反対に、場合によっては、1つ以上の追加のグリコシル化部位において操作することにより、エフェクター機能の増強または結合の改善が、この開示の三重特異性タンパク質を含有するFcに与えられる。

【0152】

DLL3標的化三重特異性タンパク質は、場合によっては、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護基（protecting/blocking groups）による誘導体化、タンパク質切断、抗体分子または他の細胞のリガンドへの結合などによって、産生中または産生後に異なって修飾される。多数の化学修飾のうちのいずれかが、限定されないが、臭化シアン、トリブシン、キモトリブシン、パパイン、V8プロテアーゼ、NaBH₄、アセチル化、ホルミル基置換、酸化、還元、ツニカマイシンの存在下における代謝合成などによる、特定の化学的切断を含む技術によって行なわれる。

【0153】

本開示にも含まれる様々な翻訳後修飾には、例えば、N連結糖鎖あるいはO連結糖鎖、N末端側終端あるいはC末端側終端の処理、アミノ酸骨格への化学的部分の結合、N連結糖鎖あるいはO連結糖鎖の化学修飾、および原核生物の宿主細胞発現の結果としてのN末

10

20

30

40

50

端のメチオニン残基の付加もしくは欠失が含まれる。さらに、D L L 3 標的化三重特異性結合タンパク質は、場合によっては、モジュレーターを検出および単離を可能にするために、酵素学的、蛍光性、放射性同位体の、または親和性のラベルなどの、検出可能なラベルを用いて修飾される。

【0154】

D L L 3 標的化三重特異性タンパク質をコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗D L L 3 三重特異性結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド分子も提供される。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、DNA構築物として提供される。他の実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、メッセンジャーRNA転写物として提供される。

【0155】

ポリヌクレオチド分子は、ペプチドリンカーにより分離されるか、あるいは他の実施形態ではペプチド結合により直接結合される3つの結合ドメインをコードする遺伝子を、適切なプロモーター、および随意に適切な転写ターミネーターに動作可能に結合された1つの遺伝子構築物に組み合わせることによって、ならびに、細菌または他の適切な発現系、例えば、CHO細胞などにおいてそれを発現させることによってなど、既知の方法によって構築される。D L L 3 結合ドメインが小分子である実施形態では、ポリヌクレオチドは、C D 3 結合ドメインおよび半減期延長ドメインをコードする遺伝子を含んでいる。半減期延長ドメインが小分子である実施形態では、ポリヌクレオチドは、C D 3 およびD L L 3 に結合するドメインをコードする遺伝子を含んでいる。利用されるベクター系および宿主に応じて、構成的および誘導性のプロモーターを含む、任意数の適切な転写および翻訳要素が使用されてもよい。プロモーターは、それぞれの宿主細胞においてポリヌクレオチドの発現を促進するように選択される。

【0156】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ベクター、好ましくは発現ベクターに挿入され、これはさらなる実施形態を表す。この組み換えベクターは、既知の方法に従って構築され得る。特定の対象のベクターには、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、*virii*（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルスなど）、およびコスミドが含まれる。

【0157】

様々な発現ベクター／宿主系は、記載される三重特異性抗原結合タンパク質のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、およびこのポリヌクレオチドを発現させるために利用され得る。大腸菌における発現のための発現ベクターの例は、p S K K (Le Gall et al., J Immunol Methods, (2004) 285 (1): 111-27)、または哺乳動物細胞における発現のためのp c D N A 5 (In vitro)である。

【0158】

したがって、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、いくつかの実施形態では、上述されるタンパク質をコードするベクターを宿主細胞に導入し、タンパク質ドメインを発現させる条件下で上記宿主細胞を培養することによって生成され、単離され得、随意にさらに精製され得る。

【0159】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗D L L 3 三重特異性結合タンパク質、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むベクター、またはこのベクターにより形質転換される宿主細胞、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物も提供される。「薬学的に許容可能な担体」との用語は、限定されないが、成分の生物活性の有効性に干渉せず、および投与される患者に対して毒性ではない担体を含む。適切な薬学的担体の例は、当該技術分野で周知であり、リン酸緩衝食塩水、水、油／水エマルジョンなどのエマルジョン、様々なタイプ

10

20

30

40

50

の湿潤剤、無菌液などを含む。そのような担体は、従来の方法によって製剤することができ、適切な用量で被験体に投与することができる。好ましくは、組成物は滅菌される。これらの組成物はまた、防腐剤、乳化剤、および分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤を含めることによって確かなものとなり得る。さらなる実施形態は、凍結乾燥された形態でパッケージ化されるか、または水性媒体中でパッケージ化される、上記の D L L 3 三重特異性タンパク質の 1 つ以上を提供する。

【0160】

医薬組成物のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される D L L 3 三重特異性標的タンパク質は、ナノ粒子に封入される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、フラーレン、液晶、リポソーム、量子ドット、超常磁性微粒子、デンドリマー、またはナノロッドである。医薬組成物の他の実施形態では、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質はリポソームに結合される。いくつかの例では、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、リポソームの表面に結合される。いくつかの例では、D L L 3 三重特異性抗原結合タンパク質は、リポソームのシェル内に封入される。いくつかの例では、リポソームはカチオン性リポソームである。

【0161】

本明細書に記載される D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、薬剤としての使用のために企図される。投与は、異なる方法、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、または皮内の投与により達成される。いくつかの実施形態では、投与経路は、治療の種類、および医薬組成物に含まれる化合物の種類に依存する。投与レジメンは、主治医および他の臨床的要因により決定される。任意の 1 人の患者のための投与量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、性別、投与される特定の化合物、投与の時間と経路、治療の種類、健康状態、および同時に投与される他の薬物を含む、多くの要因に依存する。「有効な量」は、疾患の経過と重症度に影響を及ぼし、それにより、そのような病状の軽減または寛解を引き起こすのに十分な活性成分の量を指し、および、既知の方法を用いて決定され得る。

【0162】

いくつかの実施形態では、本開示の D L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、週に一回の頻度で、最大 10 mg/kg の投与量で投与される。場合によっては、投与量は、約 1 ng/kg ～約 10 mg/kg である。いくつかの実施形態では、投与量は、約 1 ng/kg ～約 10 ng/kg 、約 5 ng/kg ～約 15 ng/kg 、約 12 ng/kg ～約 20 ng/kg 、約 18 ng/kg ～約 30 ng/kg 、約 25 ng/kg ～約 50 ng/kg 、約 35 ng/kg ～約 60 ng/kg 、約 45 ng/kg ～約 70 ng/kg 、約 65 ng/kg ～約 85 ng/kg 、約 80 ng/kg ～約 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $0.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $2\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $7\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $12\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $25\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $20\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $35\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $70\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $45\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $80\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $65\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 $90\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、約 $85\text{ }\mu\text{g/kg}$ ～約 0.1 mg/kg 、約 0.095 mg/kg ～約 10 mg/kg である。場合によっては、投与量は、約 0.1 mg/kg ～約 0.2 mg/kg ；約 0.25 mg/kg ～約 0.5 mg/kg 、約 0.45 mg/kg ～約 1 mg/kg 、約 0.75 mg/kg ～約 3 mg/kg 、約 2.5 mg/kg ～約 4 mg/kg 、約 3.5 mg/kg ～約 5 mg/kg 、約 4.5 mg/kg ～約 6 mg/kg 、約 5.5 mg/kg ～約 7 mg/kg 、約 6.5 mg/kg ～約 8 mg/kg 、約 7.5 mg/kg ～約 9 mg/kg 、または約 8.5 mg ～ 10 mg/kg である。投与の頻度は、いくつかの実施形態では、およそ毎日の投与より少ない、隔日、1 日 1 回より少ない、週に 2 回、毎週、7 日に 1 回、2 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、または月に 1 回である。場合によっては、投与の頻度は毎週である。場合によっては、投与の頻度は毎週であり、投与量は最大 10 mg/kg である。場合によっては、投与の持続時間は約 1 日～約 4 週間以上である。

【0163】

治療法

いくつかの実施形態では、腫瘍性疾患を処置するために、本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性タンパク質が投与される。いくつかの実施形態では、腫瘍性疾患は、良性または悪性；固形腫瘍または他の血液腫瘍（blood neoplasia）であり、および、いくつかの実施形態では、限定されないが、以下を含む群から選択される：副腎腫瘍、AIDS関連癌、胞巣状軟部肉腫、星細胞系腫瘍、自律神経節腫瘍（autonomic ganglia tumors）、膀胱癌（扁平上皮癌および移行上皮癌）、胞腔障害（blastocoelic disorders）、骨癌（エナメル上皮腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨軟骨腫、骨肉腫）、脳脊髄癌、転移性脳腫瘍、トリプルネガティブ乳癌を含む乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素性腎細胞癌、明細胞癌、結腸癌、大腸癌、皮膚の良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣腫、上皮障害（epithelial disorders）、ユーイング腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、線維形成性骨形成不全症（fibrogenesis imperfecta ossium）、硬骨、胆嚢、ならびに胆管癌の線維性形成異常、胃癌、胃腸、妊娠性絨毛疾患、胚細胞性腫瘍、腺機能異常、頭頸部癌、視床下部、腸癌、島細胞腫、カボジ肉腫、腎癌（腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌）、白血病、脂肪腫／良性の脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫／悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝芽腫、肝細胞癌）、リンパ腫、肺癌（小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など）、マクロファージ障害（macrophagal disorders）、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫（posterior uveal melanoma）、希少な血液障害、腎転移性癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、胃癌、間質性障害、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺転移癌、および子宮癌（頸部癌、子宮内膜癌、ならびに平滑筋腫）。

【0164】

ある実施形態では、本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性タンパク質は、フロントライン治療として使用され、以前に癌性状態の処置を受けたことがない被験体に投与される。他の実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、（本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、あるいは他の抗癌剤を用いた）処置を以前に受けたことがないか、再発したか、または以前の処置では効果がないと決定された被験体を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、再発性腫瘍を有する被験体を処置するために使用される。

【0165】

いくつかの態様では、本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性タンパク質は、固形腫瘍を含む増殖性疾患を処置するために投与され、固形腫瘍としては、限定されないが、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、頸部、子宮、食道、大腸、前立腺、膵臓、肺（小細胞と非小細胞の両方）、甲状腺、細胞腫、肉腫、膠芽腫、および様々な頭頸部腫瘍が挙げられる。

【0166】

いくつかの実施形態では、本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性タンパク質は、黒色腫に罹患している被験体に投与される。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、黒色腫を診断するか、モニタリングするか、処置するか、または予防するために使用される。「黒色腫」との用語には、本明細書で使用されるように、限定されないが、原発性黒色腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、皮膚外黒色腫（extracutaneous melanoma）、表在拡大型黒色腫、ポリープ状黒色腫、黒色癌、黒色表皮腫、黒色肉腫、表皮内黒色腫、結節型悪性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、黒子型黒色腫、黒子型悪性黒色腫、粘膜黒子型黒色腫（mucosal lentiginous melanoma）、粘膜悪性黒色腫（mucosal

10

20

30

40

50

melanoma)、肢端黒子型黒色腫、軟部組織黒色腫、眼内黒色腫、浸潤性黒色腫、家族性異型母斑黒色腫(FAM-M)症候群、線維形成性悪性黒色腫、またはブドウ膜黒色腫を含む、すべてのタイプの黒色腫が含まれる。

【0167】

DLL3は、多くの様々な癌上で発現され、かつ癌幹細胞と会合することが分かっている有効な腫瘍マーカーである。したがって、本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性タンパク質がリンパ球上で発現されたキメラ抗原受容体内に取り込まれているいくつかの実施形態では、結果として生じる「DLL3感作リンパ球」(例えば、DLL3決定因子を疫特異的に(immunospecifically)認識するナチュラルキラー細胞あるいはT細胞)は、癌幹細胞を含む異常なDLL3陽性細胞に向けられた免疫応答を有効に開始することができる。腫瘍原性「種子」細胞を有効に除去するこの能力は、腫瘍の再発または転移の可能性を減らす上でしばしば重要である。いくつかの実施形態では、そのようなDLL3感作リンパ球は、他の治療剤と組み合わせて、または、標準治療に続く維持レジメンの一部として使用される。

【0168】

より一般には、キメラ抗原受容体は、シグナル伝達ドメインに連結された抗体の抗原結合ドメイン(例えば、T細胞シグナル伝達あるいはT細胞活性化ドメイン)を含有するか、または含む、人工的に構築されたハイブリッドタンパク質あるいはポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性結合タンパク質を含むCARは、抗体またはその抗原結合性フラグメントの抗原結合特性を利用することによって、非MHC制限様式で、感作リンパ球(例えば、T細胞)の特異性および反応性を、DLL3陽性標的細胞の方に向け直す能力を有する。非MHC制限の抗原認識は、DLL3CARを発現するT細胞に、抗原処理と無関係の腫瘍原性DLL3を認識する能力を与え、したがって、腫瘍エスケープの主要なメカニズムを回避する。さらに、T細胞が発現される場合、CARは、内因性のT細胞受容体(TCR)α鎖およびβ鎖と二量化しないのが有利である。

【0169】

選択された態様では、DLL3結合タンパク質、または本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質は、キメラ抗原受容体(CAR)へと取り込まれ、および、DLL3CARは、以下のサブタイプを含む肺癌の処置に有効なCARベースの治療において投与される：小細胞肺癌、非小細胞肺癌(例えば、扁平細胞非小細胞肺癌あるいは扁平細胞小細胞肺癌)、および大細胞神経内分泌癌(LCNEC)。

【0170】

いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質、またはDLL3感受性リンパ球は、限局期疾患あるいは進行期疾患を示す患者に投与される。他の実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性抗体は、難治性患者(つまり、一連の初期治療中、あるいはその初期治療の完了直後に、疾患が再発する患者)；感受性患者(つまり、その再発が一次治療の2〜3ヶ月以上後である患者)；または、プラチナベースの薬剤(例えば、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン)、および/またはタキサン(例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、あるいはカバジタキセル)に耐性を示す患者に投与される。別の実施形態では、開示されたDLL3CARによる処置は、卵巣一漿液性癌および卵巣一漿液性乳頭状癌を含む、卵巣癌の処置に有効である。

【0171】

本開示のDLL3結合タンパク質、またはDLL3標的化三重特異性結合タンパク質は、いくつかの実施形態では、神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌の特徴あるいは表現型を有する腫瘍を予防するか、処置するか、または診断するために使用される。分散した内分泌系から発生する真のまたは基準の神経内分泌腫瘍(NET)は、比較的まれで、100,000人当たり2〜5人の発生率であるが、高悪性度である。神経内分泌腫瘍は、腎臓、尿生殖路(膀胱、前立腺、卵巣、頸部、および子宮内膜)、胃腸管(結腸、胃)、甲状腺(甲状腺髄様癌)、および肺(小細胞肺癌および大細胞神経内分泌癌)において生じる。

これらの腫瘍は、カルチノイド症候群として知られる衰弱性症状を引き起こす可能性があるセロトニンおよび／またはクロモグラニンAを含む、いくつかのホルモンを分泌することがある。そのような腫瘍は、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE、 γ エノラーゼ（遺伝子記号＝ENO2）としても知られる）、CD56（あるいは、NCAM1）、クロモグラニンA（CHGA）、およびシナプトフィジン（SYN）などの陽性の免疫組織化学的マーカーによって、またはASCL1などの発現上昇を示すことが知られている遺伝子によって示される。従来の化学療法は、神経内分泌腫瘍の処置に特に効果的ではなく、肝転移は一般的な結果である。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性抗体は、神経内分泌腫瘍の処置に有利に使用され、いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性抗体は、カノニカルな神経内分泌腫瘍に共通の形質を遺伝子型的あるいは表現型的に模倣するか、似ているか、あるいは示す偽性神経内分泌腫瘍（pNET）を処置するか、予防するか、または診断するために使用される。偽性神経内分泌腫瘍または神経内分泌の特徴を有する腫瘍は、散在する神経内分泌細胞から、あるいは、神経内分泌分化カスケードが発癌プロセス中に再活性化された細胞から異常に発生する腫瘍である。そのようなpNETは、一般に、生物学的に活性なアミン、神経伝達物質、およびペプチドホルモンのサブセットを産生する能力など、従来定義されている神経内分泌腫瘍と特定の表現型または生物学的特性を共有する。組織学的に、そのような腫瘍（NETおよびpNET）は、共通の外観を有しており、その外観には、穏やかな（bland）細胞病理学の最小限の細胞質と、丸形から楕円形の点状の核とを有する、密に結合する小さな細胞が見られる。本開示のいくつかの実施形態では、神経内分泌および偽性神経内分泌腫瘍を定義するために使用される、一般的に発現した組織学的マーカーあるいは遺伝子マーカーとしては、限定されないが、クロモグラニンA、CD56、シナプトフィジン、PGP9.5、ASCL1、およびニューロン特異的エノラーゼ（NSE）が挙げられる。したがって、いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、本開示のDLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、腎臓、尿生殖路（膀胱、前立腺、卵巣、頸部、ならびに子宮内膜、胃腸管（結腸、胃）、甲状腺（甲状腺髄様癌）、および肺（小細胞肺癌および大細胞神経内分泌癌）中で発生する神経内分泌腫瘍（NETとpNETの両方）などの、偽性神経内分泌腫瘍およびカノニカルな神経内分泌腫瘍の両方を処置するために有益に使用される。さらに、いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、NSE、CD56、シナプトフィジン、クロモグラニンA、ASCL1、もしくはPGP9.5（UCHL1）などの1つ以上のマーカーを発現する腫瘍を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、NSE+あるいはCD56+あるいはPGP9.5+あるいはASCL1+あるいはSYN+あるいはCHGA+もしくはそれらの任意の組み合わせである腫瘍を抱える被験体を処置するために使用される。

【0172】

別の実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、その疾病の最初の発現に続く腫瘍再発の可能性を下げるか、または排除するために、維持療法で使用される。場合によっては、上記疾患が処置されており、および、初期の腫瘍量が除去されるか、減少するか、あるいは他の方法で改善され、そのため、患者は無症状であるか、または寛解期にある。そのような時に、被験体は、標準診断法を使用して、疾患の兆候がほとんどないか、またはまったくないかどうかに関わらず、薬学的に有効な量の本開示のDLL3結合タンパク質、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせを1回以上投与される。いくつかの実施形態では、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、例えば、

10

20

30

40

50

疾患再発の可能性を下げるために、一定の期間にわたって、規則的なスケジュールで、例えば、毎週、2週間ごと、毎月、6週間ごと、2ヶ月ごと、3ヶ月ごと、6ヶ月ごと、あるいは毎年投与される。さらに、そのような処置は、いくつかの実施形態では、患者の応答および臨床的と診断的なパラメータに応じて、数週間、数か月、数年、さらには無期限の期間にわたって継続される。

【0173】

さらに別の実施形態では、本開示のDLL3結合タンパク質、DLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、減量手術後の腫瘍転移の可能性を防ぐか、または減少させるために、予防的に使用されるか、もしくはアジュバント療法として使用される。本開示で使用されるように、「減量手術」は広く定義され、腫瘍または腫瘍増殖を排除するか、減少させるか、処置するか、または改善するあらゆる手術、技術、あるいは方法を意味する。例示的な減量手術としては、限定されないが、外科手術、放射線処理（つまり、ビーム放射線）、化学療法、免疫療法、またはアブレーションが含まれる。いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、腫瘍転移を減少させるための臨床的、診断的、もしくはセラノスティック（theranostic）手順によって示唆されるように、適切な時間に投与される。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、投与レジメンの変更を可能にする適切な診断的技術またはモニタリング技術を伴う。

【0174】

本開示のさらに他の実施形態は、DLL3結合タンパク質、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせを、無症状だが増殖性障害を発症するリスクがある被験体に投与する工程を含む。すなわち、いくつかの実施形態では、DLL3結合タンパク質、本開示のDLL3標的化三重特異性タンパク質、DLL3 CAR、またはDLL3感作リンパ球、あるいはそれらの任意の組み合わせは、予防的な意味で使用され、および、診察または試験されたことがあり、かつ1つ以上の注目される危険因子（例えば、ゲノムの兆候、家族歴、インビボあるいはインビトロの試験結果など）を有するが、新生物を発症していない患者に投与された。そのような場合、当業者ならば、経験的観察によって、または容認された臨床実践によって、有効な投与レジメンを決定することができるだろう。

【0175】

本明細書で使用されるように、いくつかの実施形態では、「処置」または「処置すること」または「処置された」とは、望ましくない生理的な疾患、障害、あるいは疾患を遅らせること、あるいは、有益なまたは望ましい臨床結果を得ることを目的とする治療的処置を指す。本明細書に記載される目的のために、有益な、または望ましい臨床結果としては、限定されないが、症状の緩和；疾病、障害、あるいは疾患の程度の減少；疾病、障害、あるいは疾患の状態の安定化（つまり、悪化しないこと）；疾病、障害、あるいは疾患の発症を遅らせること、または進行を遅らせること；疾病、障害、あるいは疾患状態の改善；および、検出可能であれ検出不可能であれ、または疾病、障害、あるいは疾患の亢進であれ改善であれ、緩解（部分的でも全体でも）が挙げられる。処置は、過剰なレベルの副作用がない臨床的に有意な反応を誘発することを含む。処置はさらに、処置を受けない場合の予想される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことを含む。他の実施形態では、「処置」または「処置すること」または「処置された」とは、予防的な処置を指し、その目的は、例えば、疾患の素因のある人（例えば、乳癌などの疾患の遺伝子マーカーを有する個体）など、望ましくない生理的な疾病、障害、あるいは疾患の発症を遅らせるか、あるいはその重症度を低減させることである。

【0176】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるDLL3結合タンパク質、DLL3標的化三重特異性タンパク質、または組成物は、特定の疾患、

疾病、あるいは障害の処置のために、薬剤と組み合わせて投与される。薬剤としては、限定されないが、抗体を含む治療薬、小分子（例えば、化学療法剤）、ホルモン（ステロイド、ペプチドなど）、放射線治療薬（ γ 線、X線、および／または、放射性同位体、マイクロ波、UV放射などの配向された送達）、遺伝子治療薬（例えば、アンチセンス、レトロウイルスの治療など）、および他の免疫療法薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗DLL3の結合タンパク質、または抗DLL3標的化三重特異性タンパク質は、抗下痢性剤、抗催吐剤、鎮痛剤、オピオイド、および／または非ステロイド性の抗炎症剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗DLL3結合タンパク質、または抗DLL3標的化三重特異性タンパク質は、抗癌剤と組み合わせて投与される。本開示の医薬組成物および剤形ならびにキットを含む、本開示の様々な実施形態で 사용할ことができる抗癌剤の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；アメタントロンアセタート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン（bisantrene）；ビスナフィドジメシレート（bisnafide dimesylate）；ピセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナーナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼルシン；セデフィンガル；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デクソロマブプラティン；デザグアミン；デザグアミンメシレート；ジアジコン；ドセタキセル；ドキシソルピシン；塩酸ドキシソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ドウアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオオシタビン；フォスキタン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモフォシン；インターロイキンII（組換えのインターロイキンII、あるいはrIL2を含む）、インターフェロン $\alpha-2a$ ）；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロン $\alpha-n1$ ；インターフェロン $\alpha-n3$ ；インターフェロン $\beta-Ia$ ；インターフェロン $\gamma-Ib$ ；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；ランレオチドアセタート；レトロゾール；レウプロリドアセタート；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；メゲストロールアセテート；メレンゲスロロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オクシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロクサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンガル；塩酸サフィンガル；セムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸トレクサントロン；テモポルフィン；テニ

10

20

30

40

50

ポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チア
 ゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシビリ
 ン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブ
 ロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビン
 プラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネビジン；硫酸
 ビングリシネート；硫酸ビンレウロジン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンゾキジン；硫酸
 ビンゾキジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン。抗癌剤の
 他の例としては、限定されないが、20-epi-1, 25ジヒドロキシビタミンD3；
 5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アキフルベン；アデシペノー
 ル；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；
 アムバマスティン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；ア
 ムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォライド；血管形成阻害
 剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパ
 ク質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic prote
 in-1)；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アン
 チセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子モジュ
 レーター；細胞死レギュレーター；アプリン酸；コンゴウインコCDP-DL-PTBA
 ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリマスティン；アクシナ
 スタティン1；アクシナスタティン2；アクシナスタティン3；アザセトロン；アザトキ
 シン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/
 ABLアンタゴニスト；ベンゾチロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム
 誘導体；ベーターアレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカル
 タミド；ビスアントレン；ビスジリジンイルスペルミン；ピアンサフィド；ビストラテンA
 ；ピセレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；プチオニンスルホキシミン；
 カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックスIL-2
 ；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾー
 ル；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来の阻害剤；カルゼルシン；カゼイン
 キナーゼインヒビター (ICOS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリッ
 クス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；cis-ポルフィ
 リン；クラドリピン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コ
 リスマイシンB；コンブレタスタチンA4；コンブレタスタチンアナログ；コナゲニン；
 クラムベシジン (crambescidin) 816；クリスナトール；クリプトファイ
 シン8；クリプトファイシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタンチラキノーズ；シク
 ロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞傷害性因子；シトスタテ
 イン；ダクリズマブ；デシタビン；デヒドロジデミンB；デスロレリン；デキサメタゾン
 ；デキフォスダミド；デクスラゾキサナ；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデミンB；
 ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタキソ
 ル，9-；ジオクサマイシン；ジフェニルスピロマスチン；ドセタキセル；ドコサノー
 ル；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ズオカルマ
 イシンSA；エブセレン；エコムスティン；エデルフォスティン；エドレコロマブ；エフ
 ロルニチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エプリステリド；エストラムスチ
 ンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；
 リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；
 フィルグラスチム；フィナスチリド；フラボピリドール；フレツッエラスティン；フラス
 テロン (flasterone)；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；フォ
 ルフェニメックス；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテク
 サピリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシ
 タビン；グルタチオン阻害剤；ハプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセト
 アミド；ヒペリシン；イバンドロニック酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマン
 トーネ；イルモフォシン；イルモスタット；イミダゾアクリド-ネ；イミキモド；免疫賦

10

20

30

40

50

活剤ペプチド；インスリン様成長因子Ⅰ受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール，4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリノール；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラライドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖のポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド（*lissoclinamide*）7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；HMG-CoA還元酵素阻害剤；（限定されないが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、スタチン、シンバスタチン、およびアトルバスタチンなど）ロクソリピン；ラルトテカン；ルテチウムテクサピリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メチオニナーゼ；メトクロブラミド；MEF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；ミトナファイド；マイトトキシシン繊維芽細胞増殖因子-サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体（ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン）；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリア細胞壁sk；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子1ベースの療法；マスタード抗癌剤；ミカペロキサイドB；ミコバクテリウムの細胞壁抽出物；ミラボロン；n-アセチルジナリン；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン；ナフターピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ニードロニック酸；中性エンドペプチターゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカインインデュース；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オグサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセルアナログ；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロニック酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプティン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；ウィザフェリンA；ブラセティンB；プラスミノゲンアクチベータインヒビター；白金複合体；白金化合物；白金トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化したヘモグロビン・ポリオキシエチレン抱合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レティプティン；レニウムRe 186 エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；RIILチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ラビジノンB1；ラボキシル；サフィンガル；セイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi 1ミメティック；セムスチン；セネスセンス由来の阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；サルバロル；ソマトメジン結合タンパク質；ソナーミン；スパルフォシク酸；スピカマイシンD；スピロマスチン；スプレノペンティン；スポンジスタチン

10

20

30

40

50

1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；超活性な血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；サラディスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムステイン；タモキシフェンメチオジド；タウロマスティン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラステイン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチンミメティック；チマルファジン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプロブリン；チラパザミン；チタノセンニ塩化物；トプセンティン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシビリン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C 阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療；ベラレゾール；ベラミン；アメリカツリスガラ；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンザルティン；V i t a x i n（登録商標）；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラティン；ジラスコルブ；および、ジノスタチンスチマラー。追加の抗癌剤は、5-フルオロウラシルおよびロイコボリンである。これらの2つの薬剤は、サリドマイドおよびトポイソメラゼ阻害剤を使用する方法で使用される場合、特に有用である。いくつかの実施形態では、本開示のD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、ゲムシタビンと組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるD L L 3 標的化三重特異性タンパク質は、手術前、手術中、または手術後に投与される。

10

20

【0177】

D L L 3 発現の検出およびD L L 3 関連癌の診断の方法

本開示の別の実施形態によると、インビトロまたはインビボでのD L L 3 の発現を検出するためのキットが提供される。キットは、前述のD L L 3 結合タンパク質、D L L 3 標的化三重特異性タンパク質（例えば、標識された抗D L L 3 単ドメイン抗体あるいはその抗原結合性フラグメントを含む、三重特異性タンパク質）、および標識を検出するための1つ以上の化合物を含む。いくつかの実施形態では、ラベルは、蛍光標識、酵素標識、放射性標識、核磁気共鳴活性標識、発光標識、および発色団標識からなる群から選択される。

30

【0178】

場合によっては、D L L 3 発現は生体試料中で検出される。試料は、限定されないが、生検、剖検、および病理標本からの組織を含む、任意の試料であってもよい。生体試料には、組織の切片、例えば、組織学的な目的のために得られた凍結切片も含まれる。生体試料は、血液、血清、血漿、唾液、髄液、または尿などの体液をさらに含む。生体試料は、ヒトまたは非ヒト霊長類などの哺乳動物から典型的に得られる。

【0179】

一実施形態では、被験体の試料を、本明細書で開示される抗D L L 3 の単ドメイン抗体または抗D L L 3 三重特異性タンパク質と接触させることによって、被験体が癌を抱えているかどうかを決定し；および、上記試料への単ドメイン抗体の結合を検出する方法が提供される。対照試料への抗体の結合と比較して、試料への抗体の結合が増大することで、被験体が癌を抱えていると同定される。

40

【0180】

別の実施形態では、癌と診断された被験体の試料を、本明細書で開示される抗D L L 3 単ドメイン抗体または抗D L L 3 三重特異性タンパク質と接触させることによって、被験体における癌の診断を確認し；および、上記試料への抗体の結合を検出する方法が提供される。対照試料への抗体の結合と比較して、試料への抗体の結合が増大することで、被験体における癌の診断が確認される。

【0181】

本開示の方法のいくつかの例では、D L L 3 結合タンパク質、または三重特異性タンパ

50

ク質の D L L 3 結合単一ドメイン抗体は、直接標識される。いくつかの例では、上記方法は、抗 D L L 3 単一ドメイン抗体あるいは抗 D L L 3 三重特異性タンパク質に特異的に結合する第 2 の抗体を、試料と接触させること；および、上記第 2 の抗体の結合を検出することをさらに含む。対照試料への第 2 の抗体の結合と比較して、試料への第 2 の抗体の結合が増大すると、被験体において癌が発見されるか、または被験体における癌の診断が確認される。場合によっては、癌は、神経内分泌癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、扁平上皮癌、膵臓癌、胆管細胞癌、トリプルネガティブ乳癌、または卵巣癌、あるいは D L L 3 を発現する他の型の癌である。いくつかの例では、対照試料は、癌を抱えていない被験体からの試料である。特定の例では、試料は、血液試料または組織試料である。

【0182】

場合によっては、D L L 3 に結合する（例えば、特異的に結合する）抗体は、検出可能なラベルを用いて直接標識される。別の実施形態では、D L L 3（第 1 の抗体）に結合する（例えば、特異的に結合する）抗体が標識されず、および、第 2 の抗体または D L L 3 を特異的に結合する抗体に結合することができる他の分子が標識される。第 2 の抗体は、第 1 の抗体の特定の種およびクラスを特異的に結合することができるように選択される。例えば、第 1 の抗体がラマ I g G である場合、二次抗体は抗ラマ I g G であり得る。抗体に結合することができる他の分子としては、限定されることなく、プロテイン A と G タンパク質が挙げられ、その両方は市販されている。抗体または二次抗体に適切な標識は上に記載されるものであり、様々な酵素、補欠分子族、蛍光材料、発光材料、磁性剤（m a g n e t i c a g e n t s）、および放射性物質を含む。適切な酵素の非限定的な例としては、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼを含む、アルカリフォスファターゼ、β ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる。適切な補欠分子族複合体の非限定的な例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられる。適切な蛍光材料の非限定的な例としては、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、ジクロロトリアジニルアミン、フルオレセイン、ダンシルクロリド、またはフィコエリトリンが挙げられる。非限定的な例示的な発光材料はルミノールであり、非限定的な例示的な磁性剤はガドリニウムであり、非限定的な例示的な放射性標識としては、1 2 5 I、1 3 1 I、3 5 S、または 3 H が挙げられる。

【0183】

代替的な一実施形態では、D L L 3 は、検出可能な物質で標識された D L L 3 基準物質と、D L L 3 に特異的に結合する標識されていない抗体とを利用する競合免疫測定法によって、生体試料中で分析することができる。このアッセイでは、生体試料、標識された D L L 3 基準物質、および D L L 3 に特異的に結合する抗体は組み合わせられ、標識されていない抗体に結合する標識された D L L 3 標準物質の量が決定される。生体試料中の D L L 3 の量は、D L L 3 に特異的に結合する抗体に結合される、標識された D L L 3 標準物質の量に反比例する。

【0184】

本明細書で開示される免疫測定法および方法は、多くの目的に使用することができる。一実施形態では、D L L 3 に特異的に結合する抗体は、細胞培養中の細胞において D L L 3 の産生を検出するために使用されてもよい。別の実施形態では、抗体は、組織試料などの生体試料、または血液試料あるいは血清試料中の D L L 3 の量を検出するために使用することができる。いくつかの例では、D L L 3 は細胞表面 D L L 3 である。他の例では、D L L 3 は、可溶性 D L L 3（例えば、血液試料または血清試料などの体液試料中の細胞培養上清中の D L L 3 または可溶性 D L L 3）である。

【0185】

一実施形態では、血液試料または組織試料などの生体試料中の D L L 3 を検出するためのキットが提供される。例えば、被験体における癌診断を確認するために、生検を実施して、組織学的検査のための組織試料を得ることができる。あるいは、血液試料を得て、可溶性 D L L 3 タンパク質またはフラグメントの存在を検出することができる。ポリペプチ

10

20

30

40

50

ドを検出するためのキットは、典型的には、D L L 3 に特異的に結合する、本開示による単一ドメイン抗体を含む。いくつかの実施形態では、s c F v フラグメントなどの抗体フラグメント、V H ドメイン、または F a b がキットに含まれている。さらなる実施形態では、抗体は標識される（例えば、蛍光性標識、放射性標識、または酵素標識を用いて）。

【0186】

一実施形態では、キットは、D L L 3 に結合する抗体の使用方法を開示する教材を含む。例えば、上記教材は、電子形態（コンピューター・ディスクまたはコンパクトディスクなど）で書かれているか、または視覚的なもの（動画ファイルなど）であり得るか、または電子ネットワークを介して、例えば、インターネット、ワールド・ワイド・ウェブ、イントラネットあるいは他のネットワーク上で提供され得る。キットはさらに、キットが設計されている特定の用途を容易にするために、さらなる構成要素を含む場合がある。したがって、例えば、キットは、標識（酵素標識のための酵素基質、蛍光標識を検出するフィルターセット、または二次抗体などの適切な二次標識など）を検出する手段をさらに含む場合がある。キットは、緩衝剤、および特定の方法を実施するために慣例的に使用される他の試薬をさらに含んでもよい。そのようなキットおよび適切な内容物は当業者に周知である。

【0187】

一実施形態では、診断キットは免疫測定法を含む。免疫測定法の詳細は使用される特定のフォーマットにより変化する可能性があるが、生体試料中の D L L 3 を検出する方法は、一般に、生体試料を、免疫学的に反応性の条件下で D L L 3 ポリペプチドに特異的に反応する抗体と接触させる工程を含む。抗体は、免疫学的に反応性の条件下で特異的に結合して免疫複合体を形成し、免疫複合体（結合した抗体）の存在は、直接または間接的に検出される。

【0188】

細胞表面マーカーの有無を決定する方法は、当技術分野において公知である。例えば、抗体は、限定されないが、酵素、磁気ビーズ、コロイド状の磁気ビーズ、ハプテン、蛍光色素、金属化合物、放射性化合物、または薬物を含む、他の化合物に結合することができる。抗体は、限定されないが、放射線免疫検定法（R I A）、E L I S A、または免疫組織化学的アッセイなどの免疫測定法で利用することもできる。抗体は、蛍光活性化細胞選別（F A C S）に使用することもできる。F A C S は、細胞を分離または選別するために、より高度なレベルの検出の中でも、複数のカラーチャンネル、低角度および鈍角の光散乱検出チャンネル、およびインピーダンスチャンネルを使用する（米国特許 5, 0 6 1, 6 2 0 号を参照）。本明細書で開示される D L L 3 に結合する単一ドメイン抗体のいずれも、これらのアッセイで使用することができる。したがって、抗体は、限定されることなく、E L I S A、R I A、F A C S、組織免疫組織化学的検査、ウェスタンブロット、または免疫沈降を含む、従来の免疫測定法で 사용할 ことができる。

【実施例】

【0189】

実施例 1：D L L 3 結合ドメインの特定のためのファージディスプレイライブラリーのスクリーニング

E X P I 2 9 3（商標）細胞で発現した、精製された D L L 3 タンパク質を用いて、ラマを免疫化した。重鎖可変抗体ドメインの発現のためのファージディスプレイライブラリーを、循環 B 細胞から構築した（v a n d e r L i n d e n, d e G e u s, S t o k, B o s, v a n W a s s e n a a r, V e r r i p s, a n d F r e n k e n. 2 0 0 0. J I m m u n o l M e t h o d s 2 4 0: 1 8 5-1 9 5 を参照）。大腸菌においてクローンを発現させ、ペリプラズム抽出物を調製し、および E L I S A によって D L L 3 結合活性について上記クローンをスクリーニングすることによって、D L L 3 への結合についてファージクローンをスクリーニングした。E L I S A スクリーニング（S E Q I D N O. 1~5 2）において、シグナルを生成した 5 2 の固有の重鎖のみの単一ドメイン抗体を同定した。これらの重鎖可変ドメインの C D R 1、C D R 2、および C D

R3の配列は、それぞれSEQ ID NO. 443～494、SEQ ID NO. 885～936、およびSEQ ID NO. 1327～1378であった。

【0190】

実施例2：DLL3結合単ドメイン抗体のヒト化およびT細胞依存性細胞傷害アッセイ
実施例1から34（SEQ ID NO. 53～86）の例示的なラマ抗DLL3重鎖のみの単ドメイン抗体をヒト化した。34の重鎖単ドメイン抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3の配列は、それぞれSEQ ID NO. 495～528、SEQ ID NO. 937～970、およびSEQ ID NO. 1379～1412であった。

【0191】

シグナルドメインと、それに続く抗DLL3重鎖のみの可変ドメインと、それに続くGGGSGGGSLinker（SEQ ID NO. 1808）と、それに続く抗ヒトアルブミン単ドメイン抗体10G（SEQ ID NO. 1774）と、それに続くGGGSGGGSLinker（SEQ ID NO. 1808）と、それに続く抗ヒトCD3抗体2B2（SEQ ID NO. 1793）と、それに続くHHHHHHタグ（SEQ ID NO. 1819）を含む、発現構築物において、ヒト化された抗DLL3配列を発現ベクターへとクローン化し、抗DLL3三重特異性構築物を生成した。

【0192】

次いで、ヒト化された抗DLL3結合配列を含む抗DLL3三重特異性構築物を、EXPI293（商標）細胞へとトランスフェクトした。これらの抗DLL3三重特異性構築物をプロテインA結合部位を用いて操作し、および、トランスフェクトしたEXPI293（商標）細胞からの馴化培地中の抗DLL3三重特異性構築物の量を、プロテインAチップを備えたオクテット機器を使用して定量化した。抗DLL3三重特異性タンパク質と同様の分子量の三重特異性タンパク質を、基準として使用した。

【0193】

既知の濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を含む馴化培地を使用して、ヒトおよびカニクイザルDLL3タンパク質に対する抗DLL3三重特異性タンパク質の結合親和性を測定し、および、DLL3タンパク質をヒトIgG1-Fc融合として発現させる方法を使用して、抗ヒトFcチップを備えたオクテット機器を用いて測定を実施した。単一の50nMの濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を使用して、K_D測定を行い、これにより、効力に基づいたランク付け（rank ordering）が可能になった。上記のように測定された相対親和度を表1に表記する。配列はすべて、0.5～42nMの範囲の相対親和度（K_D）でヒトDLL3に結合することが分かった。配列の一部は、ヒトDLL3と同様の親和性でカニクイザルDLL3に結合することがわかり、カニクイザルDLL3へのそれらの配列の結合の相対親和度を表1に示す。

【0194】

馴化培地を、T細胞依存性細胞傷害アッセイでも試験した（Nazarian AA, Archibeque IL, Nguyen YH, Wang P, Sinclair AM, Powers DA. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27を参照）。このアッセイでは、ルシフェラーゼ標識DMS-153細胞（小細胞肺癌細胞株；ATCC No. ATCC（登録商標）CRL-2064（商標））を、ドナーからの精製されたヒトT細胞と組み合わせ、および抗DLL3三重特異性タンパク質の滴定を試験した。

【0195】

抗DLL3三重特異性タンパク質が、DLL3を発現するDMS-153細胞を死滅させるようにT細胞を導いた場合、実験の開始から48時間後にルシフェラーゼアッセイを実行することにより決定されるDMS-153細胞の生存率は減少するはずであるという仮定を立てた。

【0196】

代表的なTDCデータグラフを示す図2-6で示されるように、いくつかの例示的な抗DLL3三重特異性タンパク質は、DMS-153細胞の生存率を減少させることが

10

20

30

40

50

できた。図2は、DLL3結合ドメインDH18 (SEQ ID NO. 59)、DH11 (SEQ ID NO. 55)、DH67 (SEQ ID NO. 42)、およびDH56 (SEQ ID NO. 73)を含む、抗DLL3三重特異性タンパク質についてのTDCCアッセイの結果を示す。図3は、DLL3結合ドメインDH2 (SEQ ID NO. 60)、DH43 (SEQ ID NO. 68)、DH10 (SEQ ID NO. 54)、およびDH6 (SEQ ID NO. 75)を含む、抗DLL3三重特異性タンパク質についてのTDCCアッセイの結果を示す。図4は、DLL3結合ドメインDH82 (SEQ ID NO. 81)、DH23 (SEQ ID NO. 62)、DH89 (SEQ ID NO. 84)、およびDH17 (SEQ ID NO. 58)を含む、DLL3三重特異性タンパク質についてのTDCCアッセイの結果を示す。図5は、DLL3結合ドメインDH83 (SEQ ID NO. 82)、DH12 (SEQ ID NO. 56)、DH61 (SEQ ID NO. 76)、およびDH29 (SEQ ID NO. 64)を含む、DLL3三重特異性タンパク質についてのTDCCアッセイの結果を示す。図6は、DLL3結合ドメインDH58 (SEQ ID NO. 74)およびDH70 (SEQ ID NO. 79)を含む、DLL3三重特異性タンパク質についてのTDCCアッセイの結果を示す。TDCCアッセイの陰性対照は、DMS-153細胞を死滅するようにT細胞を導かなかった、DLL3の代わりにGFPを標的とする三重特異性タンパク質(図6に示されるような)であった。TDCCアッセイのEC₅₀値も表1に表記する。これらの値は69 pM~11 nMの範囲であった。

【0197】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: DMS-153 TDCCアッセイにおけるヒト化抗DLL3三重特異性タンパク質の活性、およびヒトとカニキザルのDLL3タンパク質へのそれらの親和性。単一の濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を使用して、 K_D 測定を行った。ヒトT細胞を使用してTDCCアッセイを実施した。n/dは、結合が検出されなかったことを示す。

DLL3バインダー	DMS-153 TDCC EC50 (M)	huDLL3 KD (nM)	cyDLL3 KD (nM)
DH43	6.9E-11	4.3	5.5
DH12	7.8E-11	1.3	n/d
DH11	9.3E-11	5.3	5.6
DH58	1.1E-10	3.3	27.9
DH6	1.2E-10	6.1	6.8
DH83	1.5E-10	4.7	n/d
DH10	1.6E-10	3.9	25.0
DH17	1.6E-10	7.0	n/d
DH67	2.0E-10	8.4	8.2
DH2	2.6E-10	6.5	14.6
DH56	3.4E-10	8.1	8.0
DH70	3.4E-10	16.2	86.2
DH61	3.8E-10	10.6	30.8
DH89	4.0E-10	6.9	n/d
DH23	4.0E-10	9.9	n/d
DH29	4.2E-10	5.6	n/d
DH5	5.2E-10	0.5	5.5
DH18	6.4E-10	1.0	5.9
DH45	6.9E-10	1.9	2.8
DH82	8.4E-10	6.6	n/d
DH80	1.0E-09	0.8	5.5
DH27	1.2E-09	2.1	11.3
DH69	1.4E-09	1.2	7.0
DH92	1.7E-09	18.0	17.5
DH94	1.8E-09	2.6	9.6
DH42	1.8E-09	4.3	11.7
DH1	2.0E-09	3.5	10.7
DH38	2.9E-09	11.9	n/d
DH51	3.8E-09	5.1	18.2
DH54	4.5E-09	20.6	42.4
DH3	6.2E-09	41.9	n/d
DH15	2.0E-08	17.4	n/d
DH22	2.8E-08	6.8	16.4
DH84	1.1E-08	15.2	17.9

【0198】

実施例 3：前述の実施例からの 2 つのヒト化 DLL3 単ドメイン抗体を使用した、より高い結合親和性を有する DLL3 結合ドメインの同定のためのファージディスプレイライブラリーのスクリーニング

ヒト化抗体配列のうちの 2 つ、DH43 (SEQ ID NO. 68) および DH6 (SEQ ID NO. 75) を、ファージディスプレイライブラリーを作成するための出発点として使用した (WO2016187101A2 に記載される方法に従って)。その後、抗 DLL3 三重特異性タンパク質を生成するために、このパニングからの抗 DLL3 の配列を、シグナルドメインと、それに続く抗 DLL3 重鎖のみの可変ドメインと、それに続く

くGGGGSGGGSLinker (SEQ ID NO. 1808) と、それに続く抗ヒトアルブミン単ドメイン抗体ドメインと、それに続くGGGGSGGGSLinker (SEQ ID NO. 1808) と、それに続く抗ヒトCD3抗体フラグメントと、それに続くHHHHHタグ (SEQ ID NO. 1819) を含む発現構築物において、発現ベクターへとクローン化した。これらの構築物を、EXPI293 (商標) 細胞へとトランスフェクトし、発現された抗DLL3三重特異性タンパク質を、実施例2で記載されるように定量化した。パニングから同定されたクローンの配列は、SEQ ID NO. 87~367である。表2は、ファージディスプレイの選択後に、DH43 DLL3バインダー配列 (binder sequences) において得られたCDR変異を提供する。パニングから同定されたクローンのうちの3つ、SEQ ID NO. 199 (2E05)、330 (4D09)、および365 (4H011) を、変異体を生成するように操作し、ここで、例えば、親配列の可能性のある代謝の傾向性を取り除くために、各変異体は親配列からの単一のアミノ酸変化を有していた。特に、SEQ ID NO. 227 (2E05-M106Y)、228 (2E05-M106Q) を含むDLL3結合ドメインは、SEQ ID NO. 199 (2E05) の操作された変異体であった；SEQ ID NO. 366 (4D09-M34L) は、SEQ ID NO. 330 (4D09) の操作された変異体であった；および、SEQ ID NO. 367 (4H11-M34L) は、SEQ ID NO. 365 (4H011) の操作された変異体であった。パニングによって同定されたこれらのDLL3結合クローンのCDR1配列は、SEQ ID NO. 529~809であり、パニングによって同定されたDLL3結合クローンのCDR2配列は、SEQ ID NO. 971~1251であり、パニングによって同定されたDLL3結合クローンのCDR3配列は、SEQ ID NO. 1413~1691である。

【0199】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2: DH43 およびその誘導体のアミノ酸位置による CDR 配列の変異体

CDR	アミノ酸位置	CDR アミノ酸変異体
CDR1	26	G
	27	A, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	28	A, G, I, K, P, R, S, T, V
	29	A, D, F, K, L, N, P, Q, R, S, T, Y
	30	A, D, F, H, I, K, L, M, N, P, R, S, T, V, Y
	31	F, I, K, L, M, N, R, S, T, V
	32	N
	33	A, G
	34	F, I, L, M, T, V, Y
	35	A, G
	36	W
CDR2	50	G
	51	I, V
	52	S
	53	A, K, P, R, S
	54	D, N
	55	D, E, G, K, N, Q, R, S, T, Y
	56	S, T
	57	A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	58	A, I, L, M, V, Y
	59	D, F, H, I, L, N, S, T, V, Y
	60	A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	61	A, D, E, G, K, Q, S, V
	62	S
	63	A, V
	64	K
	65	G, V
CDR3	98	F, Y
	99	G, H, I, K, N, R, S, T
	100	A, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, Y
	101	A, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	102	A, C, D, E, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, W, Y
	103	G, K, L, R, T
	104	A, G, H, L, Q, R, S, T, V, Y
	105	A, D, E, G, H, P, Q, S, T, W, Y
	106	A, G, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	107	A, G, K, P, R, S, T, V
	108	A, F, S, Y

【0200】

既知の濃度の抗 D L L 3 三重特異性タンパク質を有する馴化培地を使用して、ヒト D L L 3 タンパク質のビオチン化されたバージョンをヒト I g G 1 融合タンパク質として発現させる方法を用いて、ヒト D L L 3 タンパク質に対する抗 D L L 3 三重特異性タンパク質の結合親和性を測定し、その結合親和性測定は、ストレプトアビジンチップを備えたオクテット機器で行った。単一の 50 nM の濃度の抗 D L L 3 三重特異性タンパク質を使用して K_D 測定を行い、これにより、効力のランク付けが可能になった。この実験では、親和性成熟クローンの相対的な K_D 値は、表 3 に表記されるように、2.3 nM ~ 64 nM の範囲であった。親のバインダーである D H 4 3 および D H 6 はそれぞれ、4 回のトランス

フェクションからの馴化培地の4つの試料に基づいて、 7.7 ± 0.6 nM、および 9.9 ± 0.3 nMの K_D 値を有していた。

【0201】

このラウンドのパニングで同定されたDLL3バインダー分子、ならびに、親DLL3バインダーであるDH43およびDH6を選択するために、ヒトDLL3のより正確な親和性測定を、60 nM、20 nM、6.67 nM、および2.22 nMの濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を使用して行った。加えて、相対親和度測定を、60 nMの抗DLL3三重特異性タンパク質のみを使用して行った。特定の抗DLL3結合分子のより正確な測定から決定された結合親和性を、表4に表記する[1H012 (SEQ ID No. 162); 1A011 (SEQ ID No. 95); 2E05 (SEQ ID No. 199); 4H011 (SEQ ID No. 365); 3C04 (SEQ ID No. 251); 2E02 (SEQ ID No. 198); 2H02 (SEQ ID No. 221); 3A011 (SEQ ID No. 238); 3A02 (SEQ ID No. 230); 4D09 (SEQ ID No. 330); DH43 (SEQ ID No. 68); および、DH6 (SEQ ID No. 75)]。この試験では、親バインダー(DH43)は8.9 nMの K_D 値を有していたが、最も高い親和性の娘分子(1H012 (SEQ ID NO. 162))は2.9 nMの親和性を有していた。さらに、1H012 (SEQ ID NO. 162)は、カニクイザルDLL3にも結合する能力を保持していた。さらに、この試験では、親バインダー(DH6)は9.0 nMの K_D 値を有していたが、最も高い親和性の娘分子(4H011 (SEQ ID NO. 365))は3.9 nMの親和性を有していた。さらに、4H011 (SEQ ID NO. 365)は、カニクイザルDLL3にも結合する能力を保持していた。

【0202】

このラウンドのパニングで同定された22のDLL3バインダー分子を選択し、実施例2に記載されるプロトコルと同じプロトコルを使用して、DMS-153細胞を用いたTDCCアッセイで試験を行った。例示的なTDCCデータは、図7~11中のグラフとしてのプロットであり、 EC_{50} 値の要約を表5に表記する。この実験では、親のDLL3分子(DH43とDH6)は、200 nMおよび340 nMの EC_{50} 値をそれぞれ有していた。DH43の最も強力な娘分子は1H012 (SEQ ID NO. 162)であり、 EC_{50} 値は28 nMであり、親のDLL3バインダーであるDH43と比較して、TDCC効力の7倍を超える増大を示した。DH6の最も強力な娘分子は4H011 (SEQ ID NO. 365)であり、 EC_{50} 値が36 nMであり、それにより、親のDLL3バインダー分子と比較して、TDCC効力の8倍を超える増大を示した。対照として使用される、GFPを標的とする対照三重特異性タンパク質は、このアッセイでは活性を有していなかった(図11に示されるように)。

【0203】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3: 抗 D L L 3 三重特異性タンパク質の相対親和度

名称	K _D (M)	名称	K _D (M)	名称	K _D (M)	名称	K _D (M)
4A010	2.3E-09	2G03	5.6E-09	4C06	6.8E-09	1G07	8.3E-09
2E011	2.4E-09	2B07	5.7E-09	2D03	6.8E-09	1H010	8.4E-09
1C010	2.5E-09	1B011	5.7E-09	1B010	6.8E-09	2E09	8.5E-09
3H011	2.7E-09	1H01	5.7E-09	1D06	6.8E-09	1C012	8.5E-09
1E011	2.7E-09	1E010	5.7E-09	3G010	6.9E-09	1A07	8.6E-09
1H012	3.5E-09	4F010	5.8E-09	4C010	7.0E-09	3H010	8.6E-09
4G01	3.6E-09	1D01	5.8E-09	1E02	7.0E-09	4D04	8.6E-09
1A011	3.7E-09	1F05	5.8E-09	1A01	7.0E-09	1B03	8.7E-09
4D01	3.7E-09	1D03	5.8E-09	4B02	7.1E-09	4F09	8.8E-09
4E02	3.8E-09	4D011	5.8E-09	1C07	7.1E-09	4G09	8.8E-09
2E05	3.9E-09	1F012	5.8E-09	3F011	7.1E-09	3G04	8.8E-09
4B011	3.9E-09	3C08	5.9E-09	1E07	7.1E-09	2A05	8.9E-09
1F02	4.0E-09	2F03	5.9E-09	4E08	7.2E-09	2A06	8.9E-09
1A05	4.0E-09	4D08	5.9E-09	3B05	7.2E-09	1F06	8.9E-09
2A011	4.0E-09	3D07	5.9E-09	2B012	7.3E-09	1B07	8.9E-09
2E010	4.0E-09	2D07	6.0E-09	3G09	7.3E-09	4H08	8.9E-09
2C02	4.1E-09	2E02	6.0E-09	3B07	7.3E-09	4A02	9.0E-09
2E01	4.1E-09	4C011	6.0E-09	2D010	7.3E-09	4F08	9.0E-09
2G08	4.1E-09	2C08	6.1E-09	2B05	7.4E-09	4E010	9.0E-09
1C01	4.3E-09	1C03	6.1E-09	4D06	7.5E-09	3H01	9.0E-09
4B07	4.3E-09	2H07	6.1E-09	4G011	7.5E-09	3B011	9.0E-09
1E09	4.4E-09	4H04	6.1E-09	4C07	7.5E-09	4A09	9.0E-09
2H02	4.4E-09	1C02	6.2E-09	3F05	7.5E-09	4E09	9.1E-09
3F010	4.4E-09	2C07	6.2E-09	2C010	7.6E-09	3C02	9.1E-09
1D011	4.4E-09	1H011	6.2E-09	2B03	7.6E-09	2F01	9.2E-09
3C04	4.5E-09	1H07	6.2E-09	4G08	7.6E-09	3A04	9.2E-09
4H011	4.5E-09	2D04	6.2E-09	1C011	7.6E-09	1D012	9.3E-09
4D09	4.7E-09	3A09	6.3E-09	2A08	7.7E-09	1E08	9.4E-09
1A012	4.9E-09	2H04	6.3E-09	1A04	7.8E-09	4A05	9.4E-09
2D012	4.9E-09	1F010	6.3E-09	3C09	7.8E-09	1F01	9.4E-09
3C03	4.9E-09	1A03	6.3E-09	2H06	7.9E-09	2F02	9.6E-09
1F011	5.0E-09	2C09	6.4E-09	2G09	8.0E-09	1D04	9.7E-09
2H011	5.0E-09	2H010	6.4E-09	2F07	8.0E-09	4G05	9.7E-09
1D010	5.0E-09	4D05	6.5E-09	1B05	8.0E-09	4F04	9.8E-09
4C01	5.1E-09	2G07	6.5E-09	2A01	8.0E-09	4A07	9.8E-09
1B01	5.2E-09	1A010	6.5E-09	3H06	8.0E-09	4G010	9.9E-09
1D09	5.2E-09	2F09	6.5E-09	1E04	8.1E-09	4D010	9.9E-09
1E012	5.3E-09	2B02	6.6E-09	1C04	8.1E-09	3H03	9.9E-09
3D011	5.3E-09	4C03	6.6E-09	3A02	8.1E-09	3F06	9.9E-09
1C05	5.3E-09	1A09	6.6E-09	2A03	8.2E-09	1D08	1.0E-08
2H03	5.3E-09	2D06	6.6E-09	3G01	8.2E-09	2B010	1.0E-08
1B09	5.4E-09	1G01	6.6E-09	4F011	8.2E-09	3B01	1.0E-08
4B09	5.4E-09	2C06	6.7E-09	2D09	8.2E-09	3D01	1.0E-08
2D011	5.4E-09	4C02	6.8E-09	3C05	8.2E-09	4A01	1.0E-08
2A04	5.6E-09	2C04	6.8E-09	4C05	8.3E-09	2B01	1.0E-08
1A06	5.6E-09	3A011	6.8E-09	1C06	8.3E-09	3C06	1.0E-08
4A011	5.6E-09	1G011	6.8E-09	2D05	8.3E-09	1H02	1.0E-08

【 0 2 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

名称	K _D (M)	名称	K _D (M)
1G09	1.0E-08	3D010	1.4E-08
4E06	1.0E-08	3F08	1.4E-08
2F06	1.0E-08	3H09	1.4E-08
2A09	1.0E-08	3C01	1.4E-08
3E09	1.0E-08	3A05	1.5E-08
1F04	1.0E-08	4F02	1.5E-08
4B08	1.0E-08	4G02	1.5E-08
2G04	1.1E-08	3B06	1.5E-08
4B01	1.1E-08	4C08	1.6E-08
1B02	1.1E-08	3A06	1.6E-08
1B04	1.1E-08	3D05	1.6E-08
2E06	1.1E-08	4H09	1.6E-08
3E011	1.1E-08	4H07	1.6E-08
4E01	1.1E-08	3A01	1.6E-08
3D03	1.1E-08	3E01	1.6E-08
4E07	1.1E-08	4B06	1.6E-08
1G04	1.1E-08	1H08	1.7E-08
3E04	1.1E-08	3G011	1.7E-08
2B011	1.1E-08	3D08	1.7E-08
3E02	1.2E-08	2E08	1.7E-08
3D02	1.2E-08	4H06	1.8E-08
3A010	1.2E-08	2H08	1.8E-08
2C01	1.2E-08	4B05	1.8E-08
3G06	1.2E-08	4G07	1.8E-08
3B010	1.2E-08	3G02	2.0E-08
3A03	1.2E-08	3E03	2.0E-08
3F09	1.2E-08	2F08	2.0E-08
4B04	1.2E-08	4G03	2.0E-08
3G08	1.2E-08	3B09	2.0E-08
3A08	1.2E-08	4H01	2.1E-08
3B02	1.2E-08	3B04	2.4E-08
4F03	1.2E-08	4A08	2.4E-08
1B08	1.2E-08	1C08	2.5E-08
2G011	1.3E-08	4D03	2.6E-08
3G07	1.3E-08	1G06	2.6E-08
4E011	1.3E-08	4D02	3.0E-08
3H07	1.3E-08	1F08	3.1E-08
1F07	1.3E-08	3D09	3.2E-08
4H03	1.3E-08	4A04	3.5E-08
4A06	1.3E-08	1F09	3.5E-08
3F03	1.3E-08	4H05	6.4E-08
3C011	1.4E-08		
1D02	1.4E-08		
1H06	1.4E-08		
2D02	1.4E-08		
1E05	1.4E-08		
1G05	1.4E-08		

10

20

30

40

【 0 2 0 5】

【表 4】

表 4: 3つの異なる濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を使用して決定された
ヒトDLL3の結合定数、および、単一の濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を
使用して決定されたカニクイザルDLL3の結合定数

名称	ヒトK _D (nM)	カニクイザ ルK _D (nM)
1H012	2.9	4.3
1A011	3.5	3.6
2E05	3.5	4.8
4H011	3.9	5.7
3C04	4.0	5.7
2E02	4.4	3.4
2H02	4.4	5.2
3A011	7.3	8.8
3A02	7.8	9.5
4D09	8.1	8.2
DH43	8.9	8.5
DH6	9.0	10

【 0 2 0 6 】

【表 5】

表 5: ヒト T 細胞を使用して 3 回試験された、馴化培地における親和性成熟抗 D L L 3 三重特異性タンパク質の親和性の DMS-153 TDCC 値

名称	EC ₅₀ (M)
1H012	2.8E-11
2H02	3.1E-11
2E010	3.1E-11
2E05	3.3E-11
2E01	3.3E-11
4H011	3.6E-11
4E02	4.1E-11
4B011	4.8E-11
2F11	4.9E-11
4H04	5.1E-11
1A011	5.1E-11
4D09	5.2E-11
3C04	5.2E-11
2E02	5.9E-11
3D07	6.1E-11
4B07	6.7E-11
4C06	6.8E-11
2A04	8.1E-11
1C03	9.6E-11
3H06	1.2E-10
3H011	1.2E-10
2E011	1.9E-10
DH43	2.0E-10
DH6	3.4E-10

【0207】

実施例 4：実施例 3 から選択された D L L 3 結合分子の哺乳動物細胞へのクローニング

実施例 3 に記載される抗 D L L 3 三重特異性タンパク質、ならびに、親の D L L 3 バインダー分子を、CHO 細胞発現ベクターへとサブクローン化し、CHO 細胞中で安定してトランスフェクトした (Running Deer and Allison 2004. Biotechnol. Prog. 20: 880-889 を参照)。D L L 3 バインダー分子は以下のとおりであった：2 E 0 5-M 1 0 6 Q (SEQ ID No. 228)；2 C 0 4 (SEQ ID No. 181)；4 D 0 9-M 3 4 L (SEQ ID No. 366)；4 D 0 9 (SEQ ID No. 330)；2 E 0 5-M 1 0 6 Y (SEQ ID No. 227)；1 H 0 1 2 (SEQ ID No. 162) (本明細書において 1 H 1 2 とも呼ばれる)；2 E 0 5 (SEQ ID No. 199)；2 H 0 2 (SEQ ID No. 221)；4 D 0 1 1 (SEQ ID No. 332) (本明細書において 4 D 1 1 とも呼ばれる)；2 E 0 2 (SEQ ID No. 198)；4 H 1 1-M 3 4 L (SEQ ID No. 367)；1 A 0 1 1 (SEQ ID No. 95) (本明細書において 1 A 1 1 とも呼ばれる)；D H 6 (SEQ ID No. 75)；および、D H 4 3 (SEQ ID No. 68)。抗 D L L 3 三重特異性タンパク質を、プロテイン A およびイオン交換クロマトグラフィーを使用して、安定したクローンのプールからの馴化培地における C

H O細胞での発現後に精製した。精製したタンパク質を、実施例2に記載される方法と同じ方法を使用して、T D C Cアッセイを試験した。本実施例のT D C CアッセイからのE C₅₀値を表6に表記し、データのグラフを図12-15に示す。最も強力な分子(2 E 0 5 - M 1 0 6 Q (S E Q I D N O . 2 2 8))は、41 nMのE C₅₀価を有しており、親の分子(D H 4 3)よりも6.6倍強力である。D H 6に由来する最も強力な分子は4 D 0 9 - M 3 4 L (S E Q I D N O . 3 6 6)であり、これは54 nMのE C₅₀価を有しており、親の分子(D H 6)よりも4.4倍強力である。

【0208】

【表6】

表6: CHO発現および精製された親和性成熟抗D L L 3三重特異性タンパク質のT D C C活性

名称	EC ₅₀ (M)
2E05-M106Q	4.10E-11
2C04	4.30E-11
4D09-M34L	5.40E-11
4D09	6.00E-11
2E05-M106Y	6.30E-11
1H12	6.30E-11
2E05	7.20E-11
2H02	9.60E-11
4D11	9.80E-11
2E02	1.20E-10
4H11-M34L	1.30E-10
1A11	1.70E-10
DH6	2.40E-10
DH43	2.70E-10

【0209】

実施例5：親和性が改善された抗D L L 3バインダーを得るための親和性成熟

より強力な抗D L L 3バインダーを得るために、2ラウンド目の親和性成熟を実施した。ファージディスプレイライブラリーを、D H 6 (S E Q I D N O . 7 5) およびD H 5 8 (S E Q I D N O . 7 4) の親配列に基づいて作成した。このラウンドの親和性成熟からのバインダーの配列は、S E Q I D N O . 3 6 8 ~ 4 4 2 で提供される。このラウンドの親和性成熟から同定されたD L L 3バインダーのC D R 1配列は、S E Q I D N O . 8 1 0 ~ 8 8 4 であり、このラウンドの親和性成熟から同定されたD L L 3バインダーのC D R 2配列は、S E Q I D N O . 1 2 5 2 ~ 1 3 2 6 であり、このラウンドの親和性成熟から同定されたD L L 3バインダーのC D R 3配列は、S E Q I D N O . 1 6 9 2 ~ 1 7 6 8 である。表7は、ファージディスプレイ選択後にD H 6 D L L 3バインダー配列で得られたC D R変異を提供する。

【0210】

シグナルドメインと、それに続く抗D L L 3配列と、それに続くG G G G S G G G S リンカー (S E Q I D N O . 1 8 0 8) と、それに続く抗ヒトアルブミン単ドメイン抗体10G (S E Q I D N O . 1 7 7 4) と、それに続くG G G G S G G G S リンカー (S E Q I D N O . 1 8 0 8) と、それに続く、抗ヒトC D 3抗体2B2 (S E Q I D N O . 1 7 9 3) と、それに続くH H H H H H タグ (S E Q I D N O . 1 8 1 9) を含む発現構築物において、上記のように同定された親和性成熟抗D L L 3配列を発現ベク

ターへとクローン化して、抗DLL3三重特異性構築物を生成した。

【0211】

次いで、親和性成熟抗DLL3結合配列を含む抗DLL3三重特異性構築物を、EXPI293（商標）細胞へとトランスフェクトした。その後、これらの抗DLL3三重特異性構築物を、プロテインA結合部位を用いて操作し、および、トランスフェクトしたEXPI293（商標）細胞からの馴化培地中の抗DLL3三重特異性構築物の量を、プロテインAチップを備えたオクテット機器を使用して定量化した。抗DLL3三重特異性タンパク質と同様の分子量の対照三重特異性タンパク質を、基準として使用した。

【0212】

既知の濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を有する馴化培地を使用して、ヒトDLL3タンパク質のビオチン化されたバージョンをヒトIgG1融合タンパク質として発現させる方法を用いて、ヒトDLL3タンパク質への抗DLL3三重特異性タンパク質の相対的結合親和性を測定し、その結合親和性測定は、ストレプトアビジンチップを備えたオクテット機器で行った。単一の50 nMの濃度の抗DLL3三重特異性タンパク質を使用して K_D 測定を行い、これにより、効力のランク付けが可能になった。測定した親和性を、表8に表記する。試験した配列はすべて、0.3 nM～34 nMの範囲の K_D 値でヒトDLL3に結合することがわかった。

【0213】

馴化培地をT細胞依存性細胞傷害アッセイでも試験した（Nazarian AA, Archibeque IL, Nguyen YH, Wang P, Sinclair AM, Powers DA. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27）。このアッセイでは、ルシフェラーゼ標識DMS-153細胞を、精製したヒトT細胞と組み合わせ、および、抗DLL3三重特異性タンパク質の滴定を行った。抗DLL3三重特異性タンパク質が、DLL3を発現するDMS-153細胞を死滅させるようにT細胞を導く場合、実験の開始から48時間後にルシフェラーゼアッセイを実行することにより決定されるDMS-153細胞の生存率は減少するはずであるという仮定を立てた。図16は、以下のDLL3結合ドメイン：51A02（SEQ ID No. 409）、51G02（SEQ ID No. 425）、52B01（SEQ ID No. 430）、52C04（SEQ ID No. 431）、51A05（SEQ ID No. 411）、52D04（SEQ ID No. 432）、51E05（SEQ ID No. 420）、51H05（SEQ ID No. 429）を含む抗DLL3三重特異性タンパク質、および精製したDH43タンパク質（SEQ ID No. 68）、ならびに精製したDH6タンパク質（SEQ ID No. 75）の代表的なTDCCデータのグラフを示す。TDCCアッセイからの EC_{50} 値を表9に表記する。上記値は、4.2 pM～1.5 nMの範囲であった。TDCCアッセイの陰性対照は、DMS-153細胞を死滅させるようにT細胞を導かなかった、DLL3の代わりにGFPを標的とする三重特異性タンパク質（図16に示されるような）であった。

【0214】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7: DH6 およびその誘導体のアミノ酸位置による CDR 配列の変異体

CDR	アミノ酸位置	CDR アミノ酸
CDR1	26	A, D, E, F, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, V, W, Y
	27	D, E, H, K, M, P, R, S, T, Y
	28	A, D, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, V, Y
	29	K, S, V
	30	A, F, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y
	31	D, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, V, Y
	32	L, M
	33	S
	34	I, L, M, S, T, V
	35	A
CDR2	50	G
	51	I, V
	52	S
	53	A, D, E, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y
	54	A, D, E, G, H, N, R, T
	55	G
	56	H, P, R, S
	57	A, H, I, K, M, N, Q, R, T, V
	58	A, D, G, H, I, L, M, N, S, T, V, Y
	59	Y
	60	A, F, I, L, M, R, S, T, V, Y
	61	A, D, E, G, H, K, L, N, R, S, V
	62	S
	63	V
	64	K
	65	G
CDR3	98	L, Y
	99	D, E, G, H, K, N, Q, R, S, T, V, Y
	100	Q, W
	101	A, D, E, G, H, I, K, L, M, P, R, S, T, V
	102	A, D, E, G, N, R, S, T, Y
	103	A, P, R, S
	104	A, D, F, G, H, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	105	A, G, I, K, P, Q, R, S, T
	106	F, H, Y

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8: 単一の濃度の抗 D L L 3 三重特異性タンパク質を使用して決定されたヒト D L L 3 の結合定数

名称	K _D (nM)
53A05	3.1E-10
53A04	4.2E-10
53C04	5.0E-10
52D04	5.0E-10
53B05	6.0E-10
51G10	6.0E-10
52B01	6.1E-10
51H05	6.7E-10
53B06	7.1E-10
54B05	7.6E-10
52C04	8.2E-10
42C03	8.8E-10
51A01	9.2E-10
51E05	9.7E-10
53A09	9.7E-10
51H04	1.0E-09
42A06	1.0E-09
41H03	1.0E-09
51A05	1.1E-09
42E05	1.2E-09
51A02	1.2E-09
42D08	1.3E-09
51G02	1.3E-09
42B10	1.3E-09
42G07	1.3E-09
41D01	1.4E-09
51F03	1.4E-09

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

名称	K _D (nM)
42D06	1.5E-09
41H04	1.5E-09
51B01	1.6E-09
42C08	1.8E-09
42A03	1.9E-09
42A11	2.0E-09
42H08	2.1E-09
51A03	2.2E-09
42C11	2.3E-09
41C02	2.4E-09
51B11	2.4E-09
51F02	2.4E-09
42H05	2.7E-09
41D02	2.7E-09
42D05	2.7E-09
42E02	2.9E-09
42H11	3.1E-09
42A07	3.2E-09
42C10	3.2E-09
42B06	3.2E-09
42F08	3.2E-09
51D03	3.3E-09
41E02	3.4E-09
42G05	3.4E-09
51E02	3.5E-09
42C01	3.6E-09
42A08	3.6E-09
42E06	3.8E-09
42E07	3.9E-09

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 8－3】

名称	K _D (nM)
41G01	4.0E-09
42E01	4.0E-09
41D03	4.8E-09
41E01	5.3E-09
42D07	5.3E-09
42F01	5.5E-09
42C07	6.4E-09
51F04	6.7E-09
51E03	7.2E-09
51C02	7.5E-09
51D01	7.9E-09
41B11	9.9E-09
51B04	1.6E-08
51F01	1.6E-08
42F10	1.7E-08
51G04	2.1E-08
41F07	2.5E-08
41D07	3.4E-08

10

20

30

【 0 2 1 8 】

40

50

【表 9 - 1】

表 9: ヒト T 細胞を使用して 3 回試験された、馴化培地における
親和性成熟抗 D L L 3 三重特異性タンパク質の DMS - 1 5 3 T D C C 値

名称	TDCC EC ₅₀ (M)
52D04	4.2E-12
51H05	5.3E-12
52B01	5.5E-12
54B05	6.2E-12
53C04	6.2E-12
51G10	6.6E-12
51G02	6.8E-12
53B06	7.7E-12
52C04	8.2E-12
53A04	8.2E-12
51A02	9.5E-12
51A05	9.6E-12
53A09	9.7E-12
51E05	1.1E-11
51F03	1.1E-11
51H04	1.2E-11
53B05	1.2E-11
53H04	1.3E-11
53A05	1.6E-11
51B01	1.8E-11
42D08	1.9E-11
51A01	1.9E-11
41E02	2.1E-11
41D01	2.3E-11
42C03	2.5E-11
42A03	2.5E-11
42F10	2.5E-11
51B11	2.7E-11

【 0 2 1 9 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

名称	TDCC EC ₅₀ (M)
42A07	2.8E-11
42G07	2.8E-11
42A06	2.8E-11
42F08	3.1E-11
42E05	3.4E-11
42C01	3.5E-11
42D05	3.6E-11
41C02	3.6E-11
51D03	3.8E-11
42H05	3.8E-11
51E02	3.8E-11
42C10	3.9E-11
42D06	4.0E-11
42H08	4.0E-11
42A11	4.2E-11
41D02	4.4E-11
42A08	4.5E-11
42E02	4.7E-11
41D03	4.8E-11
41G01	5.0E-11
42C11	5.3E-11
51A03	5.4E-11
42G05	5.9E-11
42B10	6.6E-11
42D07	8.5E-11
42F01	8.9E-11
42C08	9.4E-11
42E07	1.0E-10
42E01	1.0E-10
51C02	1.0E-10

10

20

30

40

【 0 2 2 0】

【表 9 - 3】

名称	TDCC EC ₅₀ (M)
42B06	1.1E-10
41E01	1.1E-10
51F04	1.2E-10
51F02	1.2E-10
42C07	1.3E-10
51D01	1.3E-10
42E06	1.8E-10
51F01	5.5E-10
51E03	1.4E-09
51B04	1.5E-09

10

【0221】

20

実施例 6：親和性が改善された抗 D L L 3 バインダーを得るための親和性成熟

実施例 5 に記載されるアッセイで最も強力な T D C C 活性を有していた D L L 3 結合配列を含む特定の抗 D L L 3 三重特異性タンパク質と、親の D L L 3 バインダー D H 6 を含む抗 D L L 3 の三重特異性タンパク質とを、C H O 細胞発現ベクターへとサブクローン化し、C H O 細胞に安定してトランスフェクトした (Running Deer and Allison 2004. Biotechnol. Prog. 20:880-889 を参照)。D L L 3 結合配列は以下のとおりであった：D H 6 (S E Q I D N o . 7 5) ; 5 1 A 2 (S E Q I D N o . 4 0 8) ; 5 1 A 5 (S E Q I D N o . 4 1 1) ; 5 1 F 3 (S E Q I D N o . 4 2 3) ; 5 1 G 2 (S E Q I D N o . 4 2 5) ; 5 1 G 1 0 (S E Q I D N o . 4 2 7) ; 5 1 H 5 (S E Q I D N o . 4 2 9) ; 5 1 X 5 (S E Q I D N o . 1 8 8 6) ; 5 2 B 1 (S E Q I D N o . 4 3 0) ; 5 2 C 4 (S E Q I D N o . 4 3 1) ; および、5 2 D 4 (S E Q I D N o . 4 3 2) 。三重特異性タンパク質を、プロテイン A およびイオン交換クロマトグラフィーを使用して、安定したクローンのプールから馴化培地へと精製した。精製したタンパク質の S D S - P A G E 画像が図 1 7 で提供される。

30

【0222】

オクテットストレプトアビジンチップ上で固定された、6 0 n M 、 2 0 n M 、 6 . 6 7 n M 、 および 2 . 2 2 n M の濃度のビオチン化 D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を使用して、ヒトとカニクイザルの D L L 3 の親和性測定を行った。上記測定から決定された親和性を、表 1 0 に表記する。この実験では、親和性成熟 D L L 3 バインダー配列に対する親の D L L 3 バインダー配列である、D H 6 を含む抗 D L L 3 三重特異性は、ヒト D L L 3 で 1 3 . 5 n M 、 およびカニクイザル D L L 3 で 1 1 n M の K _D 値であった。それに対し、この実験で試験された親和性成熟 D L L 3 バインダー分子を含む 1 0 の抗 D L L 3 三重特異性タンパク質は、ヒト D L L 3 で 0 . 9 ~ 2 . 2 n M の範囲の K _D 値、およびカニクイザル D L L 3 で 1 . 4 ~ 3 . 4 n M の範囲の K _D 値を有していた。したがって、親和性の改善は、ヒト D L L 3 で 6 . 1 ~ 1 5 倍の範囲、およびカニクイザル D L L 3 で 3 . 2 ~ 7 . 9 倍の範囲であった。

40

【0223】

D L L 3 を発現する 2 つの追加の細胞株 (D M S - 5 3 および N C I - H 5 1 0 A) がアッセイに含まれていることを除いて、実施例 2 に記載される方法と同じ方法を使用して

50

、精製されたタンパク質をT D C Cアッセイで試験した。これらのT D C CアッセイからのE C ₅₀値が表11に表記され、D M S - 53およびD M S - 153のT D C Cデータのグラフが図18 - 19にそれぞれ提供される。G F Pを標的とする三重特異性分子は、これらのアッセイでは活性を有していなかった（図18 - 19に示されるように）。親の分子D H 6と比較して、E C ₅₀値が、D M S - 153細胞で2.3 ~ 12.1倍、N C I - H 510A細胞で4.5 ~ 31.5倍、D M S - 153細胞で8.1 ~ 26.1倍改善された。

【0224】

【表10】

表10: インビトロでのヒトD L L 3タンパク質とカニクイザルD L L 3タンパク質に対する、精製されたC H O発現親和性成熟抗D L L 3三重特異性タンパク質の親和性

名称	huDLL3	cyDLL3
	K _D (nM)	K _D (nM)
DH6	13.5	11.0
51A2	1.2	2.0
51A5	1.2	1.6
51F3	1.4	2.0
51G2	2.0	3.4
51G10	0.9	1.4
51H5	0.9	1.6
51X5	1.0	1.5
52B1	1.1	1.9
52C4	2.2	3.0
52D4	0.9	1.7

【0225】

【表 1 1】

表 11: DMS 1 5 3、NCI-H 5 1 0 A、および DMS 5 3 の細胞株、ならびにヒト T 細胞を有する、精製された CHO 発現親和性成熟抗 D L L 3 三重特異性タンパク質の T D C C 活性

名称	DMS153 EC ₅₀ (pM)	NCI- H510A EC ₅₀ (pM)	DMS53 EC ₅₀ (pM)
51A2	16.7	9.1	9.8
51G2	37.7	3.7	15.9
51G10	11.0	2.3	9.6
51H5	6.0	2.4	5.4
51X5	9.0	2.8	8.3
52B1	9.1	1.3	6.5
52C4	17.9	2.0	15.9
52D4	7.2	2.5	4.9

10

20

【0 2 2 6】

実施例 7：本開示の D L L 3 結合タンパク質を含む例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質を使用する、T 細胞依存性細胞傷害アッセイ

本開示の D L L 3 結合ドメイン (5 2 D 0 4 (S E Q I D N O . 4 3 2)) を含むいくつかの例示的な D L L 3 三重特異性タンパク質を、T 細胞依存性細胞傷害 (T D C C) アッセイで試験し (Nazarian AA, Archibeque IL, Nguyen YH, Wang P, Sinclair AM, Powers DA. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27 を参照)、その結果を図 2 2 - 2 4 に示す。三重特異性タンパク質は、図 2 0 に示されるように、抗 D L L 3 : 抗 A L B : 抗 C D 3 構成 (T A C) において、あるいは、図 2 1 に示されるように、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 D L L 3 (C A T) 構成において、D L L 3 結合ドメイン、アルブミン結合ドメイン (抗 A L B)、および C D 3 結合ドメイン (抗 C D 3) を含んでいた。T D C C アッセイを、1 5 m g / m l のヒト血清アルブミン (H S A) の存在下または非存在下で実行した。このアッセイでは、ルシフェラーゼ標識 N C I - H 2 1 7 1 (図 2 2)、DMS-79 (図 2 3)、SHP 7 7 (図 2 4)、または WM 2 6 6 4 (図 2 5) の細胞を、精製されたヒト T 細胞と組み合わせ、および、アルブミンの存在下または非存在下で、例示的な D L L 3 標的化三重特異性タンパク質の滴定を行った。抗 D L L 3 結合三重特異性タンパク質が、D L L 3 を発現する N C I - H 2 1 7 1、DMS-79、SHP 7 7、または WM 2 6 6 4 の細胞を死滅させるように T 細胞を導く場合、実験の開始から 4 8 時間後にルシフェラーゼアッセイを実行することにより決定される、DMS-153 細胞の生存率が減少するはずであるという仮定を立てた。図 2 2 は、N C I - H 2 1 7 1 細胞を使用した、以下の D L L 3 結合ドメインを含む、T A C または C A T 構成の D L L 3 結合三重特異性タンパク質の代表的な T D C C データのグラフを示す。図 2 3 は、DMS-79 細胞を使用した、以下の D L L 3 結合ドメインを含む、T A C または C A T の構成の D L L 3 結合三重特異性タンパク質の代表的な T D C C データのグラフを示す。図 2 4 は、SHP 7 7 細胞を使用した、以下の D L L 3 結合ドメインを含む、T A C または C A T の構成の D L L 3 結合三重特異性タンパク質の代表的な T D C C データのグラフを示す。図 2 5 は、WM 2

30

40

50

664細胞を使用した、以下のDLL3結合ドメインを含む、TACまたはCATの構成のDLL3結合三重特異性タンパク質の代表的なTDCCデータのグラフを示す。TDCCアッセイのEC₅₀値が表12に表記される。グラフ中に示され、かつEC₅₀値によって示されるように、ヒト血清アルブミン（HSA）の存在下において、CAT配向を有するDLL3結合三重特異性タンパク質（図21）は、TDCCアッセイにおいて、TAC構成を有するDLL3三重特異性タンパク質よりも強力であった。

【0227】

【表12】

表12: NCI-H2171、DMS-79、SHP77、および細胞株、ならびにヒトT細胞を有する例示的な抗DLL3三重特異性タンパク質のTDCC活性

細胞株		HASを用いない EC ₅₀ (pM)	HASを用いた EC ₅₀ (pM)
NCI-H2171	α DLL3: α ALB: α CD3	3	224
	α CD3: α ALB: α DLL3	2	84
DMS-79	α DLL3: α ALB: α CD3	1.1	115
	α CD3: α ALB: α DLL3	0.7	41
SHP77	α DLL3: α ALB: α CD3	21*	3953
	α CD3: α ALB: α DLL3	11*	821
WM2664	α DLL3: α ALB: α CD3	9*	855
	α CD3: α ALB: α DLL3	10*	422

*15mg/mlのウシ血清アルブミン(BSA)が、これらのHSAを用いないアッセイに含まれていた; α ALBドメインはBSAに結合しなかった(図示せず)。

【0228】

実施例8：ヒトT細胞への例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の結合

細胞結合試験では、ヒトT細胞を、例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の存在下または非存在下で培養した（抗DLL3：抗ALB：抗CD3（TAC）構成（SEQ ID NO. 1891；あるいは、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成（SEQ ID NO. 1890）のいずれかで）。ヒトT細胞を、二次抗体（抗三重特異性抗体）を用いてさらに培養し、その二次抗体は、Alexa Fluor 647に結合された、例示的な三重特異性分子中の抗アルブミンドメインを認識することができる。抗三重特異性抗体の結合をフローサイトメトリーによって測定した。二次抗体単独を用いて培養された細胞、または例示的な三重特異性タンパク質あるいは二次抗体なしで培養された細胞（図26におけるプロット中の左ピーク）と比較して、抗三重特異性抗体の頑強な結合が、抗DLL3：抗ALB：抗CD3（TAC）構成の例示的なDLL3三重特異性タンパク質の存在下で見られた（図26におけるプロット中の右ピーク）。二次抗体単独を用いて培養された細胞、または例示的な三重特異性タンパク質あるいは二次抗体を用いずに培養された細胞（図27におけるプロット中の左ピーク）と比較して、抗三重特異性抗体の頑強な結合が、抗CD3：抗ALB：抗DLL3（CAT）構成の例示的なDLL3三重特異性タンパク質の存在下で見られた（図27におけるプロット中の右ピーク）。

【0229】

実施例9：癌細胞株を発現するDLL3への例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の結合

別の結合試験では、癌細胞[NCI-H82（肺癌細胞株）、SHP77（肺癌細胞株）、DMS53（肺癌）、またはNCI-H2171（肺癌細胞株）]を発現するDLL3を、例示的なDLL3標的化三重特異性分子（CATまたはTACの構成；SEQ ID NO. 1890およびSEQ ID NO. 1891）またはGFPを標的とする対照三重特異性分子を用いて培養した。インキュベーション後、細胞を洗浄し、結合されていない三重特異性分子を取り除き、および、Alexa Fluor 647あるいはFITCに

結合した三重特異性分子中の抗アルブミンのドメインを認識することができる二次抗体でさらに培養した。細胞への例示的なD L L 3標的化三重特異性分子の結合、または、細胞への対照の三重特異性分子の結合を、フローサイトメトリーによって測定した。G F Pを標的とする対照三重特異性分子で培養された細胞（図28におけるプロット中の左ピーク）と比較して、各細胞株へのD L L 3標的化三重特異性（T A C構成）の頑強な結合が観察された（図28におけるプロット中の右ピーク）。G F Pを標的とする対照三重特異性分子で培養された細胞（図29におけるプロット中の左ピーク）と比較して、各細胞株へのD L L 3標的化三重特異性（C A T構成）の頑強な結合も観察された（図29におけるプロット中の右ピーク）。D L L 3発現を欠く細胞株であるH C T 116（結腸癌細胞株）とN C I-H 292（肺癌細胞株）を用いた対照実験では、同様の量の抗三重特異性抗体が、例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質またはG F Pを標的とする対照三重特異性分子（図示せず）で培養された細胞に結合し、例示的なD L L 3標的化三重特異性分子がD L L 3発現を欠く細胞には結合しなかったことを示す。

【0230】

実施例10：D L L 3を発現する癌細胞株のT細胞媒介性死滅を導く例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質の能力

この試験の目標は、例示的なD L L 3標的化三重特異性分子がT細胞に、D L L 3を表現する細胞株、N C I-H 82、S H P 77、D M S 53、およびN C I-H 2171を殺させるように導くことができるか否かを評価することであった。この試験で使用されるD L L 3を表現する細胞を、ルシフェラーゼを発現するように操作した。

【0231】

T D C Cアッセイ（T細胞依存性細胞傷害アッセイ）では、4人の健康なドナー（ドナー2；ドナー47；ドナー81；ドナー86）のT細胞、およびD L L 3を表現する細胞を混合し、その混合物に、様々な量の例示的なD L L 3標的化三重特異性タンパク質（C A TまたはT A Cの構成；S E Q I D N O. 1890およびS E Q I D N O. 1891）を添加した。上記混合物を37℃で48時間培養した。対照として、G F Pを標的とする対照三重特異性分子を使用して並列実験を実施した。48時間後、残っている生存可能なD L L 3を表現する細胞の量を、発光アッセイを使用して定量化した。D L L 3標的化三重特異性分子（T A CおよびC A Tの構成の両方）が、4人の健康なドナー全員からのT細胞（T A C構成を使用した結果の場合、図30、31、32、および33を参照；C A T構成を使用した結果の場合、図34、35、36、および37を参照）に、4つのD L L 3を発現する細胞株をすべて死滅させるように効率的に導くことができたが、対照G F P T r i T A C分子がそのように効率的に導くことができなかったことが観察された（図30-37にも示される）。E C 50値を表13および表14に提示する。さらに、D L L 3標的T r i T A C、およびD L L 3発現、N C I-H 292、ならびにH C T 116を欠く細胞株を用いて、T D C Cアッセイを実行した。D L L 3標的T r i T A Cが、D L L 3発現を欠くこれらの2つの細胞株を死滅させるようにT細胞を導くことができなかったことが観察された（図示せず）。

【0232】

【表 13】

表 13: 4人の異なるドナーのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン (HSA) の存在下で試験された、抗DLL3:抗ALB:抗CD3 (TAC) 構成の、本開示のDLL3結合ドメイン (52D04) を含む例示的なDLL3標的三重特異性タンパク質を使用して実施された、TDCCアッセイのEC₅₀値

細胞株	EC ₅₀ (M)			
	ドナー 02	ドナー 47	ドナー 81	ドナー 86
NCI-H82	3.6E-11	3.3E-11	8.0E-11	1.4E-10
SHP77	2.7E-10	1.4E-10	3.8E-10	7.0E-10
DMS53	2.3E-10	2.8E-10	2.8E-10	7.7E-10
NCI-2171	4.0E-10	2.4E-10	7.5E-10	1.0E-09

10

【0233】

【表 14】

表 14: 4人の異なるドナーのT細胞を使用して、ヒト血清アルブミン (HSA) の存在下で試験された、抗CD3:抗ALB:抗DLL3 (CAT) 構成の、本開示のDLL3結合ドメイン (52D04) を含む例示的なDLL3標的三重特異性タンパク質を使用して実施された、TDCCアッセイのEC₅₀値

細胞株	EC ₅₀ (M)			
	ドナー 02	ドナー 47	ドナー 81	ドナー 86
NCI-H82	2.0E-11	1.6E-11	4.5E-11	5.9E-11
SHP77	6.3E-11	3.6E-11	8.4E-11	1.9E-10
DMS53	7.0E-11	7.2E-11	8.0E-11	2.2E-10
NCI-2171	1.6E-10	7.6E-11	2.9E-10	3.2E-10

20

【0234】

実施例 11: 例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質による、T細胞のDLL3依存性活性化

このアッセイでは、異なる4人の健康なドナー（ドナー2；ドナー35；ドナー47；およびドナー86）のT細胞およびNCI-H82細胞またはDMS53細胞を、例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質（CATまたはTACの構成；SEQ ID NO. 1890およびSEQ ID NO. 1891）で、37℃で48時間培養した。同じドナーのT細胞を、GFPおよびNCI-H82またはDMS53細胞を標的とする対照三重特異性分子（GFP TriTAC）でも、37℃で48時間培養した。48時間後、T細胞を採取し、T細胞上でのCD69およびCD25の発現をフローサイトメトリーによって測定した。図38-45で見られるように、NCI-H82細胞またはSHP77細胞、およびDLL3標的化三重特異性分子の存在下で、CD69あるいはCD25の発現の増加が4人の健康なドナー全員のT細胞上で検出されたが、陰性対照GFP TriTACの存在下では検出されなかった。DLL3発現を欠くHCT116細胞を用いて並列実験を実施した。HCT116細胞を用いて試験されたDLL3三重特異性分子では、CD69またはCD25の発現の増加が観察されなかった（図示せず）。

30

40

【0235】

実施例 12: 例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質によって誘導される、T細胞によるDLL3依存性サイトカイン産生

このアッセイでは、健康なドナーのT細胞およびNCI-H82あるいはSHP77細

50

胞を、例示的なD L L 3 標的化三重特異性分子（C A TまたはT A C構成；S E Q I D N O . 1 8 9 0およびS E Q I D N O . 1 8 9 1）で、3 7℃で4 8時間培養した。同じ被験者のT細胞を、G F PおよびN C I－H 8 2またはD M S 5 3細胞を標的とする対照三重特異性分子（G F P T r i T A C）でも、3 7℃で4 8時間培養した。4 8時間後、馴化培地を採取し、および、馴化培地中に存在する様々なサイトカインの量を、電気化学発光アッセイ（M e s o S c a l e D i s c o v e r y）を使用して測定した。N C I－H 8 2またはS H P 7 7細胞およびD L L 3 標的化三重特異性分子の存在下で、I F N γ 、I L－2、およびT N F α が上記培地中に分泌されたが、対照G F P標的T r i T A C分子の存在下では分泌されなかったことが観察された。T A C構成のD L L 3 標的化三重特異性分子について：I F N γ の産生が図4 6および図4 7で示される；I L－2の産生が図4 8および4 9で示される；T N F α の産生が図5 0および5 1で示される。C A T構成のD L L 3 標的化三重特異性分子について：I F N γ の産生が図5 2および5 3で示される；I L－2の産生が図5 4および5 5で示される；T N F α の産生が図5 6および図5 7で示される。

【0 2 3 6】

実施例1 3：例示的なD L L 3 標的化三重特異性タンパク質による、N C I－H 8 2 異種移植片の成長の阻害

この試験では、0日目に、 5×10^6 のヒトT細胞および 5×10^6 のN C I－H 8 2 小細胞肺癌細胞をマウスに注射した。1～10日目に、20、100、あるいは500 μ g / k gの用量の例示的なD L L 3 標的化三重特異性分子（C A TまたはT A Cの構成；S E Q I D N O . 1 8 9 0およびS E Q I D N O . 1 8 9 1）、あるいは500 μ g / k gの用量の陰性対照G F P標的T r i T A Cを、マウスの腹腔内（i . p .）に毎日注射した。7日目から24日目まで、数日ごとに腫瘍量を測定した。図5 8に示されるように、すべての用量のD L L 3 標的化三重特異性タンパク質が注射されたマウスにおいて、500 μ g / k gの用量のG F P標的T r i T A Cが投与されたマウスと比較して、腫瘍成長の有意な阻害が観察された。

【0 2 3 7】

実施例1 4：例示的なD L L 3 標的化三重特異性タンパク質による、N C I－H 8 2 異種移植片の除去

この試験では、0日目に、 5×10^6 のN C I－H 8 2 小細胞肺癌細胞を皮下注射した。8日目にマウスを無作為化し、1匹のマウス当たり 2×10^7 のヒトT細胞を注射した。9～18日目に、1、10、あるいは100 μ g / k gの用量の例示的なD L L 3 標的化三重特異性分子（C A T構成；S E Q I D N O . 1 8 9 0）、または100 μ g / k gの用量の陰性対照G F P標的T r i T A Cを、マウスの腹腔内に毎日注射した。8日目から29日目まで、数日ごとに腫瘍量を測定した。図5 9に示されるように、10 μ g / k gおよび100 μ g / k gの用量のD L L 3 標的化三重特異性分子が注射されたマウスにおいて、100 μ g / k gの用量のG F P標的T r i T A Cが投与されたマウスと比較して、腫瘍成長の有意な阻害が観察された。

【0 2 3 8】

実施例1 5：例示的なD L L 3 標的化三重特異性タンパク質による、S H P 7 7 異種移植片の成長の阻害

この試験では、0日目に、 5×10^6 のヒトT細胞および 1×10^7 のS H P 7 7 小細胞肺癌細胞をマウスに注入した。1～10日目に、1、10、あるいは100 μ g / k gの用量のD L L 3 標的化三重特異性分子（C A T構成；S E Q I D N O . 1 8 9 0）、または100 μ g / k gの用量の陰性対照G F P標的T r i T A Cを、マウスの腹腔内に毎日注射した。6日目から28日目まで、数日ごとに腫瘍量を測定した。図6 0に示されるように、10 μ g / k gおよび100 μ g / k gの用量のD L L 3 標的化三重特異性分子が注入されたマウスにおいて、100 μ g / k gの用量のG F P標的T r i T A Cが投与されたマウスと比較して、腫瘍成長の有意な阻害が観察された。

【0 2 3 9】

10

20

30

40

50

実施例 16：例示的な DLL3 標的化三重特異性タンパク質の薬物動態プロファイル

0.3 mg/kg で投与したときの DLL3 標的化三重特異性タンパク質の半減期は、
カニクイザルでは最大 3 日～最大 3.9 日である。

【0240】

本試験では、例示的な DLL3 標的化三重特異性分子（CAT 構成または TAC の構成
にある。SEQ ID No. 1890 と SEQ ID No. 1891）0.3 mg/kg
の投与量をカニクイザルに静脈内注入してから、注入後様々な時点で血清試料を採取し
た。2 匹のカニクイザルに各投与量を注入した。電気化学発光アッセイにおいて DLL3
標的化三重特異性分子を認識する抗イディオタイプ抗体を使用して、血清中の DLL3 標
的化三重特異性分子の量を測定した。図 6 1 は、様々な時点での血清中な DLL3 標的化
三重特異性分子の量に関するプロットを示す。その後、このデータを使用して、表 1 5 で
提供されるように DLL3 標的化三重特異性分子の薬物動態特性を算出した。この薬物動
態データに基づき、ヒトを対象とする週に 1 回または 2 回の投与スケジュールを企画した。

【0241】

【表 1 5】

表 15: 例示的な DLL3 標的化三重特異性分子の薬物動態

ID	半減期 (h)	AUC 0-inf (h*nM)	CL (L/h/kg)	Vss (l/kg)
1	93.1	7210	0.000832	0.0869
2	72.4	6690	0.000896	0.0731
3	82.6	7900	0.00076	0.0767
4	77	7890	0.00076	0.0712

【0242】

1 または 10 mg/kg で投与したときの DLL3 標的化三重特異性分子の半減期は、
カニクイザルでは最大 2.8 日～最大 3.3 日である。

【0243】

本試験では、例示的な DLL3 標的化三重特異性分子 1 mg/kg または 10 mg/kg
の投与量をカニクイザルに静脈内注入してから、注射後の様々な時点で血清試料を採取
した。2 匹のカニクイザルに各投与量を注入した。電気化学発光アッセイにおいて DLL
3 標的化 Tr i T A C を認識する抗イディオタイプ抗体を使用して、血清中の DLL 3 標
的化 Tr i T A C の量を測定した。図 6 2 は、様々な時点での血清中な DLL 3 標的化三
重特異性分子の量に関するプロットを示す。その後、このデータを使用して、表 1 6 で提
供されるように Tr i T A C 分子の薬物動態特性を算出した。この薬物動態データは、ヒ
トを対象に週に 1 回または 2 回投与することを示唆している。

【0244】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16: 例示的な DLL3 標的化三重特異性分子の薬物動態

投与量 (mg/kg)	半減期 (h)	C _{max} (nM)	AUC 0-inf (h*nM)	CL (mL/h/kg)	Vss (l/kg)
1	67.5	493	23,800	0.79	63.8
10	78.6	4,492	236,500	0.80	71.9

10

【0245】

最大 10 mg / kg の単回投与量を投与したとき、例示的な DLL3 三重特異性タンパク質はカニクイザルに対して忍容性を示した。

【0246】

主に例示的な DLL3 標的化三重特異性タンパク質 (CAT 構成にある) を 10 mg / kg 用量で投与したときに、血清中サイトカイン値の一時的な上昇を認めた (図 63 を参照。IFN γ は 1 番目のパネルに、IL-6 は 2 番目のパネルに、IL-10 は 3 番目のパネルに示す)。一時的な T 細胞辺縁趨向と T 細胞活性化も認めた (図示せず)。終末期と回復安楽死 (recovery euthanasia) では DLL3 三重特異性タンパク質に関連する肉眼的な所見も器官重量の差異も認められず、回復安楽死では DLL3 三重特異性タンパク質に関連する微視的な所見は認められなかった。

20

【0247】

DLL3 標的化 Tr i T A C を保持した細胞がカニクイザルへの投与後に致死活性を導いたことを実証するために、投与の 168 時間後に 10 mg / kg 投与群から採取した血清試料を DMS53 T D C C アッセイで検査し、解凍したばかりの DLL3 標的化 Tr i T A C を比較した。同一の細胞 DMS53 の細胞致死を血清試料と解凍したばかりのタンパク質に認める (図 64)。これより、DLL3 標的化 Tr i T A C はカニクイザルへの投与後 1 週間で T 細胞に標的細胞を死滅させる能力を保持することが示される。

【0248】

実施例 17: 異種移植片腫瘍モデル

30

本開示の例示的な抗 DLL3 標的化三重特異性タンパク質を異種移植片モデルに対して評価する。

【0249】

メスの免疫不全 NOD / s c i d マウスを致死量以下で照射し (2 Gy)、 1×10^6 の NC I - H 2 8 細胞を右背側側腹部の皮下に接種させる。腫瘍が 100 ~ 200 mm³ に達すると、動物を 3 つの処置群へと割り当てる。群 2 と 3 (各々 8 匹の動物) に、 1.5×10^7 の活性化ヒト T 細胞を腹腔内注入する。3 日後、群 3 の動物に、引き続き例示的な DLL3 三重特異性抗原結合タンパク質 (1、10、50、または 100 μ g / kg など) (q d x 9 d) を計 9 回、静脈内投与した。群 1 と 2 をビヒクルのみで処置する。体重と腫瘍体積を 30 日間測定する。

40

【0250】

先の実施例の例示的な DLL3 標的三重特異性タンパク質で処置した動物の腫瘍成長は、ビヒクルで処置した対照群それぞれと比較して統計的に著しく遅れていることが予想される。

【0251】

実施例 18: 神経内分泌癌患者への例示的な DLL3 三重特異性抗原結合タンパク質 (抗 DLL3 三重特異性タンパク質) の投与に対する概念実証臨床試験プロトコル

本試験は、神経内分泌癌に対する処置としての例示的な DLL3 標的抗原結合タンパク質を試験する第 I / II 相臨床試験である。

【0252】

50

試験アウトカム

【0253】

主要アウトカム：例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質の最大耐容量

【0254】

副次的アウトカム：例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質のインビトロ応答が臨床応答に関連するかどうかの判定。

【0255】

第I相

【0256】

本試験の第I相セクションで最大耐用量（MTD）を求めることとなる。

1. 1 本試験の第I相セクションで最大耐用量（MTD）を求める。

1. 2 例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質を評価するために、適格基準を満たす患者を本試験に登録する。

1. 3 目標は、参加者に重度または対処不可能な副作用を生じさせることなく安全に投与可能である例示的な抗DLL3三重特異性タンパク質の最大用量の特定である。投与量は、先の試験に登録された参加者の数、および前記投与量に対する忍容性がどれほど十分なものに左右される。全参加者が同じ投与量を受けるとは限らない。

【0257】

第II相

2. 1 続く第II相セクションではMTDによる処置を行い、その目標を、例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質による治療の結果、応答率が少なくとも20%になるかどうかの判定とする。

第II相に対する主要アウトカム——例示的なDLL3標的化三重特異性タンパク質による治療の結果、患者の少なくとも20%が臨床応答（急激な（blast）応答、軽微な応答、部分的応答、または完全応答）を達成するかどうかの判定。

【0258】

適格性：生検により神経内分泌腫瘍と証明されている患者。この患者はソマトスタチン受容体PETに対して実証されるようにソマトスタチン受容体が陽性である。

【0259】

すべての部位または起源を適格とする。

【0260】

機能性腫瘍と非機能性腫瘍を許容する。

【0261】

外科的減量の候補とならない患者。

【0262】

ECOGパフォーマンスステータスが0、1、または2の患者。

【0263】

年齢18歳以上の患者。

【0264】

書面のインフォームドコンセント文書を理解でき、これに署名する意思のある患者。

【0265】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され、かつ記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されるものであることは、当業者に明白である。多数の変形、変更、および置き換えは、本発明から逸脱することなく、当業者によって現在想到されるものである。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施に利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法と構造は、それにより包含されることが、意図されている。

【0266】

10

20

30

40

50

【表 17-1】

SEQ. ID NO.	名称	配列
1	DL1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSI FSIASMGWYRQAPGKQRELVAIVTSFSSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTGVIYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
2	DL74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGSIFSIASMGWYRQAPGKQRELVAIVTSFSSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTGVIYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
3	DL31	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSI FSIASMAWYRQAPGKQRELVAIVTSFSSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTGVIYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
4	DL3	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASESIFSI NVMAWHRQAPGKQRELVARITSGGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTGVIYCGAYQGLYAYWGQGTQVTVSS
5	DL80	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSITSMWYRQAPGKQRLVAIVTSFGSTNYAD SVKDRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCNGRVFDHVIYWGQGTQVTVSS
6	DL18	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAIVTTFDITNYAD SVKGRFTISRDNAKNMY LQMNSLKPEDTAVYLCNARAFGRDYWGQGTQVTVSS
7	DL94	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAIVTSFGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNMY LQMNSLKPEDTAVYRCNARTMGRDYWGQGTQVTVSS
8	DL17	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLN I KIMAWHRQAPGKQRELVAITLTSGGNTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
9	DL46	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLN I KIMAWHRQAPGKQRELVAITLTSGGNTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
10	DL15	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFN I KIMAWHRQAPGNQRELVAITLTSGGNTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCGLWNGVGGAYWGRGTQVTVSS
11	DL26	QVQLQDGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFN I KIMAWHRQAPGNQRELVAITLTSGGNTNYADS VKGRFTISRDNASNIVY LQMNSLKPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
12	DL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFN I KIMAWHRQAPGKQRELVAISLTSEGLTNYRD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
13	DL5	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAIVTGWSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVWLQMN SLEPDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS
14	DL22	QVQLQESGGGLVQVGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAIVTSYGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVWLQMN S LKPEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS
15	DL85	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHSMWYRQAPGKQRELVAIVTITYGSTNYID SVKGRFTISRDNKNTVY LQMNSLKPEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS
16	DL69	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSHNTMGWYRQAPGKQRLVARITTFGTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCNGESFGRIWYNWGQGTQVTVSS
17	DL27	QVQLQESGGGLVQAGASRLTCTASGGRFSYATMGWSRQAPGKQREMVARITSSGFSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNAVY LQMDSLKPEDTAVYYCNAQHFGTDSWGQGTQVTVSS
18	DL51	QVQLQESGGGLVQAGASRLTCTASGSRFSYATMGWSRQAPGKQRELVARITSSGFSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNAVY LQMDSLKPEDTAVYYCNAQQFGTDSWGQGTQVTVSS
19	DL54	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAPGKQRELVANMHSGGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNIVY LQMNSLKI EDTAVYYCRWYGIQRAEGYWGQGTQVTVSS
20	DL11	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTNYAD SVKGRFTVSRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
21	DL19	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
22	DL68	QVQLQESGGGLV VSGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAAYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
23	DL14	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTNYAD SVKGRFTISRDN AENTVY LQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGRDITYWGQGTQVTVSS
24	DL67	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTNYAD SVKGRFTISRDN AENTVY LQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGRNTYWGQGTQVTVSS
25	DL56	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTNYVD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
26	DL13	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISTDGTNYVD SVKDRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAAYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
27	DL77	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSIAWYRQAPGKKREL VAGISTDGTNYVD SVKDRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAAYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
28	DL79	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISTDGTNYVD SVKDRFTISRDNAKNTVY LQMNSLQPEDTAAYCYAYRWVGRDITYWGQGTQVTVSS
29	DL20	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTNYAD SVKGRFTISEGNAKNTVDLQMN S LQPEDTAVYYCYAYRWDRYTYWGQGTQVTVSS
30	DL41	QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSV SFLSMWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTNYAD SVKGRFTISEDNAKNTVDLQMN S LQPEDTAVYYCYAYRWIDRYTYWGQGTQVTVSS

【0267】

10

20

30

40

50

【表 17-2】

31	DL59	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGS TNYAD SVKGRFTISEDNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVDTRYTYWGQGTQVTVSS
32	DL16	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISSDGS TNYVD SVKGRFTISRDNAKNIVFLQMNSLQPDQTAVYYCYAYRWVGRDTRYTYWGQGTQVTVSS
33	DL6	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGS TDYID SVKGRFTISRDSANNTMYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWTRYTRYTYWGQGTQVTVSS
34	DL84	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPGKKREL VAGISSDGS THYVD SVKGRFAISRDN AENTVY LQMNDLQPDQTAVYYCYAYRWVGGYTYWGQGTQVTVSS
35	DL2	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCYFYFRVAASSMQYWGQGTQVTVSS
36	DL43	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVFYCYFYFRVSGSSMRYWGQGTQVTVSS
37	DL92	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPGKQREL VAGSSSDGS THYVD SVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCYANRGFAGAPSYWGQGTQVTVSS
38	DL10	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMFNSMGWHRQAPGKQREL VAIIRSGGS NYAD TVKGRFTISRDN TKNTVY LQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSYWGQGTQVTVSS
39	DL82	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMVNSMGWHRQAPGKQREL VALITSGGS NYAD TVKGRFTISRDN TKNTVY LQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSYWGQGTQVTVSS
40	DL23	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVMFNSMGWHRQPPGKQREL VAIITSGGS NYAD TVKGRFTISRDN TKNTVY LQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSYWGQGTQVTVSS
41	DL42	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSI FSIIVMGWYRQVPGKREWVATIFDGSY TNYAD SVKGRFTISRDNARKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCQTHWTQGSVPKESWGQGTQVTVSS
42	DL45	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSI FSDMSVWYRQAPGKQREL VASITTFGS TNYAD PVKGRFTISRDN AKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCSGRSYSSDYWGRGTQVTVSS
43	DL58	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRES VAITR DGT RNYAD SVKGRFTISRDN AKNTSYLQINS LKPEDTAVYSCYARYGDIN YWGKGTQVTVSS
44	DL70	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRES LATISRGG TRTYAD SVKGRFTISRDN AKNTSYLQINS LKPEDTAVYSCYARYGDIN YWGKGTQVTVSS
45	DL89	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSI FTNSMGWHRQGP GQREL VALIGS AGSTKYAD SVKGRFTISRDN AKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCFYDYSRSYWGQGTQVTVSS
46	DL38	QVQLQESGGGMVQPGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQREL AARITSGGIT KYADS VKGRFTISRDN AKKT VY LQMNSLKS EDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
47	DL52	QVQLQESGGGMVQAGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQREL AARITSGGIT KYADS VKGRFTISRDN AKKT VY LQMNSLKS EDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
48	DL64	QVQLQESGGGMVQAGGSLRLSCTASGSREISTMGWHRQAPGKQREL AARITSGGIT KYADS VKGRFTISRDN AKKT VY LQMNSLKS EDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
49	DL33	QVQLQESGGGSVQAGRS LGLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQREL AARITSGGIT KYADS VKGRFTISRDN AKKT VY LQMNSLKS EDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
50	DL12	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSI FRGAAMYWHRQAPGKQREL VAAITSGNTSYAD SVKGRFTISRDN AKNTMYLQIIS LKPEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGTQVTVSS
51	DL29	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSI SSFNFSWHRQAPGKERELAGVITRGGATNYAD SVKGRFTISRDN VKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCHGRS QLGS TWGQGTQVTVSS
52	DL61	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPGKQREL VAS IAGDGR TNYAE STEGRFTISRDDAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYAYYLDYAYWGQGTQVTVSS
53	DH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSI FSIASMGWYRQAPGKQREL VAVITSFS STNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCNARYFERTDWGQGT LVTVSS
54	DH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMFNSMGWHRQAPGKQREL VAIIRSGGS NYAD TVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCFYFQSSYWGQGT LVTVSS
55	DH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISVDGS TNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGRDTRYTYWGQGT LVTVSS
56	DH12	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSI FRGAAMYWHRQAPGKQREL VAAITSGNTSYAD SVKGRFTISRDN AKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGT LVTVSS
57	DH15	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNIKTMAWHRQAPGNQREL VATLTSGGNTNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCGLWNGVGGAYWGQGT LVTVSS
58	DH17	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTLNKIMAWHRQAPGKQREL VATLTSGGNTNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGT LVTVSS
59	DH18	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSI FSISSMSWYRQAPGKQREL VAAITTFDY TNYAD SVKGRFTISRDN AKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARAFGRDYWGQGT LVTVSS
60	DH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCYFYFRVAASSMQYWGQGT LVTVSS
61	DH22	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQREL VAAITSYGSTNYAD SVKGRFTISRDN AKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCNARSWNNYWGQGT LVTVSS

【0268】

10

20

30

40

50

【表 17-3】

62	DH23	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSVSMFNSMGWHRQPPGKQRELVAITSGGSSNYAD TVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGLTLTVSS
63	DH27	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCASGGRFSYATMGWSRQAPGKQREMARITSSGFSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNAQHFQDTSWGQGLTLTVSS
64	DH29	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSISSFNMSWHRQAPGKERELAGVITRGATNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCHGRSRLGSTWGQGLTLTVSS
65	DH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASESIFSIIVMAWHRQAPGKQRELVARITSGGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGAYQGLYAYWGQGLTLTVSS
66	DH38	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGITKYADS VKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGLTLTVSS
67	DH42	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCASGSIIFSIAVMGWYRQVPGKRREWVATIFDGSYTNAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCQTHWTQGSVPKESWGQGLTLTVSS
68	DH43	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYGQGLTLTVSS
69	DH45	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASSGIFSDMSMVYRQAPGKQRELVASITTFGSTNYAD PVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCSGRSYSSDYWGQGLTLTVSS
70	DH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAAITWGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARSNNYWGQGLTLTVSS
71	DH51	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCASGRFSYATMGWSRQAPGKQRELVARITSSGFSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNAQFGTDSWGQGLTLTVSS
72	DH54	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAPGKQRELVANMHSGGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCRWYGIQRAEGYWGQGLTLTVSS
73	DH56	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLMAWYRQAPGKQRELVAIGISTDGSSTNYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGRYTYWGQGLTLTVSS
74	DH58	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESVATITRDGTRNYAD SLKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINWYGQGLTLTVSS
75	DH6	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLMAWYRQAPGKQRELVAIGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTLTVSS
76	DH61	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPGKQRELVAIAGDGRNTYAE STEGRTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYLDYAYWGQGLTLTVSS
77	DH67	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLMAWYRQAPGKQRELVAIGISVDGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEGRNTYWGQGLTLTVSS
78	DH69	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSFSHTMGWYRQAPGKQRELVAITTFGTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGESFGRIWYNWGQGLTLTVSS
79	DH70	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESLATISRGGRTRYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINWYGQGLTLTVSS
80	DH80	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSFSITSMWYRQAPGKQRELVAIAITSGSTNYAD SVKDRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGRVFDHVVWGQGLTLTVSS
81	DH82	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMVNSMGWHRQAPGKQRELVALITSGGSSNYAD TVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGLTLTVSS
82	DH83	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNFKIMAWHRQAPGKQRELVASLTSEGLTNYRD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGLTLTVSS
83	DH84	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPGKQRELVAIGISSDGSTHYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGGYTYWGQGLTLTVSS
84	DH89	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSIFTNSMGWHRQPGKQRELVALIGSAGSTKYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYDSRSYWGQGLTLTVSS
85	DH92	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPGKQRELVAIGSSSDGSTHYVD SVRGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYANRGFAGAPSYWGQGLTLTVSS
86	DH94	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSIIFSISMSWYRQAPGKQRELVAIAITSGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARTMGRDYWGQGLTLTVSS
87	1A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGFTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSFYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRHVSGLSMRYWGQGLTLTVSS
88	1A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSRWYGQGLTLTVSS
89	1A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSKVYED SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYGQGLTLTVSS
90	1A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMSYWGQGLTLTVSS
91	1A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSKRYWGQGLTLTVSS
92	1A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGKQRELVAIGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRMVSGSSMRWYGQGLTLTVSS

【0269】

10

20

30

40

50

【表 17-4】

93	1A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KLYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVQSSSMRYWGQGLVTVSS
94	1A010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVYSSSMRYWGQGLVTVSS
95	1A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSRYWGQGLVTVSS
96	1A012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYSD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVLGSSSMRYWGQGLVTVSS
97	1B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGKQREL AAGISSDGS KVIAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
98	1B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
99	1B03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYTD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
100	1B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS LVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
101	1B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
102	1B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSGSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYSD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
103	1B08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYVD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
104	1B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYVD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
105	1B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTKSGSSSMRYWGQGLVTVSS
106	1B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVYSSSMRYWGQGLVTVSS
107	1C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYRD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
108	1C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYSD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
109	1C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
110	1C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
111	1C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSHMRYWGQGLVTVSS
112	1C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYED SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRAVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
113	1C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
114	1C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQREL PAGISSDGS KVIYAV SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSPMRYWGQGLVTVSS
115	1C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQREL VAGVSSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
116	1C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYED SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
117	1C012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGITSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAG SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
118	1D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSDINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
119	1D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSNGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRQVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
120	1D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVLAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRIVSGSSSMRYWGQGLVTVSS
121	1D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSKNAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVSGASMRYWGQGLVTVSS
122	1D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRTVHSGSSSMRYWGQGLVTVSS
123	1D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGS KVIYAD SVKGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYCY YFRMVSGSSSMRYWGQGLVTVSS

【0270】

10

20

30

40

50

【表 17-5】

124	1D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
125	1D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
126	1D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
127	1D012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSHINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSRVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
128	1E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGQTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
129	1E04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSRINGMGWYRRAPGKQRELPAIGISSDGSKAYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTASGSSMRYWGQGTTLTVSS
130	1E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSVINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAK SAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFNTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
131	1E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVIRGSSQRYWGQGTTLTVSS
132	1E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGSSSMRYWGQGTTLTVSS
133	1E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSSSMRYWGQGTTLTVSS
134	1E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGVSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRYWGQGTTLTVSS
135	1E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVIRGSSQRYWGQGTTLTVSS
136	1E012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRYWGQGTTLTVSS
137	1F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYGD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSRSSMRYWGQGTTLTVSS
138	1F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAD SAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
139	1F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSARYWGQGTTLTVSS
140	1F05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
141	1F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGSSSMRYWGQGTTLTVSS
142	1F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
143	1F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
144	1F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
145	1F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
146	1F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
147	1F012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGLTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYQD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTNSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
148	1G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGASSMRYWGQGTTLTVSS
149	1G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVNLSSMRYWGQGTTLTVSS
150	1G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
151	1G06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAV SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSARYWGQGTTLTVSS
152	1G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS
153	1G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSKSSMRYWGQGTTLTVSS
154	1G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFKTVSGSSSMRYWGQGTTLTVSS

【0271】

10

20

30

40

50

【表 17-6】

155	1H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDNSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTRSGSSMRWYWGQGLVTVSS
156	1H02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSKSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAQ SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTSSGSSMRWYWGQGLVTVSS
157	1H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRFLSGSSMRWYWGQGLVTVSS
158	1H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
159	1H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTFSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVLAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRLVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
160	1H010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
161	1H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTQSGSSMRWYWGQGLVTVSS
162	1H012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMPYWGQGLVTVSS
163	2A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVVAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTLSGSSMRWYWGQGLVTVSS
164	2A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYGD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSAMRYWGQGLVTVSS
165	2A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTTSGSSMRWYWGQGLVTVSS
166	2A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGRTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGTSMRYWGQGLVTVSS
167	2A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVTAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTRSGSSMRWYWGQGLVTVSS
168	2A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTKSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYRD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTSSGSSMRWYWGQGLVTVSS
169	2A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSNGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
170	2A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRPVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
171	2B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRHVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
172	2B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTKSGSSMRWYWGQGLVTVSS
173	2B03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGLVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
174	2B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGTKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
175	2B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGSSMRWYWGQGLVTVSS
176	2B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYLD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTLGSSSMRWYWGQGLVTVSS
177	2B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSRVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
178	2B012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGSSMRWYWGQGLVTVSS
179	2C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRYVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
180	2C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVYSGSSMRWYWGQGLVTVSS
181	2C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTLGSSSMRWYWGQGLVTVSS
182	2C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTNSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
183	2C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRSVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
184	2C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYQD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRVSGSSMRWYWGQGLVTVSS
185	2C09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVPSGSTSNINAMGWYRRAPGKQRELPAAGISSDGTKIYAD SAKVPFTITRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGTSMRYWGQGLVTVSS

【0272】

10

20

30

40

50

【表 17-7】

186	2C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSKINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDRSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVAGSSMRYWGQGLTVTVSS
187	2D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINALGWYRRAPGKQREL VAGISSDGLSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRIVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
188	2D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGVSMRYWGQGLTVTVSS
189	2D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYRD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVQGSMSRYWGQGLTVTVSS
190	2D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTASGSSMRYWGQGLTVTVSS
191	2D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSRYWGQGLTVTVSS
192	2D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQREL VAGISSDGTKVYRD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVQGSMSRYWGQGLTVTVSS
193	2D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQREL AAGISSDGSKVYND SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGSSMRYWGQGLTVTVSS
194	2D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTKSGSSMRYWGQGLTVTVSS
195	2D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVWGSSMRYWGQGLTVTVSS
196	2D012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTSRGSSMRYWGQGLTVTVSS
197	2E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPFKQGLPAGISPDGTKAYAD SAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVCGTSMGYWGQGLTVTVSS
198	2E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSAINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSQRYWGQGLTVTVSS
199	2E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSMRYWGQGLTVTVSS
200	2E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAS SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGSSMRYWGQGLTVTVSS
201	2E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSRSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISADGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTQSGSSMRYWGQGLTVTVSS
202	2E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSVSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAS SAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTLSGSSMRYWGQGLTVTVSS
203	2E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
204	2E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRRVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
205	2F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRLVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
206	2F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAG SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSYMRYWGQGLTVTVSS
207	2F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL AAGISSDNSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
208	2F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSAVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTHSGSSMRYWGQGLTVTVSS
209	2F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSTSSMRYWGQGLTVTVSS
210	2F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSKSSINAMGWYRRAPGKQREL PAGISSNGTKVYAD SAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGTSMRYWGQGLTVTVSS
211	2F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKLYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRYWGQGLTVTVSS
212	2F11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSVSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYKD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMGYWGQGLTVTVSS
213	2G03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGLSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRAWGQGLTVTVSS
214	2G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGLSVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRILSGSSMRYWGQGLTVTVSS
215	2G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVQGSMSRYWGQGLTVTVSS
216	2G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSYINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGQSMGYWGQGLTVTVSS

【0273】

10

20

30

40

50

【表 17-8】

217	2G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGVSSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSARYWGQGLVTVSS
218	2G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELPAGISRDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRYVSGSSMRVWGQGLVTVSS
219	2H010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDGSKLYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSMRVWGQGLVTVSS
220	2H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRVSGSSMRVWGQGLVTVSS
221	2H02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGSSMRVWGQGLVTVSS
222	2H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRQVSGSSMRVWGQGLVTVSS
223	2H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDTSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSYMRVWGQGLVTVSS
224	2H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTASGSSMRVWGQGLVTVSS
225	2H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSTVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGHSMRVWGQGLVTVSS
226	2H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISDGSKVYAD SAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSRVWGQGLVTVSS
227	2E05- M106Y	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSSYWGQGLVTVSS
228	2E05- M106Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSQSYWGQGLVTVSS
229	3A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
230	3A02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTAYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
231	3A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
232	3A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSQVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
233	3A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISEAGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
234	3A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLRCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTDYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
235	3A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVGFSLMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTDYIR SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
236	3A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSVDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
237	3A010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
238	3A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKRELAVAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
239	3B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
240	3B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTDYIN SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
241	3B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSNVSFSLMAWYRQAPGKKRELAVAGISARGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYHWTTRYTYWGQGLVTVSS
242	3B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
243	3B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGKSVSFSLMAWYRQAPGKKRELAVAGISKDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
244	3B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
245	3B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSHVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISANGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
246	3B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
247	3B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELAVAGISADGSADYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS

【0274】

10

20

30

40

50

【表 17-9】

248	3C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISAHGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGLVTVSS
249	3C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTIYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
250	3C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQGLVTVSS
251	3C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSHVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWDTRYTYWGQGLVTVSS
252	3C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLSCVASGTSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGLVTVSS
253	3C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGTSVSFSLIAYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIA SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
254	3C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISLDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTGRYTYWGQGLVTVSS
255	3C09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTIYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
256	3C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISAHGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
257	3D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQGLVTVSS
258	3D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQGLVTVSS
259	3D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSDMYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
260	3D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
261	3D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYTYWGQGLVTVSS
262	3D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISANGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
263	3D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRLSMAWYRQAPGKKREL VAGISANGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
264	3D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSKSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTSYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
265	3D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSRDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
266	3E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTMYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
267	3E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSGVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISPDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
268	3E03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISGDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
269	3E04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVHFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
270	3E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGLVTVSS
271	3E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
272	3F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
273	3F05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
274	3F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTSYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
275	3F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
276	3F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
277	3F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASYSSVRLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
278	3F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS

【0275】

10

20

30

40

50

【表 17-10】

279	3G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYAYWGQGLVTVSS
280	3G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGRTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
281	3G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTIYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
282	3G06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
283	3G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSRYTYWGQGLVTVSS
284	3G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISKDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
285	3G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIG SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTTYWGQGLVTVSS
286	3G10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
287	3G11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTGYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRYTYWGQGLVTVSS
288	3H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISDGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
289	3H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISDYGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYALRWTRYTYWGQGLVTVSS
290	3H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
291	3H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTSYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
292	3H09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRATYWGQGLVTVSS
293	3H10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTAYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
294	3H11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
295	4A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISQDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
296	4A02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISNDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
297	4A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISARGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
298	4A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
299	4A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
300	4A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYRYWGQGLVTVSS
301	4A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTNYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
302	4A10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYKYWGQGLVTVSS
303	4A11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
304	4A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIG SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTYWGQGLVTVSS
305	4B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRFTYWGQGLVTVSS
306	4B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRFTYWGQGLVTVSS
307	4B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGVSSDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
308	4B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGHTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTHWGQGLVTVSS
309	4B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTISCAASGSSRVSLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS

【0276】

10

20

30

40

50

【表 17-11】

310	4B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
311	4B08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIA SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRSTYWGQGLVTVSS
312	4B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIS SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTRYTYWGQGLVTVSS
313	4B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRGTYWGQGLVTVSS
314	4C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQGLVTVSS
315	4C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTTYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRFTYWGQGLVTVSS
316	4C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
317	4C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTAYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
318	4C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASNSVSKLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTAYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGLVTVSS
319	4C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSKDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRLTYWGQGLVTVSS
320	4C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
321	4C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRLTYWGQGLVTVSS
322	4C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSRVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
323	4D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
324	4D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISARGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYQWTRYTYWGQGLVTVSS
325	4D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISATGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
326	4D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISKDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRMTYWGQGLVTVSS
327	4D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRTRYWGQGLVTVSS
328	4D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISPDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYRYWGQGLVTVSS
329	4D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTHYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWLTRYTYWGQGLVTVSS
330	4D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIL SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTRYTYWGQGLVTVSS
331	4D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIH SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
332	4D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTRYTYWGQGLVTVSS
333	4E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISRDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
334	4E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGLVTVSS
335	4E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGTSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIR SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRLTYWGQGLVTVSS
336	4E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSRVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTMYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRLTYWGQGLVTVSS
337	4E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWTRYTYWGQGLVTVSS
338	4E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTLYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRSTYWGQGLVTVSS
339	4E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLVTVSS
340	4E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISATGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGLVTVSS

【0277】

10

20

30

40

50

【表 17-12】

341	4F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSTVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISHDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
342	4F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISYDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
343	4F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASRSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
344	4F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSKVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTAYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
345	4F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
346	4F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISDGSTDYIK SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
347	4F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSKVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSKDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
348	4G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
349	4G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
350	4G03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIH SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
351	4G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTIYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
352	4G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVSFSLVWYRQAPGKKREL VAGISANGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
353	4G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
354	4G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISYDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
355	4G010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGHSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIA SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
356	4G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIG SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
357	4H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISANGSTDYYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
358	4H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTSYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
359	4H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTRYTYWGQGLTVTVSS
360	4H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRLSMWYRQAPGKKREL VAGISARGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
361	4H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTIYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
362	4H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSRVSFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISANGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
363	4H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
364	4H09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVKLSMAWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYRD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
365	4H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRLSMWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
366	4D09- M34L	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRFSLWYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIL SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTRYTYWGQGLTVTVSS
367	4H11- M34L	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCAASGSSVRLSLWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQGLTVTVSS
368	41B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCVASGTSSINAMGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVFNE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRPAGSPMRYWGQGLTVTVSS
369	41C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCVASGTTSSINAI GWYRRAPGKQREL VAGISSDGEVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVDGSPRYWGQGLTVTVSS
370	41D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCVASGTSSINAMWYRRAPGKQREL VAGISSDSDSNVYIE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSSKRYWGQGLTVTVSS
371	41D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTTLSCVASGQTYRVNAFGWYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSGSGTEMSYWGQGLTVTVSS

【0278】

10

20

30

40

50

【表 17-13】

372	41D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDESTLYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSGSLSGSSITYWGQGTTLTVSS
373	41D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSASLTNATGWYRRAPGKQRELVAGISSDDSKVYS SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSGSVGSWTRYWGQGTTLTVSS
374	41E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGYPSLNNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYGA SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRLVSGSSMSYWGQGTTLTVSS
375	41E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTGSGTSKSYWGQGTTLTVSS
376	41F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSNMAYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSLMSGSTTRRYWGQGTTLTVSS
377	41G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSVNALGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVPGSAMGYWGQGTTLTVSS
378	42A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLNNAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVS SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRAESGSSMGYWGQGTTLTVSS
379	42A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTLYGSSRSYWGQGTTLTVSS
380	42A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSTINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSPFSGSDTYWGQGTTLTVSS
381	42A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGVSPSKNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSVAVY SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSTFGSSISYWGQGTTLTVSS
382	42A11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSYVYSE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTLAGSEMRYWGQGTTLTVSS
383	42B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTMNNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDSSHVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSGVRYWGQGTTLTVSS
384	42B10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDSSIVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRPGAGHSNSYWGQGTTLTVSS
385	42C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTALNMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGEVNTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRASGTAMSYWGQGTTLTVSS
386	42C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGATSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLSD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTSASGTDLSYWGQGTTLTVSS
387	42C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDNSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRSANGSSKRYWGQGTTLTVSS
388	42C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSRVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFKTIAGAGMRYWGQGTTLTVSS
389	42C10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLVNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGLVYAE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRYSGSSLSYWGQGTTLTVSS
390	42C11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLNNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSVVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVPGAMKRYWGQGTTLTVSS
391	42D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPVNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVDGSAISYWGQGTTLTVSS
392	42D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSMNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVKGSGGSYWGQGTTLTVSS
393	42D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDYSKLYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSSRGYWGQGTTLTVSS
394	42D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDSSKVYTE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRPGPGSQMAYWGQGTTLTVSS
395	42E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTYSNMAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVAGSASGYWGQGTTLTVSS
396	42E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSSYSYWGQGTTLTVSS
397	42E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFINLKGSSMAYWGQGTTLTVSS
398	42E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRMVTGSYGGYWGQGTTLTVSS
399	42E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFKSSYGLPMRYWGQGTTLTVSS
400	42F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTQVNNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFKTVSGQSLRYWGQGTTLTVSS
401	42F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASFNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVTGRAARYWGQGTTLTVSS
402	42F10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPLSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVSAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFPGAIGASRTYWGQGTTLTVSS

【0279】

10

20

30

40

50

【表 17-14】

403	42G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTTFINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYED SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYFRTVSGAPKSYWGQGLVTVSS
404	42G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDRSKVYAD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYFHTVSGSSMSYWGQGLVTVSS
405	42H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGETDTINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYFRLEGYSNRYWGQGLVTVSS
406	42H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSPINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSVVTTE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYFRTGSGSSMGYWGQGLVTVSS
407	42H11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSITSSNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSVHVQE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYFTTVTGSSMSYWGQGLVTVSS
408	51A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASRYSVSNLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYVE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYTERRPYWGQGLVTVSS
409	51A02	EVQLVESGGGLVQPGDSTLSCAASMTVSVLSMAWYRQAPGKKRELVAGISSDGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAIYYCYAYSWDAAHPYWGQGLVTVSS
410	51A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASDSYVSLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDGSTHYVA SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWMTRLTYWGQGLVTVSS
411	51A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASDSAVSVLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSKHYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWADAQPYWGQGLVTVSS
412	51B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASHSSVTLSLAWYRQAPGKKRELVAGISYDGSKYAYE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTDRLPYWGQGLVTVSS
413	51B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASDSVVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANGSRTYME SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRRLPYWGQGLVTVSS
414	51B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASDPSVNLMAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTDYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWSNRLPYWGQGLVTVSS
415	51C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVMLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISPNGSAVYTE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYGWKTRQPYWGQGLVTVSS
416	51D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSPVSNLSLAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTAYME SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWPNRRGYWGQGLVTVSS
417	51D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASWRSVLLSVAWYRQAPGKKRELVAGISNDGSTDYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWTRQRQPYWGQGLVTVSS
418	51E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSSVQYLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSVAVYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWSYAQPYWGQGLVTVSS
419	51E03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISTGGSTHYIE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTDSLQYWGQGLVTVSS
420	51E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASLSSVSNLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTSLPYWGQGLVTVSS
421	51F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASMYSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISNEGSTYYMD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWSRSTYWGQGLVTVSS
422	51F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASKSSVSHLSLAWYRQAPGKKRELVAGISADGSHVYTN SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSQTRDPYWGQGLVTVSS
423	51F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASYTSVLDLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSRYYTD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRARDTYWGQGLVTVSS
424	51F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASMSDVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISAEGSTLYME SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSRLSYWGQGLVTVSS
425	51G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASESSVSFLSSAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRSRPYWGQGLVTVSS
426	51G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGDSVSLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANGSTSYID SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTSTRYRYWGQGLVTVSS
427	51G10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSDVWYLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSRHYIE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWKTRFPYWGQGLVTVSS
428	51H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASKSAVAFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTVYIE SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYPYWGQGLVTVSS
429	51H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASFSAVAYLSMAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYVD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTNALPYWGQGLVTVSS
430	52B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASVYSVYDLSTAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGLVTVSS
431	52C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGDSVSLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISDEGSTVYIG SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRQYWGQGLVTVSS
432	52D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSIVYMD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGLVTVSS
433	53A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASADSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSKHYFD SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWESRQYWGQGLVTVSS

【0280】

10

20

30

40

50

【表 1 7 - 1 5】

434	53A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASASSVTLLSI AWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTDY LH SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYTW TRLPYWGQGT LVTVT S
435	53A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASADSVSFLSI AWYRQAPGKKREL VAGISDDGSKHYFD SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRW EESRQYWGQGT LVTVSS
436	53B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGTSVWLLSMAWYRQAPGKKREL VAGISYDGSTVYVE SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYS WTTRQPYWGQGT LVTVSS
437	53B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGSSVSILSI AWYRQAPGKKREL VAGISDDGSTVYID SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYVWG TRLPYWGQGT LVTVSS
438	53C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGTAVSNLSI AWYRQAPGKKREL VAGISDDGSTVYVD SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEW TNALPYWGQGT LVTVSS
439	53C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGS AVSMLSLAWYRQAPGKKREL VAGISDDGSQVYID SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRW EDALTYWGQGT LVTVSS
440	53H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGMTVFFLSMAWYRQAPGKKREL VAGISVDGSTVYSD SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYS WTTRYPYWGQGT LVTVSS
441	53H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASQYSVTFLSVAWYRQAPGKKREL VAGISDDGSNVYID SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSW IDS LRYWGQGT LVTVSS
442	54B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGETVSFLSLAWYRQAPGKKREL VAGISTDGSTVYFV SVKGRFTISRDN AKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYS WTTPRAYWGQGT LVTVSS

10

【 0 2 8 1】

20

30

40

50

【表 1 8 - 1】

SEQ ID NO.	名称	CDR1
443	DL1	GSIFSIASMG
444	DL74	GSIFSIASMG
445	DL31	GSIFSIASMA
446	DL3	ESIFSINVMA
447	DL80	GSSFSITSMA
448	DL18	SSIFSISMS
449	DL94	SSIFSISMS
450	DL17	GSTLNIKIMA
451	DL46	GSTLNIKIMA
452	DL15	GSTFNIKTMA
453	DL26	GSTFNIKLMA
454	DL83	GSTFNFKIMA
455	DL5	GFMFSSYSMS
456	DL22	GFMFSSYSMS
457	DL85	GFTFSSHMS
458	DL69	GSSFSHNTMG
459	DL27	GGRFSYATMG
460	DL51	GSRFSYATMG
461	DL54	GSTFTSNVMG
462	DL11	GSSVSFLSMA
463	DL19	GSSVSFLSMA
464	DL68	GSSVSFLSMA
465	DL14	GSSVSFLSMA
466	DL67	GSSVSFLSMA
467	DL56	GSSVSFLSMA
468	DL13	GSSVSFLSMA
469	DL77	GSSVSFLSIA
470	DL79	GSSVSFLSMA
471	DL20	GSSVSFLSMA
472	DL41	GSSVSFLSMA
473	DL59	GSSVSFLSMA
474	DL16	GSSVSFLSMA
475	DL6	GSSVSFLSMA
476	DL84	GFTLDYYAIG
477	DL2	GSTSSINAMG
478	DL43	GSTSSINAMG
479	DL92	GITSSVYSMG
480	DL10	GRTSMFNMSMG
481	DL82	GRTSMVNMSMG
482	DL23	GSVSMFNMSMG
483	DL42	GSIFSIIVMG
484	DL45	SGIFSDMSMV
485	DL58	GSISSIIVMG
486	DL70	GSISSIIVMG
487	DL89	GSIFTTNSMG
488	DL38	GSREISTMG
489	DL52	GSREISTMG

10

20

30

40

【 0 2 8 2】

50

【表 18 - 2】

490	DL64	GSREISTMG
491	DL33	GSREISTMG
492	DL12	GSIFRGAAMY
493	DL29	GSISSFNFMS
494	DL61	GTIFTASTMG
495	DH1	GSIFSIASMG
496	DH10	GRTSMFNMSG
497	DH11	GSSVSFLSMA
498	DH12	GSIFRGAAMY
499	DH15	GSTFNIKTMA
500	DH17	GSTLNIKIMA
501	DH18	SSIFSISMS
502	DH2	GSTSSINAMG
503	DH22	GFMFSSYSMS
504	DH23	GSVSMFNMSG
505	DH27	GGRFSYATMG
506	DH29	GSISSFNFMS
507	DH3	ESIFSINVMA
508	DH38	GSREISTMG
509	DH42	GSIFSIAVMG
510	DH43	GSTSSINAMG
511	DH45	SGIFSDMSMV
512	DH5	GFMFSSYSMS
513	DH51	GSRFSYATMG
514	DH54	GSTFTSNVMG
515	DH56	GSSVSFLSMA
516	DH58	GSISSIIVMG
517	DH6	GSSVSFLSMA
518	DH61	GTIFTASTMG
519	DH67	GSSVSFLSMA
520	DH69	GSSFSHNTMG
521	DH70	GSISSIIVMG
522	DH80	GSSFSITSMA
523	DH82	GRTSMVNMSG
524	DH83	GSTFNFKIMA
525	DH84	GFTLDYYAIG
526	DH89	GSIFTTNSMG
527	DH92	GITSSVYSMG
528	DH94	SSIFSISMS
529	1A01	GFTSSINAMG
530	1A03	GSTSSINAMA
531	1A04	GSTSSINAMG
532	1A05	GSPSSINAMG
533	1A06	GSTSSINAMG
534	1A07	GSISSINAMG
535	1A09	GSTSSINAMA
536	1A010	GSTSSINAYG
537	1A011	GSTSSINAIG

10

20

30

40

【0283】

50

【表 1 8 - 3】

538	1A012	GSTSSINAMA
539	1B01	GSTSIINAMG
540	1B02	GSTSSINAMG
541	1B03	GKTSSINAMA
542	1B04	GTTSSINAMG
543	1B05	GSTSSINAMA
544	1B07	GSGSSINAMG
545	1B08	GTTSSINAMG
546	1B09	GSTSSINAMA
547	1B010	GSTSRINAMG
548	1B011	GSTSRINAMG
549	1C01	GSTSSINAMG
550	1C02	GSTSSINAMA
551	1C03	GSTSSINAMA
552	1C04	GNTSSINAMA
553	1C05	GSTSSINAMA
554	1C06	GSTSIINAMG
555	1C07	GSTSSINAMA
556	1C08	GSTSRINAMG
557	1C010	GSTSRINAMG
558	1C011	GTTSSINAMG
559	1C012	GITSSINAMG
560	1D01	GSTSDINAMG
561	1D02	GSTSSINAMA
562	1D03	GSTSSINAIG
563	1D04	GSTSSKNAMG
564	1D06	GSTSSINAMG
565	1D08	GLTSSINAMG
566	1D09	GSTSSINAMA
567	1D010	GSTSSNNAMA
568	1D011	GSTSSINAMA
569	1D012	GSTSHINAMG
570	1E02	GQTSSINAMG
571	1E04	GSTSRINGMG
572	1E05	GSTSVINAMA
573	1E07	GSTSSINAMA
574	1E08	GKTSSINAMG
575	1E09	GSTSSINAMA
576	1E010	GSVSSINAMG
577	1E011	GNTSSINAMG
578	1E012	GSTSSSTNAMG
579	1F01	GSTSSINAMG
580	1F02	GSTSSINAMA
581	1F04	GGTSSINAMG
582	1F05	GSTRSINAMG
583	1F06	GTTSSINAMG
584	1F07	GSTSSINAMG
585	1F08	GSTSSINAMA

10

20

30

40

【 0 2 8 4】

50

【表 1 8 - 4】

586	1F09	GNTSSINAMG
587	1F010	GSTSRINAMG
588	1F011	GSTSSINAIG
589	1F012	GLTSSINAMG
590	1G01	GSTSSINAMA
591	1G04	GSTSSTNAMG
592	1G05	GSTSSINAIG
593	1G06	GSTSSINAIG
594	1G07	GSTSSINAMG
595	1G09	GSTSSINAMG
596	1G011	GSTSSINAMA
597	1H01	GSTSSINAMA
598	1H02	GSKSSINAMG
599	1H06	GTTSSINAMG
600	1H07	GSTSSINAFG
601	1H08	GSTFSINAMG
602	1H010	GSTRSINAMG
603	1H011	GSTSSINAIG
604	1H012	GSTSSINAMG
605	2A01	GSTSSINAMG
606	2A03	GTTSSINAMG
607	2A04	GSTSSINAMA
608	2A05	GRTSSINAMG
609	2A06	GSTSSRNAMG
610	2A08	GSTKSINAMG
611	2A09	GSTSSRNAMG
612	2A011	GSTSSINAIG
613	2B01	GSTSLINAMG
614	2B02	GSTSSINAMA
615	2B03	GSTSSINAMG
616	2B05	GTTSSINAMG
617	2B07	GSTSSINAFG
618	2B010	GSTSSRNAMG
619	2B011	GNTSSINAMG
620	2B012	GTTSSINAMG
621	2C01	GSTASINAMG
622	2C02	GSTSSINAVG
623	2C04	GSTSSRNAMG
624	2C06	GSTNSINAMG
625	2C07	GSTSSINAMA
626	2C08	GSTSRINAMG
627	2C09	GSTSNINAMG
628	2C010	GSTSKINAMG
629	2D02	GSTSSINALG
630	2D03	GKTSSINAMG
631	2D04	GSTSSINAVG
632	2D05	GSTSRINAMG
633	2D06	GSTSSINAMG

10

20

30

40

【 0 2 8 5】

50

【表 18 - 5】

634	2D07	GSTSSINAVG
635	2D09	GTTSSINAMG
636	2D010	GSTSSINAMG
637	2D011	GTTSSINAMG
638	2D012	GKTSSINAMG
639	2E01	GSTSSINAMG
640	2E02	GSTSAINAMG
641	2E05	GSPSSINAYG
642	2E06	GSTSSINAMG
643	2E08	GSRSSINAMG
644	2E09	GSVSSINAMG
645	2E010	GSTSSINAMA
646	2E011	GSTSSINAIG
647	2F01	GSTSSINAMG
648	2F02	GSTSSINAVG
649	2F03	GSTSSINAMA
650	2F06	GSTSSINAYG
651	2F07	GSTSSINAVG
652	2F08	GSKSSINAMG
653	2F09	GSTSSINAMA
654	2F11	GSVSSINAMG
655	2G03	GSTSSINAMG
656	2G04	GSTSSINAMG
657	2G07	GSTSSINAMA
658	2G08	GSTSYINAMG
659	2G09	GSTSSINAMG
660	2G011	GSTSSINAMG
661	2H010	GSTSSINAMG
662	2H011	GSTSRINAMG
663	2H02	GSTSSINAMA
664	2H03	GSTSSINAMA
665	2H04	GSTSSINAMG
666	2H06	GSTSTINAMG
667	2H07	GSTSSINAVG
668	2H08	GSTSSINAMG
669	2E05-M106Y	GSPSSINAYG
670	2E05-M106Q	GSPSSINAYG
671	3A01	GSSVKFLSMA
672	3A02	GSSVSFLSLA
673	3A03	GSRVSFLSMA
674	3A04	GSQVSFLSMA
675	3A05	GSSVSFLSMA
676	3A06	GSKVSFLSMA
677	3A08	GSSVGFLSMA
678	3A09	GSSVSFLSMA
679	3A010	GSRVSFLSMA
680	3A011	GSSVSFLSLA
681	3B01	GSSVSFLSMA

10

20

30

40

【0286】

50

【表 1 8 - 6】

682	3B02	GSSVQFLSMA
683	3B04	GSNVSFLSMA
684	3B05	GSSVKFLSMA
685	3B06	GKSVSFLSMA
686	3B07	GSRVSFLSMA
687	3B09	GSHVSFLSMA
688	3B010	GSSVSFLSMA
689	3B011	GSSVSFLSMA
690	3C01	GSSVRFLSMA
691	3C02	GSSVRFLSMA
692	3C03	GSSVRFLSMA
693	3C04	GSHVSFLSMA
694	3C05	GTSVSFLSMA
695	3C06	GTSVSFLSIA
696	3C08	GSSVKFLSMA
697	3C09	GSSVSFLSMA
698	3C011	GSSVRFLSMA
699	3D01	GSSVSFLSMA
700	3D02	GSSVRFLSMA
701	3D03	GSSVVFLSMA
702	3D05	GSSVRFLSMA
703	3D07	GSSVRFLSMA
704	3D08	GSSVRFLSMA
705	3D09	GSSVSRLSMA
706	3D010	GSSKSFLSMA
707	3D011	GSSVSRLSMA
708	3E01	GSSVKFLSMA
709	3E02	GSGVRFLSMA
710	3E03	GSSVRFLSMA
711	3E04	GSSVHFLSMA
712	3E09	GSSVRFLSMA
713	3E011	GSKVSFLSMA
714	3F03	GSSVSFLSMA
715	3F05	GSKVSFLSMA
716	3F06	GSRVSFLSMA
717	3F08	GSRVSFLSMA
718	3F09	GSSVRFLSMA
719	3F010	YSSVSRLSMA
720	3F011	GSSVSFLSMA
721	3G01	GSSVSFLSMA
722	3G02	GSSVSFLSMA
723	3G04	GTSVSFLSMA
724	3G06	GSSVKFLSMA
725	3G07	GSSVSFLSMA
726	3G08	GSRVSFLSMA
727	3G09	GSSVSVLSMA
728	3G010	GSSVSFLSMA
729	3G011	GSRVSFLSMA

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

50

【表 1 8 - 7】

730	3H01	GSSVKFLSMA
731	3H03	GSSVRFLSMA
732	3H06	GSSVSQLSMA
733	3H07	GSRVSFLSMA
734	3H09	KSSVSFLSMA
735	3H010	GSSVSFLSMA
736	3H011	GSSVKFLSMA
737	4A01	GSSVRFLSMA
738	4A02	GSSVRFLSMA
739	4A04	GSRVSFLSMA
740	4A05	GSSVSFLSLA
741	4A06	GSSVRFLSMA
742	4A07	GSKVSFLSMA
743	4A08	GSSVSFLSMA
744	4A010	GSSVRFLSMA
745	4A011	GSKVSFLSMA
746	4A09	GSSVKFLSMA
747	4B01	GSSVKFLSMA
748	4B02	GSRVSFLSMA
749	4B04	GSSVLFLSMA
750	4B05	GSRVSFLSMA
751	4B06	GSRVSFLSMA
752	4B07	GSSVGFLSMA
753	4B08	GSSVSFMSMA
754	4B09	GSSVSFLSMA
755	4B011	GSSVTFLSMA
756	4C01	GSSVRFLSMA
757	4C02	GSKVSFLSMA
758	4C03	GSKVSFMSMA
759	4C05	GSSVSNLSMA
760	4C06	NSSVSKLSMA
761	4C07	GSKVSFLSMA
762	4C08	GSQVSFLSMA
763	4C010	GSKVSFMSMA
764	4C011	GSRVSFLSMA
765	4D01	GSSVRFLSMA
766	4D02	GSKVSFLSMA
767	4D03	GSSVRFLSMA
768	4D04	GSSVSFLSIA
769	4D05	GSSSSFLSMA
770	4D06	GSSVKFLSMA
771	4D08	GSSVNFLSMA
772	4D09	GSSVKFLSMA
773	4D010	GSSVSFLSMA
774	4D011	GSSVRFLSMA
775	4E01	GSSVSFLSVA
776	4E02	GSQVSFLSMA
777	4E06	GTSVSFLSMA

10

20

30

40

【 0 2 8 8 】

50

【表 1 8 - 8】

778	4E07	GSRVSFLSMA
779	4E08	GSSVKFLSMA
780	4E09	GSSVSFLSSA
781	4E010	GSSVKFLSMA
782	4E011	GSSVSFLSMA
783	4F02	GSTVSFLSMA
784	4F03	GSSVQFLSMA
785	4F04	RSSVSFLSMA
786	4F08	GSKVSFLSMA
787	4F09	GSRVSFLSMA
788	4F010	GSSVSFLSMA
789	4F011	GSKVSFLSMA
790	4G01	GSSVRFLSMA
791	4G02	GSSVKFLSMA
792	4G03	GSSVKFLSMA
793	4G05	GSSVSILSMA
794	4G07	GSSVSFLSVA
795	4G08	GSSVRFLSMA
796	4G09	GSRVSFLSMA
797	4G010	GHSVSFLSMA
798	4G011	GSSVRFLSMA
799	4H01	GSSVSFLSMA
800	4H03	GSRVSFLSMA
801	4H04	GSSVKFLSMA
802	4H05	GSSVSRLSMA
803	4H06	GRSVSFLSMA
804	4H07	GRSVSFLSMA
805	4H08	GSSVKFLSMA
806	4H09	GSSVSKLSMA
807	4H011	GSSVSRLSMA
808	4D09-M34L	GSSVKFLSLA
809	4H11-M34L	GSSVSRLSLA
810	41B11	GTSSSINAMG
811	41C02	GTTSSINAIG
812	41D01	GSTSSINAMA
813	41D02	GQTYRVNAFG
814	41D03	GSTSSINAMA
815	41D07	GSASLTNATG
816	41E01	GYPSSLNNAMG
817	41E02	GSSSTINAIG
818	41F07	GSTSYINAMG
819	41G01	GSTSSVNALG
820	42A03	GSTSLSSNAV
821	42A06	GSTSSSTNAIG
822	42A07	GLTSTINAMG
823	42A08	GVSPSKNAIG
824	42A11	GSTSSINAVG
825	42B06	GSTTMNNAMA

10

20

30

40

【 0 2 8 9】

50

【表 1 8 - 9】

826	42B10	GSTSKINAIG
827	42C01	GQTTALNAMG
828	42C03	GATSSINAIG
829	42C07	GSTSTINAMG
830	42C08	GSTSSINAMG
831	42C10	GSTSLVNAMEG
832	42C11	GSTSLNNAIG
833	42D05	GSTSPVNAMA
834	42D06	GTTSSMNAIG
835	42D07	GETSSINAMA
836	42D08	GSTSTINAIG
837	42E01	GSTYSMNAMG
838	42E02	GSPSSINAYG
839	42E05	GSTSTINAIG
840	42E06	GSTSSINAIG
841	42E07	GSISSINAMG
842	42F01	GSTQVNNAMA
843	42F08	GSTASFNAMA
844	42F10	GSPLSINAIG
845	42G05	GSTTFINAIG
846	42G07	GSTSSINAIG
847	42H05	GETDTINAVG
848	42H08	GSTSPINAIG
849	42H11	GSITSSNAMG
850	51A01	RYSVSNLSMA
851	51A02	MSTVSVLSMA
852	51A03	DSYVSLLSMA
853	51A05	DSAVSVLSIA
854	51B01	HSSVTSLSLA
855	51B04	DSVVKFLSMA
856	51B11	DPSVWNLSMA
857	51C02	GTSVMLLSLA
858	51D01	SSPVSNLSLA
859	51D03	WRSVLLLSVA
860	51E02	SSSVQYLSMA
861	51E03	GTSVSLLSLA
862	51E05	LSSVSNLSIA
863	51F01	MYSVSFLSMA
864	51F02	KSSVSHLSLA
865	51F03	YTSVLDLSIA
866	51F04	MSDVSFLSMA
867	51G02	ESSVSFLSSA
868	51G04	GDSVSLLSMA
869	51G10	GSDVWYLSLA
870	51H04	KSAVAFLSIA
871	51H05	FSAVAYLSMA
872	52B01	VYSVYDLSTA
873	52C04	GDSVSFLSMA

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

50

【表 1 8 - 1 0】

874	52D04	SSSVSLLSLA
875	53A04	ADSVSFLSIA
876	53A05	ASSVTLLSIA
877	53A09	ADSVSFLSIA
878	53B05	GTSVWLLSMA
879	53B06	GSSVSILSIA
880	53C03	GTAVSNLSIA
881	53C04	GSAVSMLSLA
882	53H03	GMTVFFLSMA
883	53H04	QYSVTFLSVA
884	54B05	GETVSFLSLA

10

【 0 2 9 1】

20

30

40

50

【表 19 - 1】

SEQ. ID NO.	名称	CDR2
885	DL1	VITSFSSTNYADSVKG
886	DL74	VITSFSSTNYADSVKG
887	DL31	AITSFSSSTNYADSVKG
888	DL3	RITSGGSTNYADSVKG
889	DL80	AITSGGSTNYADSVKD
890	DL18	AITTFDYTNYADSVKG
891	DL94	AITSGGSTNYADSVKG
892	DL17	TLTSGGNTNYADSVKG
893	DL46	TLTSGGNTNYADSVKG
894	DL15	TLTSGGNTNYADSVKG
895	DL26	TLTSGGNTNYADSVKG
896	DL83	SLTSEGLTNYRDSVKG
897	DL5	AITTWGSTNYADSVKG
898	DL22	AITSYGSTNYADSVKG
899	DL85	AITTYGSTNYIDSVKG
900	DL69	RITTFGTNYADSVKG
901	DL27	RITSSGFSTNYADSVKG
902	DL51	RITSSGFSTNYADSVKG
903	DL54	NMHSGGSTNYADSVKG
904	DL11	GISVDGSTNYADSVKG
905	DL19	GISVDGSTNYADSVKG
906	DL68	GISVDGSTNYADSVKG
907	DL14	GISVDGSTNYADSVKG
908	DL67	GISVDGSTNYADSVKG
909	DL56	GISTDGSTNYVDSVKG
910	DL13	GISTDGTNYVDSVKD
911	DL77	GISTDGTNYVDSVKD
912	DL79	GISTDGTNYVDSVKD
913	DL20	GISTDGSTNYADSVKG
914	DL41	GISTDGSTNYADSVKG
915	DL59	GISTDGSTNYADSVKG
916	DL16	GISSDGSTNYVDSVKG
917	DL6	GISADGSTDYIDSVKG
918	DL84	GISSDGSTHYVDSVKG
919	DL2	GISSDGSKNYADSVKG
920	DL43	GISSDGSKVYADSVKG
921	DL92	GSSSDGSTHYVDSVRG
922	DL10	IIRSGGSSNYADTVKG
923	DL82	LITSGGSSNYADTVKG
924	DL23	IITSGGSSNYADTVKG
925	DL42	TIFDGSYTNYADSVKG
926	DL45	SITTFGSTNYADPVKG
927	DL58	TITRDGTRNYADSLKG
928	DL70	TISRGGTRTYADSVKG
929	DL89	LIGSAGSTKYADSVKG
930	DL38	RITSGGITKYADSVKG
931	DL52	RITSGGITKYADSVKG

10

20

30

40

【0 2 9 2】

50

【表 19 - 2】

932	DL64	RITSGGITKYADSVKG
933	DL33	RITSGGITKYADSVKG
934	DL12	AITTSNGTSYADSVKG
935	DL29	VITRGATNYADSVKG
936	DL61	SIAGDGRNYAESTEG
937	DH1	VITSFSSTNYADSVKG
938	DH10	IIRSGGSSNYADTVKG
939	DH11	GISVDGSTNYADSVKG
940	DH12	AITTSNGTSYADSVKG
941	DH15	TLTSGGNTNYADSVKG
942	DH17	TLTSGGNTNYADSVKG
943	DH18	AITTFDYTNYSVKG
944	DH2	GISSDGSKNYADSVKG
945	DH22	AITSYGSTNYADSVKG
946	DH23	IITSGGSSNYADTVKG
947	DH27	RITSSGFSTNYADSVKG
948	DH29	VITRGATNYADSVKG
949	DH3	RITSGGSTNYADSVKG
950	DH38	RITSGGITKYADSVKG
951	DH42	TIFDGSYTNYSVKG
952	DH43	GISSDGSKNYADSVKG
953	DH45	SITTFGSTNYADPVKG
954	DH5	AITTWGSTNYADSVKG
955	DH51	RITSSGFSTNYADSVKG
956	DH54	NMHSGGSTNYADSVKG
957	DH56	GISTDGSTNYVDSVKG
958	DH58	TITRDGTRNYADSLKG
959	DH6	GISADGSTDYIDSVKG
960	DH61	SIAGDGRNYAESTEG
961	DH67	GISVDGSTNYADSVKG
962	DH69	RITTFGTNYADSVKG
963	DH70	TISRGGTRTYADSVKG
964	DH80	AITSFGSTNYADSVKD
965	DH82	LITSGGSSNYADTVKG
966	DH83	SLTSEGLTNYRDSVKG
967	DH84	GISSDGSTHYVDSVKG
968	DH89	LIGSAGSTKYADSVKG
969	DH92	GSSSDGSTHYVDSVRG
970	DH94	AITSFGSTNYADSVKG
971	1A01	GISSDGSFVYADSVKG
972	1A03	GISSDGSKNYADSVKG
973	1A04	GISSDGSKNYEDSVKG
974	1A05	GISSDGSKNYADSVKG
975	1A06	GISSDGSKNYADSVKG
976	1A07	GISSDGSKNYADSVKG
977	1A09	GISSDGSKNYADSVKG
978	1A010	GISSDGSKNYADSVKG
979	1A011	GISSDGSKNYIDSVKG

10

20

30

40

【0 2 9 3】

50

【表 19 - 3】

980	1A012	GISSDGSKVYSDSVKG
981	1B01	GISSDGSKVIADSVKG
982	1B02	GISSDGSKIYADSVKG
983	1B03	GISSDGSKVYTDSVKG
984	1B04	GISSDGSGLVYADSVKG
985	1B05	GISSDGSKVYADSVKG
986	1B07	GISSDGSKVYSDSVKG
987	1B08	GISSDGSKVYVDSVKG
988	1B09	GISSDGSKVYVDSVKG
989	1B010	GISSDGSKVYADSVKG
990	1B011	GISSDGSKVYADSVKG
991	1C01	GISSDGSKVYRDSVKG
992	1C02	GISSDGSKVYSDSVKG
993	1C03	GISSDNSKVYADSVKG
994	1C04	GISSDGSKVYADSVKG
995	1C05	GISSDGSKVYADSVKG
996	1C06	GISSDGSKVYEDSVKG
997	1C07	GISSDGSKVYADSVKG
998	1C08	GISSDGSKVYAVSVKG
999	1C010	GVSSDGSKVYADSVKG
1000	1C011	GISSDGSKVYEDSVKG
1001	1C012	GISSDGSKVYAGSVKG
1002	1D01	GISSDKSKVYADSVKG
1003	1D02	GISSNGSKVYADSVKG
1004	1D03	GISSDGSKVLADSVKG
1005	1D04	GISSDGSKVYADSVKG
1006	1D06	GISSDNSKVYADSVKG
1007	1D08	GISSDGSKVYADSVKG
1008	1D09	GISSDGSKVYTDSVKG
1009	1D010	GISSDGSKVYTDSVKG
1010	1D011	GISSDNSKVYADSVKG
1011	1D012	GISSDGSRVYADSVKG
1012	1E02	GISSDGSQVYADSVKG
1013	1E04	GISSDGSKAYADSVKG
1014	1E05	GISSDGSKVYAKSAKG
1015	1E07	GISSDGSKVYNDSVKG
1016	1E08	GISSDGSKVIADSVKG
1017	1E09	GISSDGSKVYTDSVKG
1018	1E010	GISSDGSKVYIDSVKG
1019	1E011	GISSDGSKVYYDSVKG
1020	1E012	GISSDGSKVYVDSVKG
1021	1F01	GISSDGSKVYGDSVKG
1022	1F02	GISSDQSKVYADSAKG
1023	1F04	GISSDGSKVYSDSVKG
1024	1F05	GISSDGSKVYADSVKG
1025	1F06	GISSDGSKVIADSVKG
1026	1F07	GISSDGSKVDADSVKG
1027	1F08	GISSDGSKVYKDSVKG

10

20

30

40

【0294】

50

【表 19 - 4】

1028	1F09	GISSNGSKVYADSVKG
1029	1F010	GISSDGSKVYKDSVKG
1030	1F011	GISSDGSKVYADSVKG
1031	1F012	GISSDGSKVYQDSVKG
1032	1G01	GISSDGSKVYAESVKG
1033	1G04	GISSDGSKVLADSVKG
1034	1G05	GISSDGSKYYADSVKG
1035	1G06	GISSDGSKVYAVSVKG
1036	1G07	GISSDGSKVVADSVKG
1037	1G09	GISSDGSKVYADSVKG
1038	1G011	GISSDGSKVYADSVKG
1039	1H01	GISSDNSKVYADSVKG
1040	1H02	GISSDGSKVYAQSVKG
1041	1H06	GISSDGSKVYVDSVKG
1042	1H07	GISSDGSKVYSDSVKG
1043	1H08	GISSDGSKVLADSVKG
1044	1H010	GISSDGSKVYNDSVKG
1045	1H011	GISSDGSKVYNDSVKG
1046	1H012	GISSDGSKVYVDSVKG
1047	2A01	GISSDGSKVVADSVKG
1048	2A03	GISSDGSKVYGDSVKG
1049	2A04	GISSDGSKVYTDSVKG
1050	2A05	GISSDGSKVYNDSVKG
1051	2A06	GISSDGSKVTADSVKG
1052	2A08	GISSDGSKVYRDSVKG
1053	2A09	GISSNGSKVYSDSVKG
1054	2A011	GISSDGSKVYSDSVKG
1055	2B01	GISSDGSKVYADSVKG
1056	2B02	GISSDGSKVYADSVKG
1057	2B03	GISSDGSLVYADSVKG
1058	2B05	GISSDGTKVYADSVKG
1059	2B07	GISSDGSKVYADSVKG
1060	2B010	GISSDGSKLYLDSVKG
1061	2B011	GISSDGSRVYADSVKG
1062	2B012	GISSDGSKVYNDSVKG
1063	2C01	GISSDGSKVYADSVKG
1064	2C02	GISSDGSKVYVDSVKG
1065	2C04	GISSDGSKLYADSVKG
1066	2C06	GISSDGSKVYKDSVKG
1067	2C07	GISSDGSKVYADSVKG
1068	2C08	GISSDGSKVYQDSVKG
1069	2C09	GISSDGTKIYADSAKV
1070	2C010	GISSDRSKVYADSVKG
1071	2D02	GISSDGSLVYADSVKG
1072	2D03	GISSDGSKVYADSVKG
1073	2D04	GISSDGSKVYRDSVKG
1074	2D05	GISSDGSKVYADSVKG
1075	2D06	GISSDGSKVYSDSVKG

10

20

30

40

【0 2 9 5】

50

【表 19 - 5】

1076	2D07	GISSDGTKVYRDSVKG
1077	2D09	GISSDGSKVYNDSVKG
1078	2D010	GISSDGSKVYADSVKG
1079	2D011	GISSDGSKVYADSVKG
1080	2D012	GISSDGSKVYTDSVKG
1081	2E01	GISPDGTKAYADSAKV
1082	2E02	GISSDGSKVYVDSVKG
1083	2E05	GISSDGSKVYSDSVKG
1084	2E06	GISSDGSKVYASSVKG
1085	2E08	GISADGSKVYADSVKG
1086	2E09	GISSDGSKVYASSAKG
1087	2E010	GISSDGSKVYADSVKG
1088	2E011	GISSDGSSEVYADSVKG
1089	2F01	GISSDGSKVYSDSVKG
1090	2F02	GISSDGSKVYAGSVKG
1091	2F03	GISSDNSKVYADSVKG
1092	2F06	GISSDGSVYADSVKG
1093	2F07	GISSDGSSEVYADSVKG
1094	2F08	GISSNGTKVYADSAKV
1095	2F09	GISSDGSKLYADSVKG
1096	2F11	GISSDGSKVYKDSVKG
1097	2G03	GISSDGSLEVYADSVKG
1098	2G04	GISSDGSLEVYADSVKG
1099	2G07	GISSDGSKVYADSVKG
1100	2G08	GISSDGSKVYADSVKG
1101	2G09	GVSSDGSKVYADSVKG
1102	2G011	GISRDGSKVYADSVKG
1103	2H010	GISSDGSKLYADSVKG
1104	2H011	GISSDGSKVYADSVKG
1105	2H02	GISSDGSKVYADSVKG
1106	2H03	GISSDGSKVYADSVKG
1107	2H04	GISSDTSKVYADSVKG
1108	2H06	GISSDGSKVYADSVKG
1109	2H07	GISSDGSVYADSVKG
1110	2H08	GISKDGSKVYADSAKG
1111	2E05-M106Y	GISSDGSKVYSDSVKG
1112	2E05-M106Q	GISSDGSKVYSDSVKG
1113	3A01	GISADGSTDYIDSVKG
1114	3A02	GISADGSTAYIDSVKG
1115	3A03	GISRDGSTDYIDSVKG
1116	3A04	GISRDGSTDYIDSVKG
1117	3A05	GISEAGSTDYIDSVKG
1118	3A06	GISADGSTDYVDSVKG
1119	3A08	GISADGSTDYIRSVKG
1120	3A09	GISADGSVDYIDSVKG
1121	3A010	GISADGSTLYIDSVKG
1122	3A011	GISTDGSTDYIDSVKG

10

20

30

40

【0 2 9 6】

50

【表 19 - 6】

1123	3B01	GISGDGSTDYIDSVKG
1124	3B02	GISADGSTDYINSVKG
1125	3B04	GISARGSTDYIDSVKG
1126	3B05	GISADGSTTYIDSVKG
1127	3B06	GISKDGSTDYIDSVKG
1128	3B07	GISADGSTTYIDSVKG
1129	3B09	GISANGSTDYIDSVKG
1130	3B010	GISRDGSTDYIDSVKG
1131	3B011	GISADGSADYIDSVKG
1132	3C01	GISAHGSTDYIDSVKG
1133	3C02	GISADGSTIYIDSVKG
1134	3C03	GISRDGSTVYIDSVKG
1135	3C04	GISADGPTDYIDSVKG
1136	3C05	GISADGSTTYIDSVKG
1137	3C06	GISADGSTDYIASVKG
1138	3C08	GISLDGSTDYIDSVKG
1139	3C09	GISADGSTIYIDSVKG
1140	3C011	GISAHGSTDYIDSVKG
1141	3D01	GISRDGSTDYIDSVKG
1142	3D02	GISRDGSTDYIDSVKG
1143	3D03	GISADGSMYIDSVKG
1144	3D05	GISADGSTDYIDSVKG
1145	3D07	GISADGSTDYIDSVKG
1146	3D08	GISANGSTDYIDSVKG
1147	3D09	GISANGSTTYIDSVKG
1148	3D010	GISADGSTSYIDSVKG
1149	3D011	GISADGSRDYIDSVKG
1150	3E01	GISADGSTMYIDSVKG
1151	3E02	GISPDGSTDYIDSVKG
1152	3E03	GISGDGSTDYIDSVKG
1153	3E04	GISRDGSTDYIDSVKG
1154	3E09	GISRDGSTDYIDSVKG
1155	3E011	GISRDGSTDYIDSVKG
1156	3F03	GISADGSTDYIDSVKG
1157	3F05	GISTDGSTDYIDSVKG
1158	3F06	GISADGSTSYIDSVKG
1159	3F08	GISADGSTLYIDSVKG
1160	3F09	GISRDGSTDYIDSVKG
1161	3F010	GISADGSTVYIDSVKG
1162	3F011	GISTDGSTDYIDSVKG
1163	3G01	GISADGSTLYIDSVKG
1164	3G02	GISADGRDYIDSVKG
1165	3G04	GISADGSTIYIDSVKG
1166	3G06	GISADGSTLYIDSVKG
1167	3G07	GISRDGSTDYIDSVKG
1168	3G08	GISKDGSTDYIDSVKG
1169	3G09	GISADGSTDYIGSVKG
1170	3G010	GISVDGSTDYIDSVKG

10

20

30

40

【0 2 9 7】

50

【表 19 - 7】

1171	3G011	GISADGSTGYIDSVKG
1172	3H01	GISGDGSTTYIDSVKG
1173	3H03	GISTDGSTDYIDSVKG
1174	3H06	GISADGSTDYFDSVKG
1175	3H07	GISADGSTSYIDSVKG
1176	3H09	GISADGSTDYIDSVKG
1177	3H010	GISADGSTAYIDSVKG
1178	3H011	GISADGSTVYIDSVKG
1179	4A01	GISQDGSTDYIDSVKG
1180	4A02	GISNDGSTDYIDSVKG
1181	4A04	GISARGSTDYIDSVKG
1182	4A05	GISADGSTDYIDSVKG
1183	4A06	GISRDGSTDYIDSVKG
1184	4A07	GISADGSTLYIDSVKG
1185	4A08	GISADGSTNYIDSVKG
1186	4A010	GISADGSTVYIDSVKG
1187	4A011	GISADGSTTYIDSVKG
1188	4A09	GISADGSTDYIGSVKG
1189	4B01	GISRDGSTDYIDSVKG
1190	4B02	GISADGSTTYIDSVKG
1191	4B04	GVSSDGSTDYIDSVKG
1192	4B05	GISADGHTDYIDSVKG
1193	4B06	GISADGSTDYFDSVKG
1194	4B07	GISADGSTVYIDSVKG
1195	4B08	GISADGSTDYIASVKG
1196	4B09	GISADGSTDYISSVKG
1197	4B011	GISADGSTVYIDSVKG
1198	4C01	GISADGSTVYIDSVKG
1199	4C02	GISADGSTTYIDSVKG
1200	4C03	GISVDGSTDYIDSVKG
1201	4C05	GISADGSTAYIDSVKG
1202	4C06	GISADGSTAYIDSVKG
1203	4C07	GISADGSKDYIDSVKG
1204	4C08	GISADGSTDYFDSVKG
1205	4C010	GISADGSTDYIDSVKG
1206	4C011	GISADGSTVYIDSVKG
1207	4D01	GISADGSTVYIDSVKG
1208	4D02	GISARGSTDYIDSVKG
1209	4D03	GISATGSTDYIDSVKG
1210	4D04	GISKDGSTDYIDSVKG
1211	4D05	GISADGSTVYIDSVKG
1212	4D06	GISPDGSTDYIDSVKG
1213	4D08	GISADGSTHYIDSVKG
1214	4D09	GISADGSTDYILSVKG
1215	4D010	GISADGSTDYIHSVKG
1216	4D011	GISVDGSTDYIDSVKG
1217	4E01	GISRDGSTDYIDSVKG
1218	4E02	GISADGSTVYIDSVKG

10

20

30

40

【 0 2 9 8 】

50

【表 1 9 - 8】

1219	4E06	GISADGSTDYIRSVKG
1220	4E07	GISADGSTMYIDSVKG
1221	4E08	GISTDGSTDYIDSVKG
1222	4E09	GISADGSTLYIDSVKG
1223	4E010	GISADGSTDYIDSVKG
1224	4E011	GISATGSTDYIDSVKG
1225	4F02	GISHDGSTDYIDSVKG
1226	4F03	GISYDGSTDYIDSVKG
1227	4F04	GISTDGSTDYIDSVKG
1228	4F08	GISADGSTAYIDSVKG
1229	4F09	GISADGSTDYIESVKG
1230	4F010	GISIDGSTDYIKSVKG
1231	4F011	GISADGSKDYIDSVKG
1232	4G01	GISADGSTVYIDSVKG
1233	4G02	GISRDGSTDYIDSVKG
1234	4G03	GISADGSTDYIHSVKG
1235	4G05	GISADGSTIYIDSVKG
1236	4G07	GISANGSTDYIDSVKG
1237	4G08	GISTDGSTDYIDSVKG
1238	4G09	GISYDGSTDYIDSVKG
1239	4G010	GISADGSTDYIASVKG
1240	4G011	GISADGSTDYIGSVKG
1241	4H01	GISANGSTDYIDS VKG
1242	4H03	GISADGSTSYIDSVKG
1243	4H04	GVSADGSTDYIDSVKG
1244	4H05	GISARGSTDYIDSVKG
1245	4H06	GISADGSTIYIDSVKG
1246	4H07	GISANGSTDYIDSVKG
1247	4H08	GISADGSTDYVDSVKG
1248	4H09	GISADGSTDYRDSVKG
1249	4H011	GISVDGSTDYIDSVKG
1250	4D09- M34L	GISADGSTDYILSVKG
1251	4H11- M34L	GISVDGSTDYIDSVKG
1252	41B11	GISSDGSKVFNESVKG
1253	41C02	GISSDGSEVYTDSVKG
1254	41D01	GISSDDSNVYYESVKG
1255	41D02	GISSDGSKVYADSVKG
1256	41D03	GISSDESTLYVDSVKG
1257	41D07	GISSDDSKVYSDSVKG
1258	41E01	GISSDGSQVYGASVKG
1259	41E02	GISSDGSKVYADSVKG
1260	41F07	GISSDGSNMYADSVKG
1261	41G01	GISSDGSKVYTDSVKG
1262	42A03	GISSDGSKVSAESVKG
1263	42A06	GISSDGSKVYDDSVKG
1264	42A07	GISSDGSKVYDDSVKG
1265	42A08	GISSDGSAVYVGSVKG

10

20

30

40

【 0 2 9 9】

50

【表 19 - 9】

1266	42A11	GISSDGSYVYESVKG
1267	42B06	GISSDSSHVYADSVKG
1268	42B10	GISSDSSIVYTDSVKG
1269	42C01	GISSDGSSEVNTDSVKG
1270	42C03	GISSDGSKLSSDSVKG
1271	42C07	GISSDNSKVYADSVKG
1272	42C08	GISSDGSRVYFDSVKG
1273	42C10	GISSDGSILVYAESVKG
1274	42C11	GISSDGSVVYVDSVKG
1275	42D05	GISSDGSKVYVDSVKG
1276	42D06	GISSDGSKLYDESVKG
1277	42D07	GISSDYSKLYADSVKG
1278	42D08	GISSDSSKVYTESVKG
1279	42E01	GISSDGSQVYVDSVKG
1280	42E02	GISSDGSKVYSDSVKG
1281	42E05	GISSDGSKVYVDSVKG
1282	42E06	GISSDGSKVYADSVKG
1283	42E07	GISSDGSSEVYADSVKG
1284	42F01	GISSDGSQVYYGSVKG
1285	42F08	GISSDGSKVYTDSVKG
1286	42F10	GISSDGSKVSADSVKG
1287	42G05	GISSDGSKVYEDSVKG
1288	42G07	GISSDRSKVYADSVKG
1289	42H05	GISSDGSKVYAESVKG
1290	42H08	GISSDGSVVTTESVKG
1291	42H11	GISSDGSVHQQESVKG
1292	51A01	GISADGSTVYVESVKG
1293	51A02	GISSDGSTVYIDSVKG
1294	51A03	GISVDGSTHYVASVKG
1295	51A05	GISTDGSKHYIDSVKG
1296	51B01	GISYDGSKYIAESVKG
1297	51B04	GISANGSRTYMESVKG
1298	51B11	GISPDGSTDYVDSVKG
1299	51C02	GISPNGSAVYTESVKG
1300	51D01	GISPDGSTAYMESVKG
1301	51D03	GISNDGSTDYIDSVKG
1302	51E02	GISTDGSVYFDSVKG
1303	51E03	GISTGGSTHYIESVKG
1304	51E05	GISTDGSTVYIDSVKG
1305	51F01	GISNEGSTYYMDSVKG
1306	51F02	GISADGSHVYTNSVKG
1307	51F03	GISDDGSRYYTDSVKG
1308	51F04	GISAEGSTLYMESVKG
1309	51G02	GISTDGSTVYIDSVKG
1310	51G04	GISANGSTSYIDSVKG
1311	51G10	GISDDGSRHYIESVKG
1312	51H04	GISPDGSTVYIESVKG
1313	51H05	GISDDGSTVYVDSVKG

10

20

30

40

【0300】

50

【表 1 9 – 1 0】

1314	52B01	GISDDGSTVYFDSVKG
1315	52C04	GISDEGSTVYIGSVKG
1316	52D04	GISDDGSIVYMDSVKG
1317	53A04	GISDDGSKHYFDSVKG
1318	53A05	GISTDGSTDYLSVKG
1319	53A09	GISDDGSKHYFDSVKG
1320	53B05	GISYDGSTVYVESVKG
1321	53B06	GISDDGSTVYIDSVKG
1322	53C03	GISDDGSTVYVDSVKG
1323	53C04	GISDDGSQVYIDSVKG
1324	53H03	GISVDGSTVYSDSVKG
1325	53H04	GISDDGSNVYIDSVKG
1326	54B05	GISTDGSTVYFVSVKG

10

【 0 3 0 1】

20

30

40

50

【表 2 0 - 1】

SEQ.ID NO.	名称	CDR3
1327	DL1	RYFERTD
1328	DL74	RYFERTD
1329	DL31	RYFERTD
1330	DL3	YQGLYAY
1331	DL80	RVFDHVV
1332	DL18	RAFGRDY
1333	DL94	RTMGRDY
1334	DL17	WDGVGGAY
1335	DL46	WDGVGGAY
1336	DL15	WNGVGGAY
1337	DL26	WDGVGGAY
1338	DL83	WDGVGGAY
1339	DL5	RSWNNY
1340	DL22	RSWNNY
1341	DL85	RSWNNY
1342	DL69	ESFGRIWYN
1343	DL27	QHFGTDS
1344	DL51	QQFGTDS
1345	DL54	YGIQRAEGY
1346	DL11	YRWVGRDTY
1347	DL19	YRWVGRDTY
1348	DL68	YRWVGRDTY
1349	DL14	YRWVGRDTY
1350	DL67	YRWVGRNTY
1351	DL56	YRWVGRYTY
1352	DL13	YRWVGRDTY
1353	DL77	YRWVGRDTY
1354	DL79	YRWVGRDTY
1355	DL20	YRWVDRYTY
1356	DL41	YRWVDRYTY
1357	DL59	YRWVDRYTY
1358	DL16	YRWVGRDTY
1359	DL6	YRWVTRYTY
1360	DL84	YRWVGGYTY
1361	DL2	FRTVAASSMQY
1362	DL43	FRTVSGSSMRY
1363	DL92	NRGFAGAPSY
1364	DL10	YFQSSY
1365	DL82	YFQSSY
1366	DL23	YFQSSY
1367	DL42	HWTQGSVPKES
1368	DL45	RSYSSDY
1369	DL58	RYGDINY
1370	DL70	RYGDINY
1371	DL89	YDSRSY
1372	DL38	YDNINAY
1373	DL52	YDNINAY

10

20

30

40

【0 3 0 2】

50

【表 2 0 - 2】

1374	DL64	YDNINAY
1375	DL33	YDNINAY
1376	DL12	WIAGKAY
1377	DL29	RSQLGST
1378	DL61	YYLDTYAY
1379	DH1	RYFERTD
1380	DH10	YFQSSY
1381	DH11	YRWVGRDTY
1382	DH12	WIAGKAY
1383	DH15	WNGVGGAY
1384	DH17	WDGVGGAY
1385	DH18	RAFGRDY
1386	DH2	FRTVAASSMQY
1387	DH22	RSWNNY
1388	DH23	YFQSSY
1389	DH27	QHFGTDS
1390	DH29	RSQLGST
1391	DH3	YQGLYAY
1392	DH38	YDNINAY
1393	DH42	HWTQGSVPKES
1394	DH43	FRTVSGSSMRY
1395	DH45	RSYSSDY
1396	DH5	RSWNNY
1397	DH51	QQFGTDS
1398	DH54	YGIQRAEGY
1399	DH56	YRWVGRYTY
1400	DH58	RYGDINY
1401	DH6	YRWTRYTY
1402	DH61	YYLDTYAY
1403	DH67	YRWGRNTY
1404	DH69	ESFGRIWYN
1405	DH70	RYGDINY
1406	DH80	RVFDHVY
1407	DH82	YFQSSY
1408	DH83	WDGVGGAY
1409	DH84	YRWVGGYTY
1410	DH89	YDSRSY
1411	DH92	NRGFAGAPSY
1412	DH94	RTMGRDY
1413	1A01	FRHVGSSMRY
1414	1A03	FRTVSGSSRY
1415	1A04	FRTVSGSSMRY
1416	1A05	FRTVRGSSMSY
1417	1A06	FRTVSGSSKRY
1418	1A07	FRMVSGSSMRY
1419	1A09	FRTVQGSSMRY
1420	1A010	FRTVYGSSMRY
1421	1A011	FRTVSGSSYRY

10

20

30

40

【0 3 0 3】

50

【表 2 0 - 3】

1422	1A012	FRTVLGSSMRY
1423	1B01	FRRVSGSSMRY
1424	1B02	FRTVSGSSMRY
1425	1B03	FRTVSGSSARY
1426	1B04	FRIVRGSSMRY
1427	1B05	YRTVSGSSMRY
1428	1B07	FRHVSGSSMRY
1429	1B08	FRFVSGSSMRY
1430	1B09	FRTVSGSSMRY
1431	1B010	FRTKSGSSMRY
1432	1B011	FRTVVGSSMRY
1433	1C01	FRTVSGSSMGY
1434	1C02	FRTVSGSSMRS
1435	1C03	FRTVGGSSMRY
1436	1C04	FRTVSGSSMRY
1437	1C05	FRTVSGSHMRY
1438	1C06	FRAVSGSSMRY
1439	1C07	FRTVSGSSMRY
1440	1C08	FRTVSGSPMRY
1441	1C010	FRTVSGSSMSY
1442	1C011	FRTVSGSSMRY
1443	1C012	FRTVRGSSMRY
1444	1D01	FRTVRGSSMRY
1445	1D02	FRQVSGSSMRY
1446	1D03	FRIVSGSSMGY
1447	1D04	FRTVSGASMRY
1448	1D06	FRTVHGSSMRY
1449	1D08	FRMVSGSSMRY
1450	1D09	FRTISGSSMRY
1451	1D010	FRTRSGSSMRY
1452	1D011	FRTVSGHSMRY
1453	1D012	FRTVSGGSMRY
1454	1E02	FRTKSGSSMRY
1455	1E04	FRTASGTSMRY
1456	1E05	FNTVSGSSMRY
1457	1E07	FRTVRGSSQRY
1458	1E08	FRTVLGSSMRY
1459	1E09	FRTRSGSSMRY
1460	1E010	FRTVSGLSMRY
1461	1E011	FRTVRGSSQRY
1462	1E012	FRTVSGSSMVY
1463	1F01	FRTVSRSSMRY
1464	1F02	FRTVSGSSMSY
1465	1F04	FRTVSGSSARY
1466	1F05	FHTVSGSSMRY
1467	1F06	FRTVLGSSMRY
1468	1F07	FRTVSGSSMRY
1469	1F08	FRNVSGSSMRY

10

20

30

40

【0 3 0 4】

50

【表 2 0 - 4】

1470	1F09	FRTVTGSSMRY
1471	1F010	FRTVSGSSMRY
1472	1F011	FRTVKGSSMRY
1473	1F012	FRTNSGSSMRY
1474	1G01	FRTVSGASMRY
1475	1G04	FRTVNLSSMRY
1476	1G05	FRTVTGSSMRY
1477	1G06	FRKVGSSARY
1478	1G07	FRTYSGSSMRY
1479	1G09	FRTVKSSMRY
1480	1G011	EKTVSGSSMRY
1481	1H01	FRTMSGSSMRY
1482	1H02	FRTSSGSSMRY
1483	1H06	FRFLSGSSMRY
1484	1H07	FRTVSGSSMRY
1485	1H08	FRLVSGSSMRY
1486	1H010	FRTVSGSSMRF
1487	1H011	FRTQSGSSMRY
1488	1H012	FRTVSGSSMPY
1489	2A01	FRTLSGSSMRY
1490	2A03	FRTVSGSAMRY
1491	2A04	FRTTSGSSMRY
1492	2A05	FRTVSGTSMRY
1493	2A06	FRTMSGSSMRY
1494	2A08	FRTSSGSSMRY
1495	2A09	FRTVSGSSMSY
1496	2A011	FRPVSGSSMRY
1497	2B01	FRHVGSSMRY
1498	2B02	FRTKSGSSMRY
1499	2B03	FRTVSGSSMRY
1500	2B05	FHTVSGSSMRY
1501	2B07	FRTVRGSSMRY
1502	2B010	FRTVLGSSMRY
1503	2B011	FRTVSGSSMRS
1504	2B012	FRTVRGSSMRY
1505	2C01	FRYVSGSSMRY
1506	2C02	FRTVYGSSMRY
1507	2C04	FRTVLGSSMRY
1508	2C06	YRTVSGSSMRY
1509	2C07	FRSVSGSSMRY
1510	2C08	FRRVSGSSMRY
1511	2C09	FRTVSGTSMRY
1512	2C010	FRTVAGSSMRY
1513	2D02	FRIVSGSSMRY
1514	2D03	FRTVSGVSMRY
1515	2D04	FRTVQGSSMRY
1516	2D05	FRTASGSSMRY
1517	2D06	FRTVSGSSRY

10

20

30

40

【 0 3 0 5】

50

【表 2 0 - 5】

1518	2D07	FRTVQGSSMRY
1519	2D09	FRTVRGSSMRY
1520	2D010	FRTKSGSSMRY
1521	2D011	FRTVWGSSMRY
1522	2D012	FRTRSGSSMRY
1523	2E01	FHTVCGTSMGY
1524	2E02	FRTVSGSSQRY
1525	2E05	FRTVSGSSMSY
1526	2E06	FRTVRGSSMRY
1527	2E08	FRTQSGSSMRY
1528	2E09	FRTLSGSSMRY
1529	2E010	FHTVSGSSMRY
1530	2E011	FRRVSGSSMRY
1531	2F01	FRLVSGSSMRY
1532	2F02	FRTVSGSYMRY
1533	2F03	FRTVGGSSMRY
1534	2F06	FRTHSGSSMRY
1535	2F07	FRTVSTSSMRY
1536	2F08	FRTVLGTSMRY
1537	2F09	FRTVSGSSMRY
1538	2F11	FRTVSGSSMGY
1539	2G03	FRTVSGSSMRA
1540	2G04	FRILSGSSMRY
1541	2G07	FRTVQGSSMRY
1542	2G08	FRTVSGQSMGY
1543	2G09	FRTVSGSSARY
1544	2G011	FRYVSGSSMRY
1545	2H010	FRTVSGSSMRY
1546	2H011	FRRVSGSSMRY
1547	2H02	FHTVSGSSMRY
1548	2H03	FRQVSGSSMRY
1549	2H04	FRTVSGSYMRY
1550	2H06	FRTASGSSMRY
1551	2H07	FRTVSGHSMRY
1552	2H08	FRTVSGSSSRY
1553	2E05- M106Y	FRTVSGSSYSY
1554	2E05- M106Q	FRTVSGSSQSY
1555	3A01	YRWTRRYTY
1556	3A02	YRWRTRYTY
1557	3A03	YRWTRRTY
1558	3A04	YRWTRYIY
1559	3A05	YRWRTRYTY
1560	3A06	YRWTRRYTY
1561	3A08	YRWRTRYTY
1562	3A09	YRWTRYIY
1563	3A010	YRWTRRTY
1564	3A011	YRWRTRYTY

10

20

30

40

【0 3 0 6】

50

【表 2 0 - 6】

1565	3B01	YRWTTRYTY
1566	3B02	YRWRTRYTY
1567	3B04	YHWTTRYTY
1568	3B05	YRWTTRRTY
1569	3B06	YRWTTRYTY
1570	3B07	YRWTTRYTY
1571	3B09	YRWTTRYAY
1572	3B010	YRWVTRYTY
1573	3B011	YRWVTRYTY
1574	3C01	YRWSTRYTY
1575	3C02	YRWRTRYTY
1576	3C03	YRWTTRGTY
1577	3C04	YRWDTRYTY
1578	3C05	YRWTTRRTY
1579	3C06	YRWRTRYTY
1580	3C08	YRWTGRYTY
1581	3C09	YRWRTRYTY
1582	3C011	YRWRTRYTY
1583	3D01	YRWITRYTY
1584	3D02	YRWITRYTY
1585	3D03	YRWRTRYTY
1586	3D05	YRWTRYTY
1587	3D07	YSWTTRYTY
1588	3D08	YRWTNRYTY
1589	3D09	YRWTTRYRY
1590	3D010	YRWTTRYTY
1591	3D011	YRWTTRYKY
1592	3E01	YRWHTRYTY
1593	3E02	YRWTTRYTY
1594	3E03	YRWMTRYTY
1595	3E04	YRWTTRYRY
1596	3E09	YRWSTRYTY
1597	3E011	YRWTTRYTF
1598	3F03	YRWRTRYTY
1599	3F05	YRWTTRRTY
1600	3F06	YRWATRYTY
1601	3F08	YRWHTRYTY
1602	3F09	YRWGTRYTY
1603	3F010	YRWTTRNTY
1604	3F011	YRWRTRYTY
1605	3G01	YRWTTRYAY
1606	3G02	YRWRTRYTY
1607	3G04	YRWTTRRTY
1608	3G06	YRWTTRRTY
1609	3G07	YRWTSRYTY
1610	3G08	YRWTTRVTY
1611	3G09	YRWTTRTTY
1612	3G010	YRWRTRYTY

10

20

30

40

【0 3 0 7】

50

【表 2 0 - 7】

1613	3G011	YRWATRYTY
1614	3H01	YRWTRRTY
1615	3H03	LRWTTRYTY
1616	3H06	YRWTRRGTY
1617	3H07	YRWRTRYTY
1618	3H09	YRWTRRATY
1619	3H010	YRWTRRTY
1620	3H011	YRWPTRYTY
1621	4A01	YRWRTRYTY
1622	4A02	YRWKTRYTY
1623	4A04	YRWSTRYTY
1624	4A05	YRWKTRRTY
1625	4A06	YRWTRRTY
1626	4A07	YRWTRYRY
1627	4A08	YRWRTRYTY
1628	4A010	YRWTRYKY
1629	4A011	YRWKTRYTY
1630	4A09	YRWTRRVTY
1631	4B01	YRWTRFTY
1632	4B02	YRWTRFTY
1633	4B04	YRWRTRYTY
1634	4B05	YRWTRYTH
1635	4B06	YRWTRRYTY
1636	4B07	YRWTRYTY
1637	4B08	YRWTRSTY
1638	4B09	YSWTRYTY
1639	4B011	YRWTRGTY
1640	4C01	YRWKTRYTY
1641	4C02	YRWTRFTY
1642	4C03	YRWRTRYTY
1643	4C05	YRWTRRTY
1644	4C06	YRWSTRYTY
1645	4C07	YRWTRLTY
1646	4C08	YRWTRRYTY
1647	4C010	YRWTRLTY
1648	4C011	YRWTRRYTY
1649	4D01	YRWTRRTY
1650	4D02	YQWTRYTY
1651	4D03	YRWTRRYTY
1652	4D04	YRWTRMTY
1653	4D05	YRWTRRTY
1654	4D06	YRWTRYRY
1655	4D08	YRWLTRYTY
1656	4D09	YEWTRYTY
1657	4D010	YRWRTRYTY
1658	4D011	YRWRTRYTY
1659	4E01	YRWRTRYTY
1660	4E02	YRWSTRYTY

10

20

30

40

【 0 3 0 8】

50

【表 2 0 - 8】

1661	4E06	YRWTTTLTY
1662	4E07	YRWTTTLTY
1663	4E08	YKWTTRYTY
1664	4E09	YRWTTTRSTY
1665	4E010	YRWRTTRYTY
1666	4E011	YRWSTTRYTY
1667	4F02	YRWTTTRYTY
1668	4F03	YRWRTTRYTY
1669	4F04	YRWLTTRYTY
1670	4F08	YRWRTTRYTY
1671	4F09	YRWTTTRYTY
1672	4F010	YRWTTTRYRY
1673	4F011	YRWTTTRYTY
1674	4G01	YRWPTRYTY
1675	4G02	YRWTTTRHTY
1676	4G03	YRWTRRYTY
1677	4G05	YRWHTRYTY
1678	4G07	YRWTNRYTY
1679	4G08	YRWTTTRYRY
1680	4G09	YRWTTTRTY
1681	4G010	YRWSTTRYTY
1682	4G011	YRWSTTRYTY
1683	4H01	YRWRTTRYTY
1684	4H03	YRWTTTRYTY
1685	4H04	YEWTTTRYTY
1686	4H05	YRWTTTRSTY
1687	4H06	YRWTTTRYTY
1688	4H07	YRWSTTRYTY
1689	4H08	YRWSTTRYTY
1690	4H09	YRWTYRYTY
1691	4H011	YRWTTTLTY
1692	4D09- M34L	YEWTTTRYTY
1693	4H11- M34L	YRWTTTLTY
1694	41B11	FRPAAGSPMRY
1695	41C02	FRTVDGSPLRY
1696	41D01	FRTVSGSSKRY
1697	41D02	FSAGSGTEMSY
1698	41D03	FGSLSGSSTTY
1699	41D07	FGSVSGSWTRY
1700	41E01	FRLVSGSSMSY
1701	41E02	FRTGSGTSKSY
1702	41F07	FSNMSGTTRRY
1703	41G01	FRTVPGSAMGY
1704	42A03	FRAESGSSMGY
1705	42A06	FRTLYGSSRSY
1706	42A07	FSPFSGSDTGY
1707	42A08	FSTFSGSSISY

10

20

30

40

【0 3 0 9】

50

【表 2 0 - 9】

1708	42A11	FRTLAGESEMY
1709	42B06	FRTVSGSGVRY
1710	42B10	FRPGAGHSNSY
1711	42C01	FRRASGTAMSY
1712	42C03	FTSASGTDLSY
1713	42C07	FRSANGSSKRY
1714	42C08	FKTIAGAGMRY
1715	42C10	FRYSGSGSLSY
1716	42C11	FRTVPGASMKY
1717	42D05	FRTVDGSAISY
1718	42D06	FRTVKGSGGSY
1719	42D07	FRTVSGSSRGY
1720	42D08	FRPGPGSQMAY
1721	42E01	FRTVAGSASGY
1722	42E02	FRTVSGSSYSY
1723	42E05	FINLKGSSMAY
1724	42E06	FRMVTGSYGGY
1725	42E07	FKSSYGLPMRY
1726	42F01	FKTVSGQSLRY
1727	42F08	FRTVTGRAARY
1728	42F10	FGPAIGASRTY
1729	42G05	FRTVSGAPKSY
1730	42G07	FHTVSGSSMSY
1731	42H05	FRRLEGYSNRY
1732	42H08	FRTGSGSSMGY
1733	42H11	FTTVTGSSMSY
1734	51A01	YYWTERRPY
1735	51A02	YSWDDAHPY
1736	51A03	YRWMTRLTY
1737	51A05	YDWADAQPY
1738	51B01	YSWTDRLPY
1739	51B04	YRWATRLPY
1740	51B11	YKWSNRLPY
1741	51C02	YGWKTRQPY
1742	51D01	YRWPNNRGY
1743	51D03	YDWTTQRQY
1744	51E02	YNWSYAQPY
1745	51E03	YNWTDQLQY
1746	51E05	YSWTTSLPY
1747	51F01	YKWRSRSTY
1748	51F02	YSQTTRDPY
1749	51F03	YRWTARDTY
1750	51F04	YRWTSRLSY
1751	51G02	YSWTTRSRY
1752	51G04	YNWTSRYRY
1753	51G10	YSWKTRFPY
1754	51H04	YSWTTRYPY
1755	51H05	YEWTNALPY

10

20

30

40

【0 3 1 0】

50

【表 2 0－1 0】

1756	52B01	YSWITRSPY
1757	52C04	YSWTTRRQY
1758	52D04	YSWITRSPY
1759	53A04	YRWEESRQY
1760	53A05	YTWTTRLPY
1761	53A09	YRWEESRQY
1762	53B05	YSWTTRQPY
1763	53B06	YVWGTRLPY
1764	53C03	YEWTNALPY
1765	53C04	YRWEDALTY
1766	53H03	YSWTTRYPY
1767	53H04	YSWIDSLRY
1768	54B05	YSWTTPRAY

10

【 0 3 1 1】

20

30

40

50

【表 2 1 - 1】

SEQ ID NO:	記述	AA 配列
1769	抗-HSA sdAb クローン 6C	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
1770	抗-HSA sdAb クローン 7A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGADTLYADSLKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSKSSQGTLVTVSS
1771	抗-HSA sdAb クローン 7G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTYSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSKSSQGTLVTVSS
1772	抗-HSA sdAb クローン 8H	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
1773	抗-HSA sdAb クローン 9A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSKSSQGTLVTVSS
1774	抗-HSA sdAb クローン 10G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSVSSQGTLVTVSS
1775	wt 抗-HSA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
1776	抗-HSA sdAb クローン 6CE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
1777	抗-HSA sdAb クローン 8HE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
1778	抗-HSA sdAb クローン 10GE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSVSSQGTLVTVSS
1779	wt 抗-HSA CDR1	GFTFSSFGMS
1780	wt 抗-HSA CDR2	SISGSGSDTLYADSVK
1781	wt 抗-HSACDR3	GGSLSR
1782	CDR1 変異体 1	GFTFSRFGMS
1783	CDR1 変異体 2	GFTFSKFGMS
1784	CDR1 変異体 3	GFTYSSFGMS
1785	CDR2 変異体 1	SISGSGADTLYADSLK
1786	CDR2 変異体 2	SISGSGDTLYADSVK

【 0 3 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

1787	CDR2 変異体 3	SISGSGRDTLYADSVK
1788	CDR2 変異体 4	SISGSGSDTLYAESVK
1789	CDR2 変異体 5	SISGSGTDTLYAESVK
1790	CDR2 変異体 6	SISGSGRDTLYAESVK
1791	CDR3 変異体 1	GGSLSK
1792	CDR3 変異体 2	GGSLSV

10

【 0 3 1 3 】

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

SEQ ID NO:	記述	AA 配列
1793	抗-CD3, クローン 2B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HANFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1794	抗-CD3, クローン 9F2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFENKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYDNRWVFGGGTKLTVL
1795	抗-CD3, クローン 5A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSHISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSSTGYVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWIFGGGGTKLTVL
1796	抗-CD3, クローン 6A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFMFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWATWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKLLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNSWVFGGGTKLTVL
1797	抗-CD3, クローン 2D2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYKDSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSSTGAVVSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1798	抗-CD3, クローン 3F2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTYNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTTQEPSL

【0 3 1 4】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

		TVSPGGTVTLTCGSSKGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTELAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1799	抗-CD3, クローン 1A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGNTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HTNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTYFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1800	抗-CD3, クローン 1C2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSQISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTDGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGIKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1801	抗-CD3, クローン 2E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAVNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGESTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTIKILAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1802	抗-CD3, クローン 10E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYPMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKNETDVAYYCVR HGNFNNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTKGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKMLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
1897	抗-CD3, クローン 2H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVVSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1898	抗-CD3, クローン 2A4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGNTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGDSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL

10

20

30

40

【 0 3 1 5】

50

【表 2 2 - 3】

		TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTHGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKVLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
1803	抗-CD3, クローン 10B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSGYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSYTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFNAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYANRWVFGGGTKLTVL	10
1804	抗-CD3, クローン 1G4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFENKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSLISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSSGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFGAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
1805	wt 抗-CD3	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	20
1806	抗-CD3, クローン 2G5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYALNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATEYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSPISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTNFLAPGT PERFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWAFGGGTKLTVL	
1807	抗-CD3, クローン 8A5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNEYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADDVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSGISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTVGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	30

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

リンカー		
SEQ ID NO:	記述	AA 配列
1808	リンカー	GGGGSGGGS
1809	リンカー	(GS) n
1810	リンカー	(GGS) n
1811	リンカー	(GGGS) n
1812	リンカー	(GGSG) n
1813	リンカー	(GGSGG) n
1814	リンカー	(GGGGS) n
1815	リンカー	(GGGGG) n
1816	リンカー	(GGG) n
1817	リンカー	(GGGGSGGGSGGGSGGGGS)
1818	リンカー	GGGGSGGGSGGGGS
1819	6X ヒスチジン	HHHHHH

【 0 3 1 7】

【表 2 4 - 1】

CD3 結合ドメイン CDR 配列

SEQ ID NO:	CD3 結合ドメイン CDR	配列
1820	HC CDR1 変異体 1	GNTFNKYAMN
1821	HC CDR1 変異体 2	GFEFNKYAMN
1822	HC CDR1 変異体 3	GFMFNKYAMN
1823	HC CDR1 変異体 4	GFTYNKYAMN
1824	HC CDR1 変異体 5	GFTFNKYAMN
1825	HC CDR1 変異体 6	GFTFNGYAMN
1826	HC CDR1 変異体 7	GFTFNTYAMN
1827	HC CDR1 変異体 8	GFTFNEYAMN
1828	HC CDR1 変異体 9	GFTFNKYPMN
1829	HC CDR1 変異体 10	GFTFNKYAVN
1830	HC CDR1 変異体 11	GFTFNKYAIN
1831	HC CDR1 変異体 12	GFTFNKYALN
1832	HC CDR2 変異体 1	RIRSGYNNYATYYADSVK
1833	HC CDR2 変異体 2	RIRSKSNNYATYYADSVK
1834	HC CDR2 変異体 3	RIRSKYNKYATYYADSVK
1835	HC CDR2 変異体 4	RIRSKYNNYETYYADSVK
1836	HC CDR2 変異体 5	RIRSKYNNYATEYADSVK
1837	HC CDR2 変異体 6	RIRSKYNNYATYYKDSVK
1838	HC CDR2 変異体 7	RIRSKYNNYATYYADEVK
1839	HC CDR2 変異体 8	RIRSKYNNYATYYADAVK
1840	HC CDR2 変異体 9	RIRSKYNNYATYYADQVK
1841	HC CDR2 変異体 10	RIRSKYNNYATYYADDVK
1842	HC CDR3 変異体 1	HANFGNSYISYWAY
1843	HC CDR3 変異体 2	HTNFGNSYISYWAY

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

1844	HC CDR3 変異 体 3	HGNFNNSYISYWAY
1845	HC CDR3 変異 体 4	HGNFGDSYISYWAY
1846	HC CDR3 変異 体 5	HGNFGNSHISYWAY
1847	HC CDR3 変異 体 6	HGNFGNSPISYWAY
1848	HC CDR3 変異 体 7	HGNFGNSQISYWAY
1849	HC CDR3 変異 体 8	HGNFGNSLISYWAY
1850	HC CDR3 変異 体 9	HGNFGNSGISYWAY
1851	HC CDR3 変異 体 10	HGNFGNSYISYWAT
1852	LC CDR1 変異 体 1	ASSTGAVTSGNYPN
1853	LC CDR1 変異 体 2	GESTGAVTSGNYPN
1854	LC CDR1 変異 体 3	GSYTGAVTSGNYPN
1855	LC CDR1 変異 体 4	GSSFAGVTSGNYPN
1856	LC CDR1 変異 体 5	GSSKGAVTSGNYPN
1857	LC CDR1 変異 体 6	GSSSGAVTSGNYPN
1858	LC CDR1 変異 体 7	GSSTGYVTSGNYPN
1859	LC CDR1 変異 体 8	GSSTGAVVSGNYPN
1860	LC CDR1 変異 体 9	GSSTGAVTDGNYPN
1861	LC CDR1 変異 体 10	GSSTGAVTKGNYPN
1862	LC CDR1 変異 体 11	GSSTGAVTHGNYPN
1863	LC CDR1 変異 体 12	GSSTGAVTVGNYPN
1864	LC CDR1 変異 体 13	GSSTGAVTSGYYPN
1865	LC CDR2 変異 体 1	GKFLAP
1866	LC CDR2 変異 体 2	GTEFLAP
1867	LC CDR2 変異 体 3	GTFLAP
1868	LC CDR2 変異 体 4	GTSFLAP
1869	LC CDR2 変異 体 5	GTNFLAP
1870	LC CDR2 変異 体 6	GTKLLAP

【0 3 1 9】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

1871	LC CDR2 変異体 7	GTKELAP
1872	LC CDR2 変異体 8	GTKILAP
1873	LC CDR2 変異体 9	GTKMLAP
1874	LC CDR2 変異体 10	GTKVLAP
1875	LC CDR2 変異体 11	GTKFNAP
1876	LC CDR2 変異体 12	GTKFGAP
1877	LC CDR2 変異体 13	GTKFLVP
1878	LC CDR3 変異体 1	TLWYSNRWV
1879	LC CDR3 変異体 2	ALWYSNRWV
1880	LC CDR3 変異体 3	VLWYDNRWV
1881	LC CDR3 変異体 4	VLWYANRWV
1882	LC CDR3 変異体 5	VLWYSNSWV
1883	LC CDR3 変異体 6	VLWYSNRWI
1884	LC CDR3 変異体 7	VLWYSNRWA
1890	例示的な抗-DLL3 三重特異性タンパク質 (抗-CD3:抗-ALB:抗-DLL3 構成) (CAT)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGKFLVPPTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGKTKLTVLGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVS LSLAWYRQAPGKKRELVAISDDGSIVYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDT AVYYCYAYSWITRSPYWGQGTTLTVSSHHHHHH
1891	例示的な抗-DLL3 三重特異性タンパク質 (抗-DLL3:抗-ALB:抗-CD3 構成) (TAC)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAISDDGSIVY MDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTTLTVSSG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF GNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTC SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPPTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCTLWYSNRWVFGGKTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0 3 2 0】

50

【表 2 5】

DLL3 Protein UniProtKB Accession Q9NYJ7 (SEQ ID NO: 1885)

>sp|Q9NYJ7|DLL3_HUMAN デルタ様タンパク質 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DLL3
PE=1 SV=1
MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFF
RVCLKPGLSEEAESPICALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTF
SFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEP
PAVGTACTRLCRPRSAPSRGCGPLRPCAPLEDECEAPLVCRCAGCSPEHGFCEQPGECRCCL
EGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTC
PRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQ
PCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRDCRERADPCAARPCAAGGRCYAHFSGLVACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAP
PGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHAL
PDALNNLRTQEGSGDGPSSVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRA
GQRQHLLFPYPSSILSVK

10

51X5 (SEQ ID NO: 1886)

EVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASLSSVSVLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISRDNKNSV
YLQMNSLR AEDTAVYYCYA YSWTTS LPYWGQGT LTVTVSS

51X5 CDR1 (SEQ ID NO: 1887)

LSSVSVLSIA

51X5 CDR2 (SEQ ID NO: 1888)

GISTDGSTVYIDSVK

20

51X5 CDR3 (SEQ ID NO: 1889)

YSWTTS LPY

>NP_058637.1 デルタ様タンパク質 3 アイソフォーム 1 前駆体 [Homo sapiens] (SEQ ID
No. 1892)

MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSE
EAAESPICALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAW
SLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRGCGPLRPCAPL
EDECEAPLVCRCAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSATTGCLVPGPGPCDG
NPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNC
EKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRDCRERADPCAARPCAAGGRCYAHFSGLVACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQR
YLLPPALGLLVAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSS
VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK

30

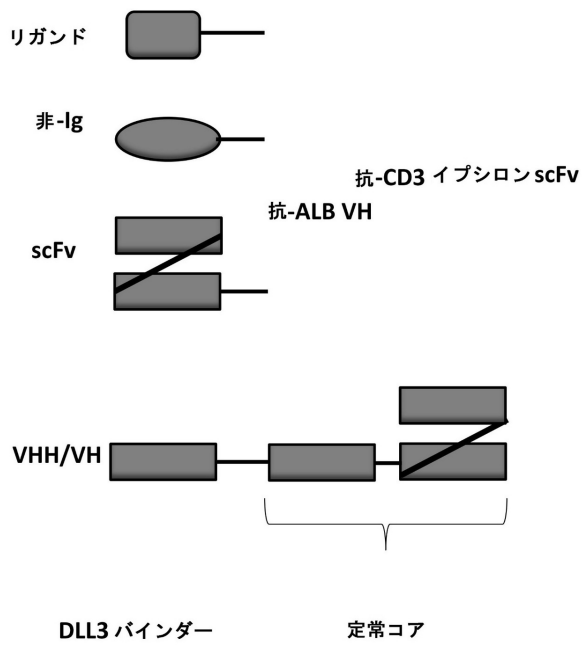
DLL3 タンパク質配列 (SEQ ID NO: 1893)

RSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESPICALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFII
ETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRGCGP
GLRPCAPLEDECEAPLVCRCAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSATTGCLVPGPGPCDG
NPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCS
LQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAAR
PCAAGGRCYAHFSGLVACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL

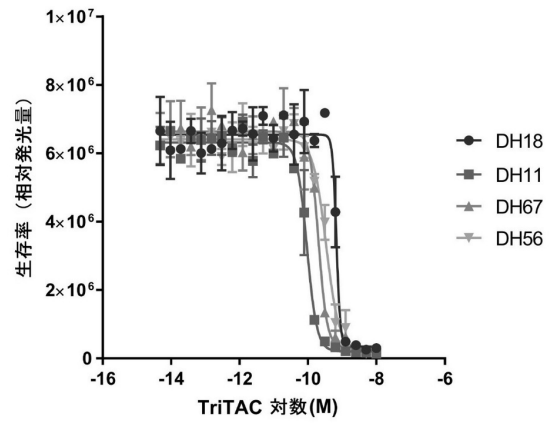
40

【図面】

【図 1】



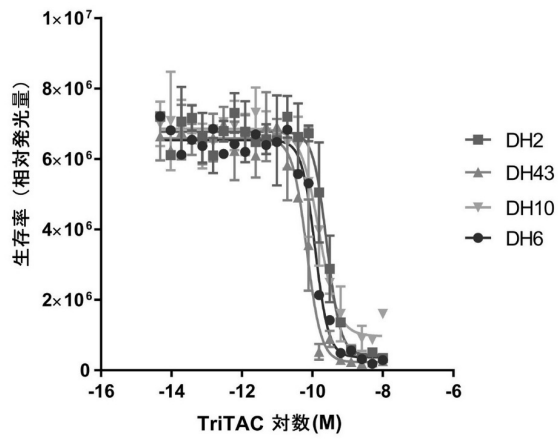
【図 2】



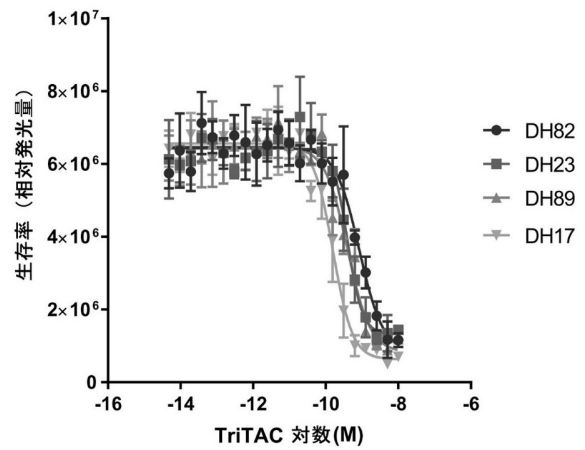
10

20

【図 3】



【図 4】

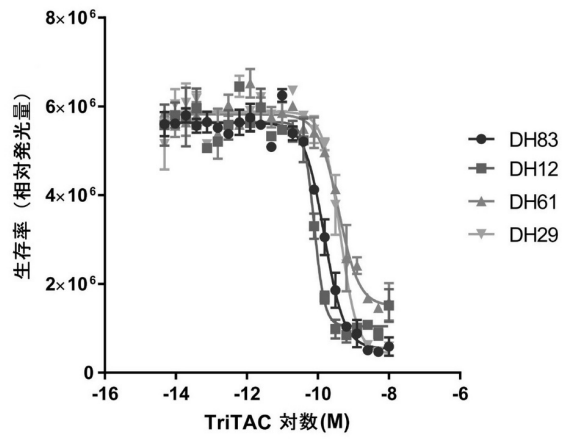


30

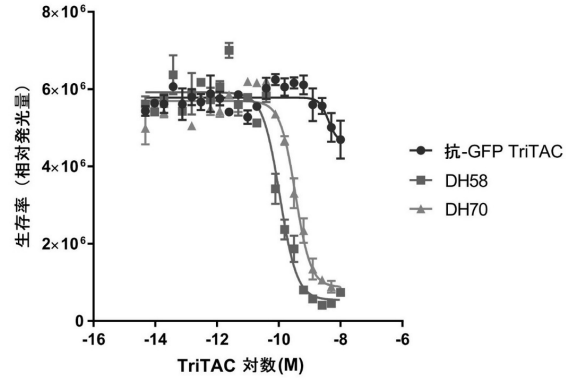
40

50

【图 5】

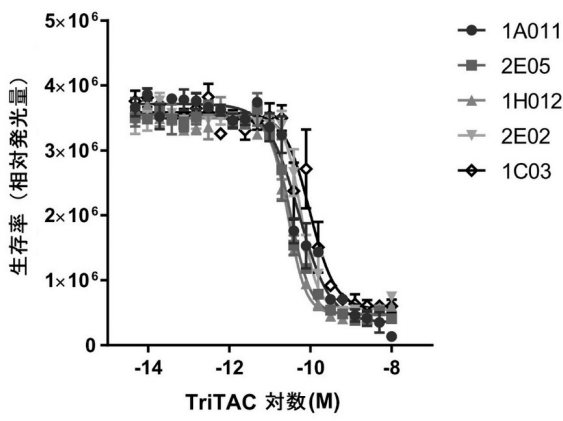


【图 6】

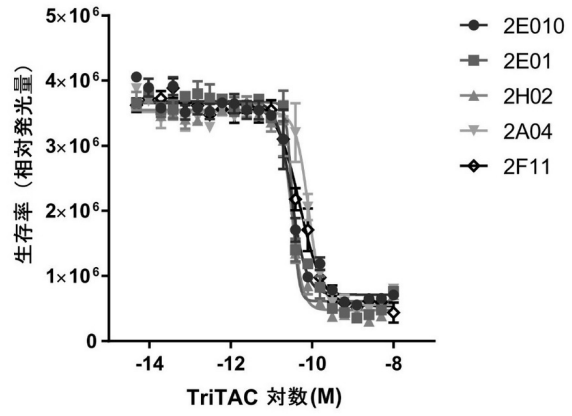


10

【图 7】



【图 8】



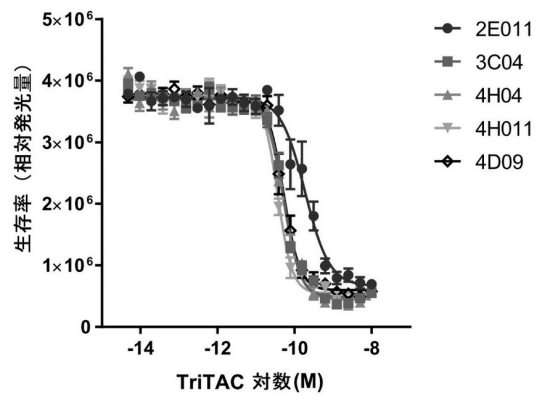
20

30

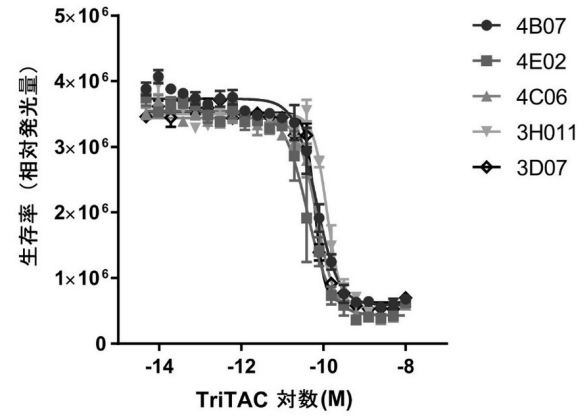
40

50

【図 9】

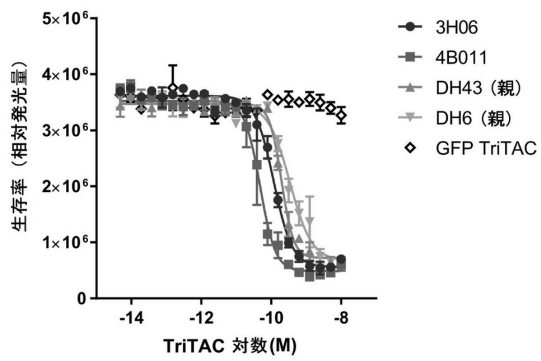


【図 10】

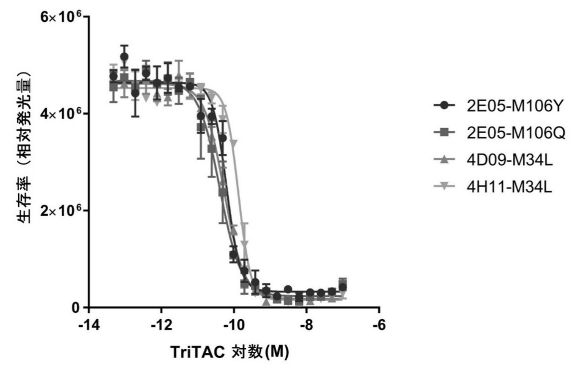


10

【図 11】



【図 12】



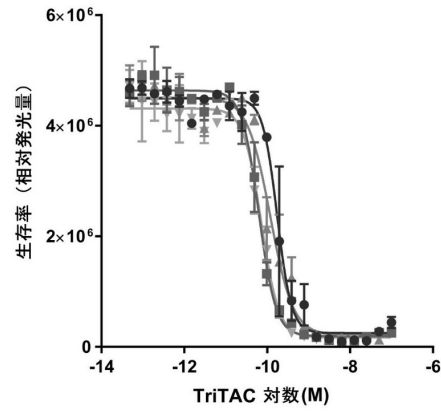
20

30

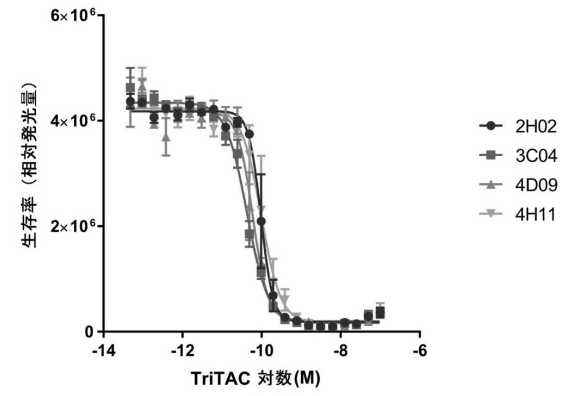
40

50

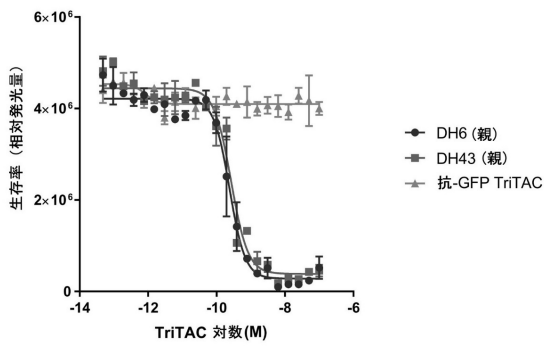
【図 1 3】



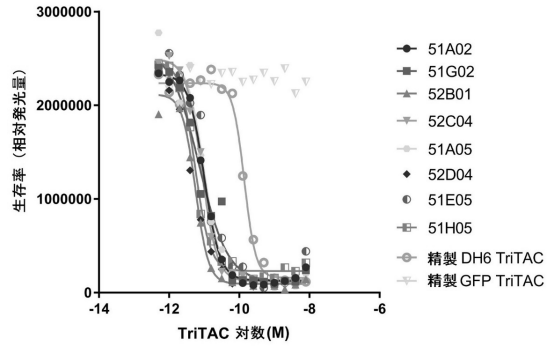
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

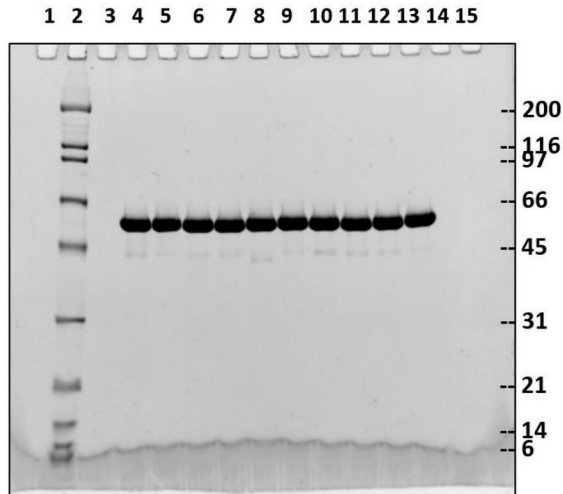
20

30

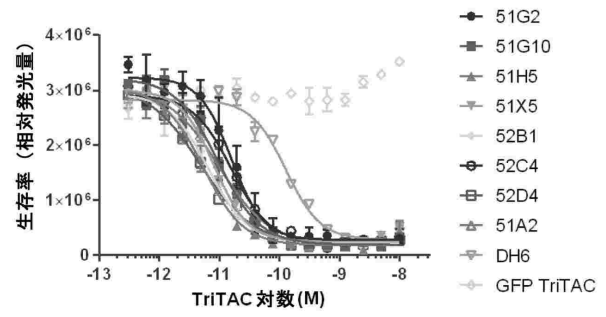
40

50

【図 1 7】

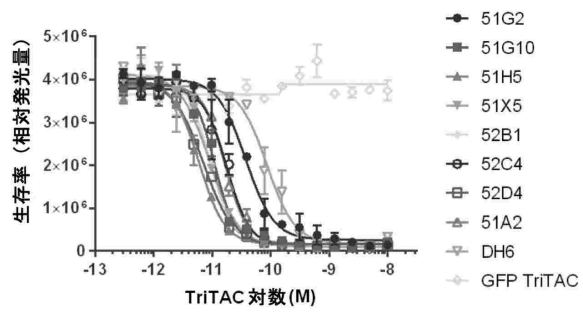


【図 1 8】

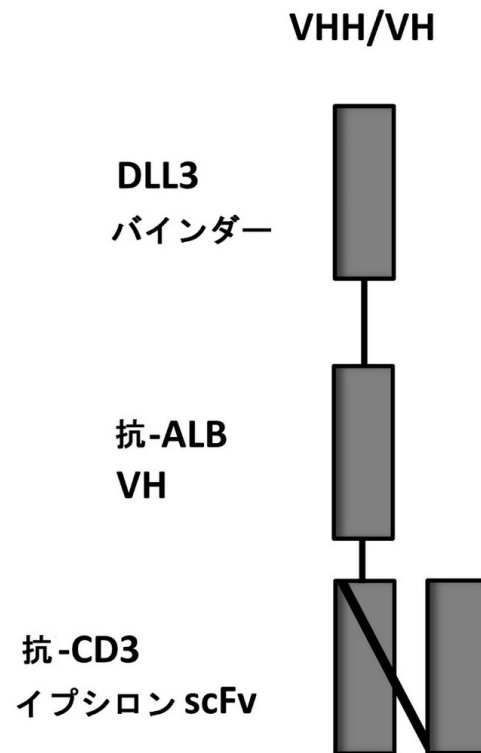


10

【図 1 9】



【図 2 0】



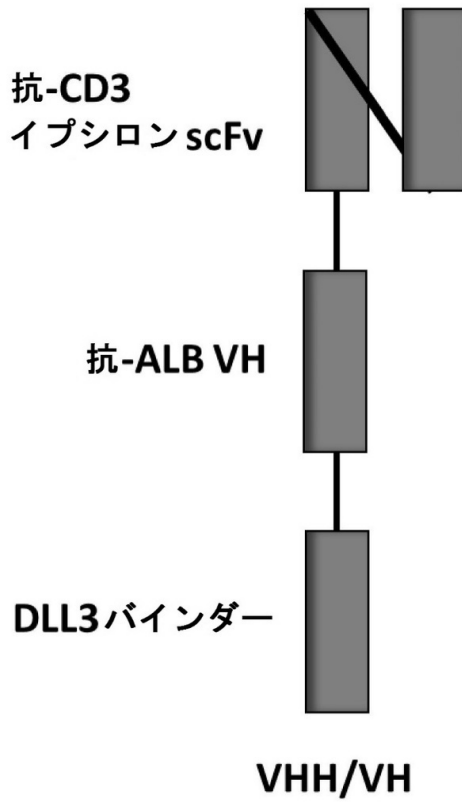
20

30

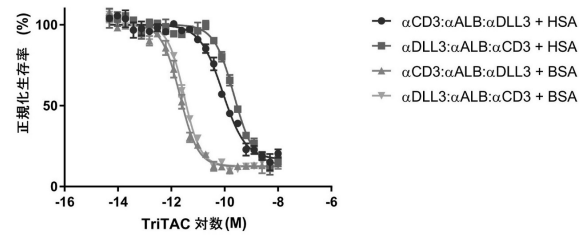
40

50

【図 2 1】



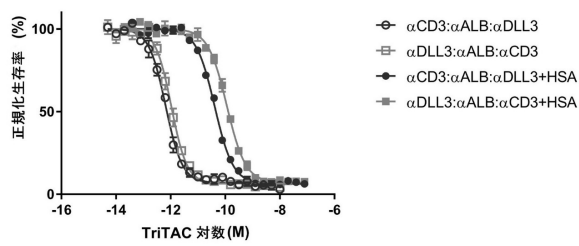
【図 2 2】



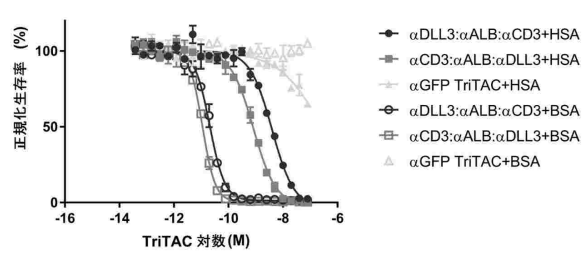
10

20

【図 2 3】



【図 2 4】

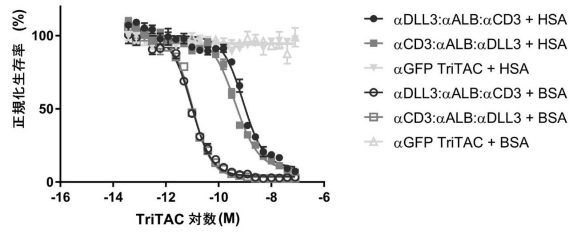


30

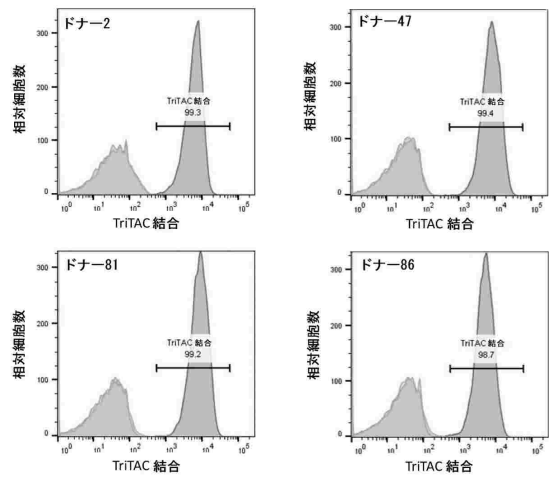
40

50

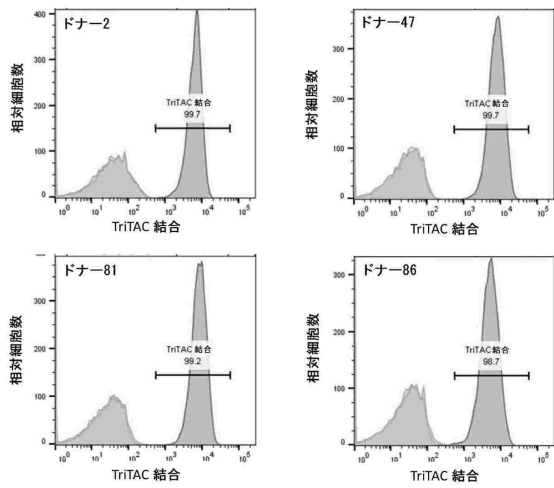
【図 25】



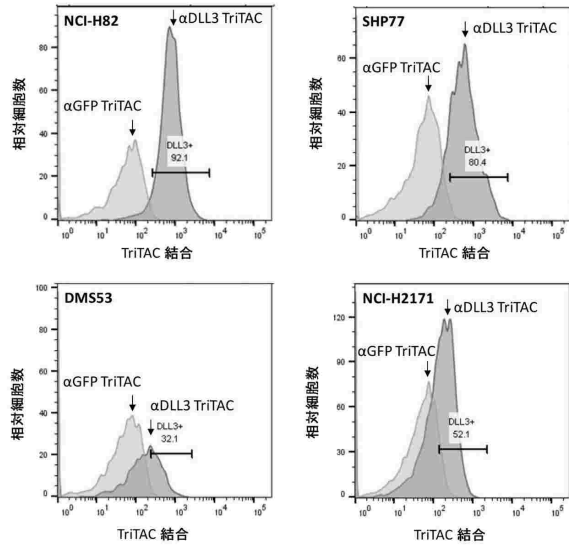
【図 26】



【図 27】



【図 28】



10

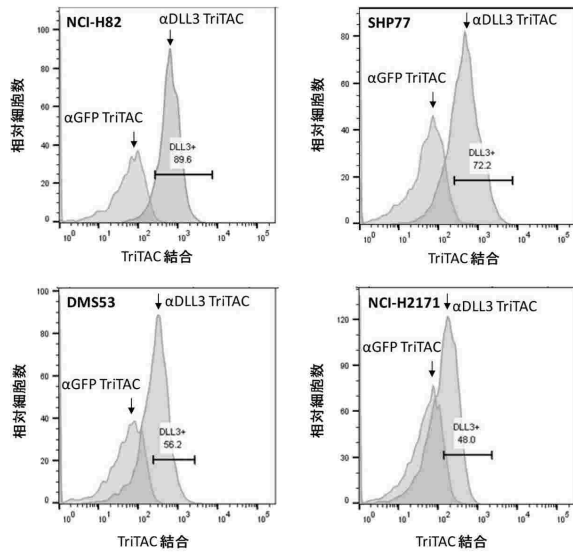
20

30

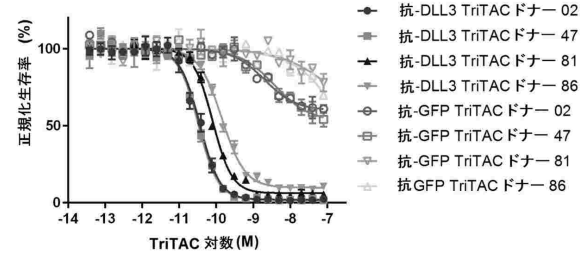
40

50

【図 29】

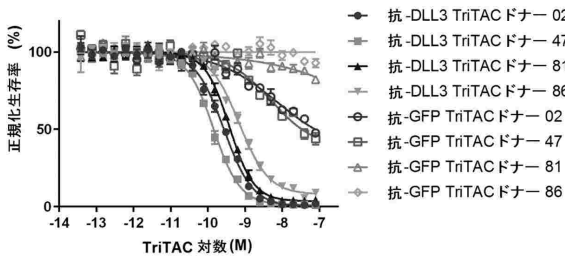


【図 30】

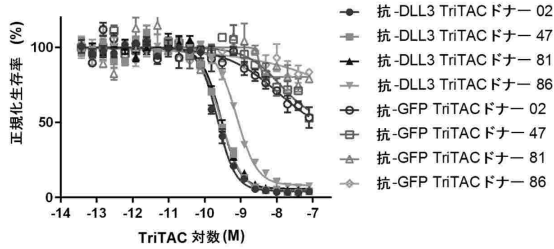


10

【図 31】



【図 32】



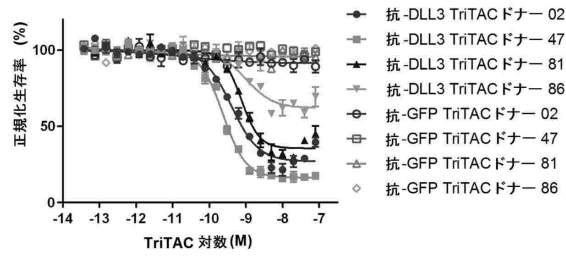
20

30

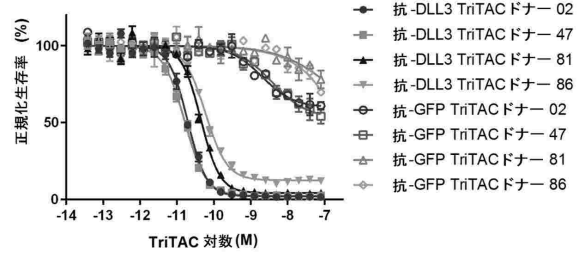
40

50

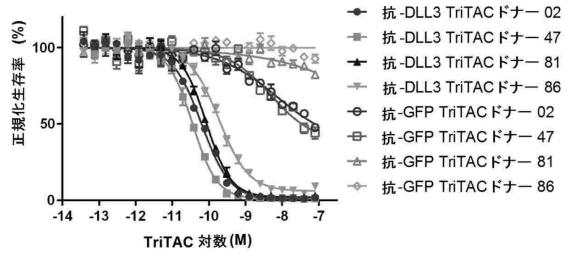
【図 3 3】



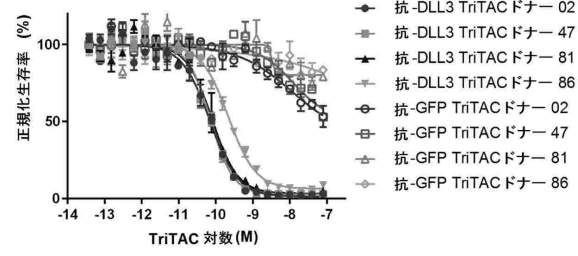
【図 3 4】



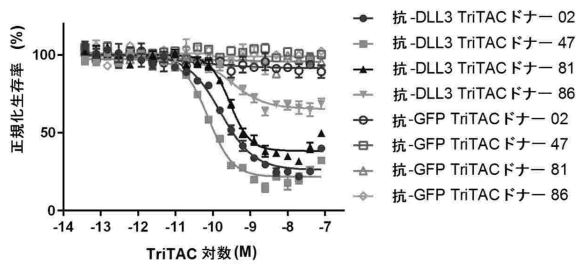
【図 3 5】



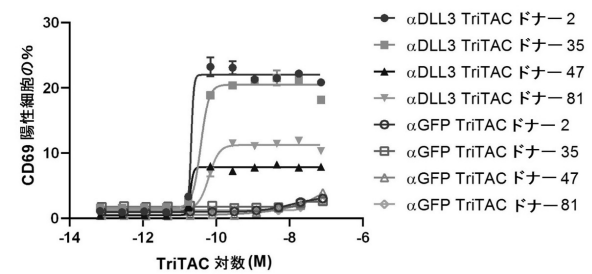
【図 3 6】



【図 3 7】



【図 3 8】



10

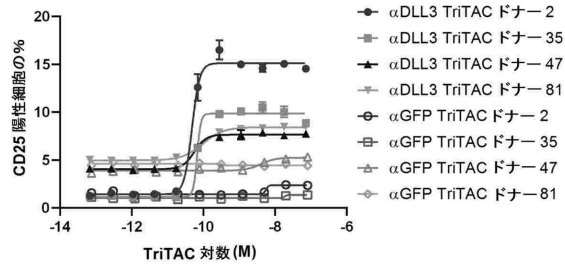
20

30

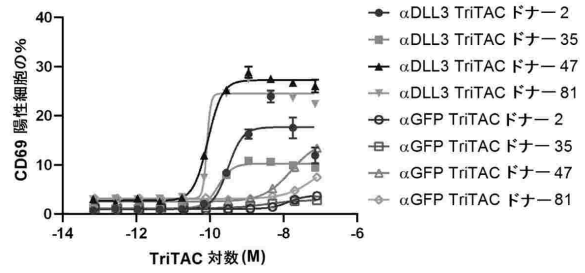
40

50

【図 39】

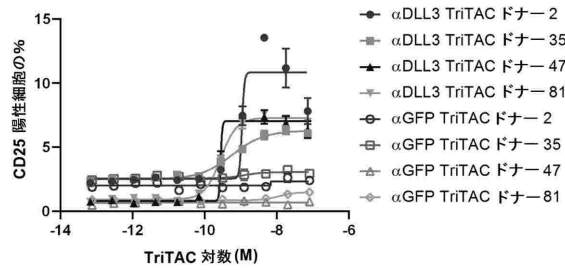


【図 40】

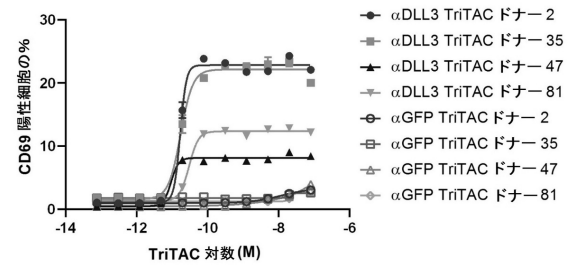


10

【図 41】

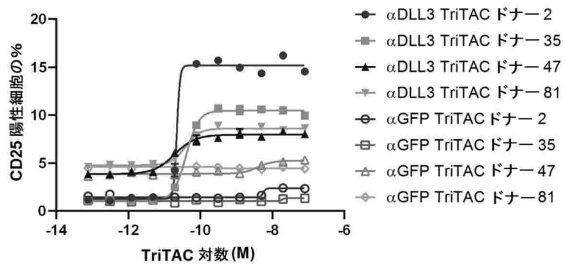


【図 42】

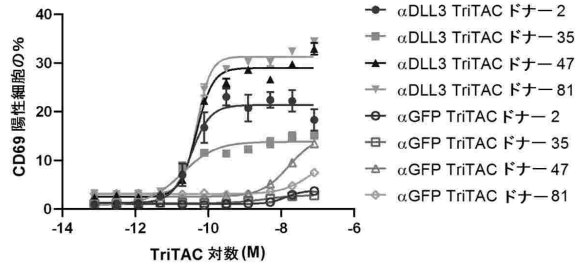


20

【図 43】



【図 44】

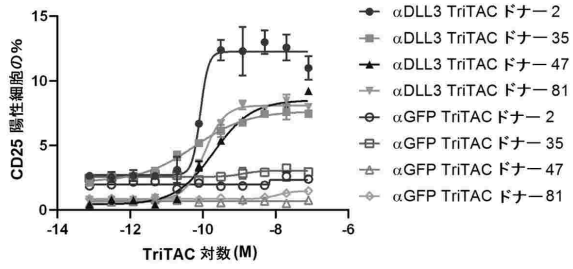


30

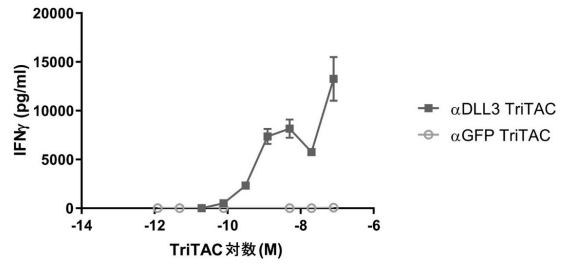
40

50

【図 4 5】

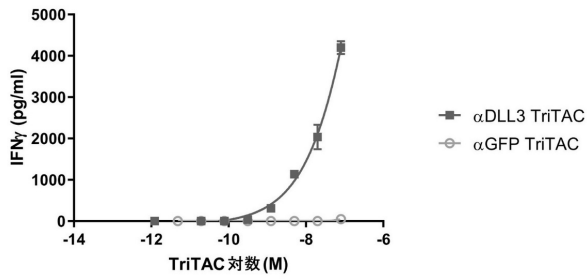


【図 4 6】

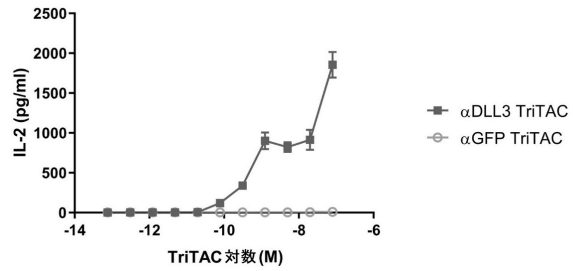


10

【図 4 7】

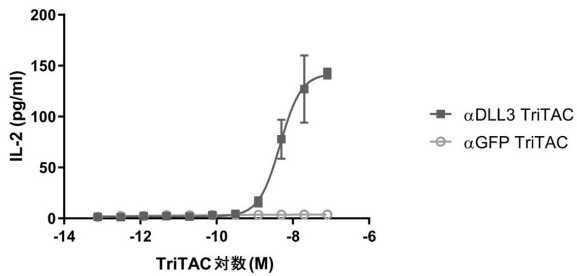


【図 4 8】

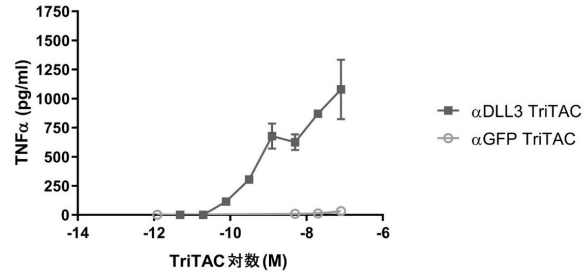


20

【図 4 9】



【図 5 0】

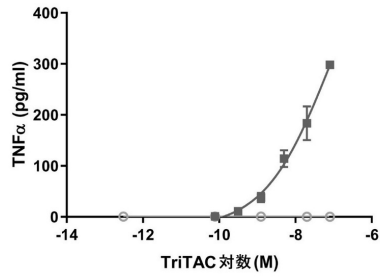


30

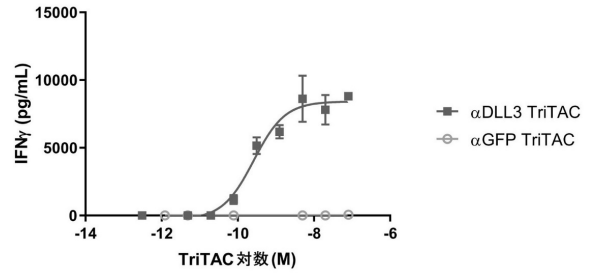
40

50

【図 5 1】

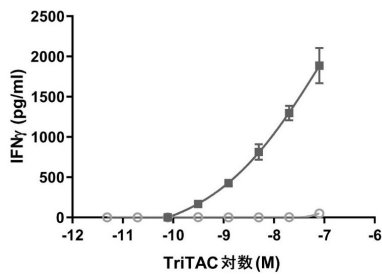


【図 5 2】

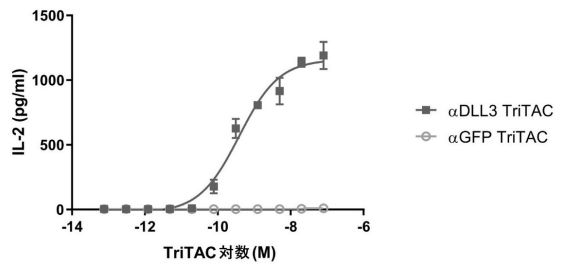


10

【図 5 3】

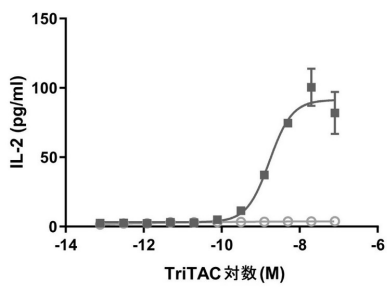


【図 5 4】

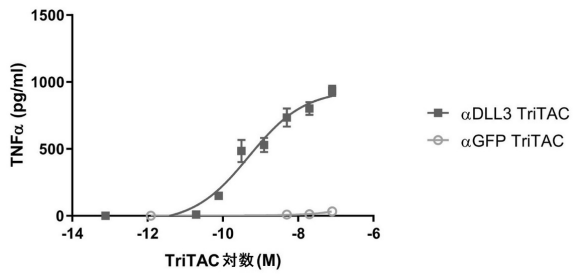


20

【図 5 5】



【図 5 6】

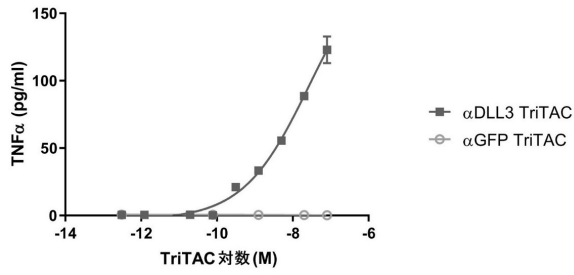


30

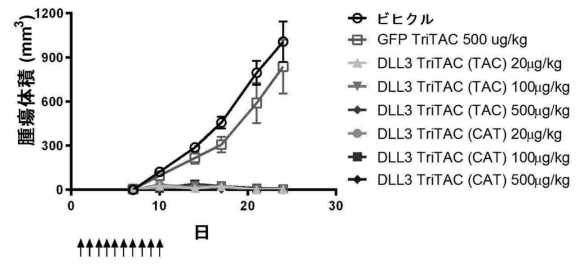
40

50

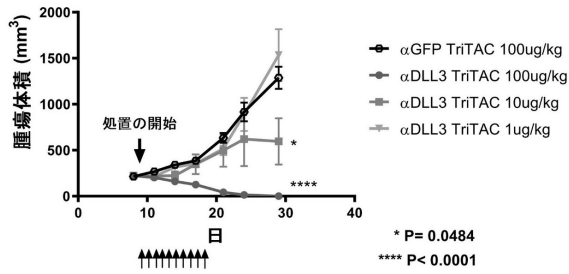
【図 5 7】



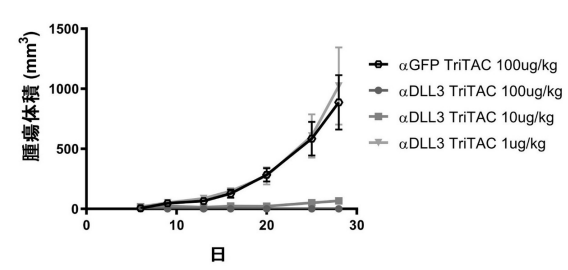
【図 5 8】



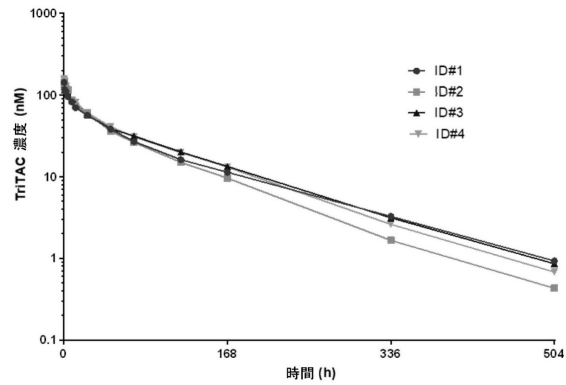
【図 5 9】



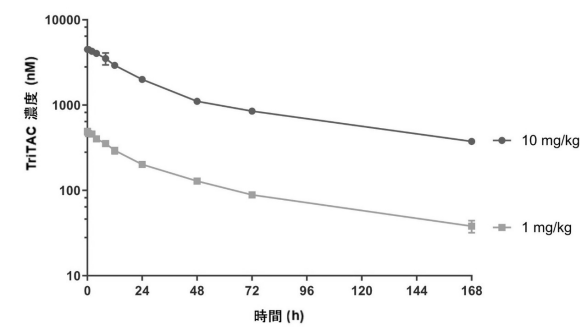
【図 6 0】



【図 6 1】



【図 6 2】



10

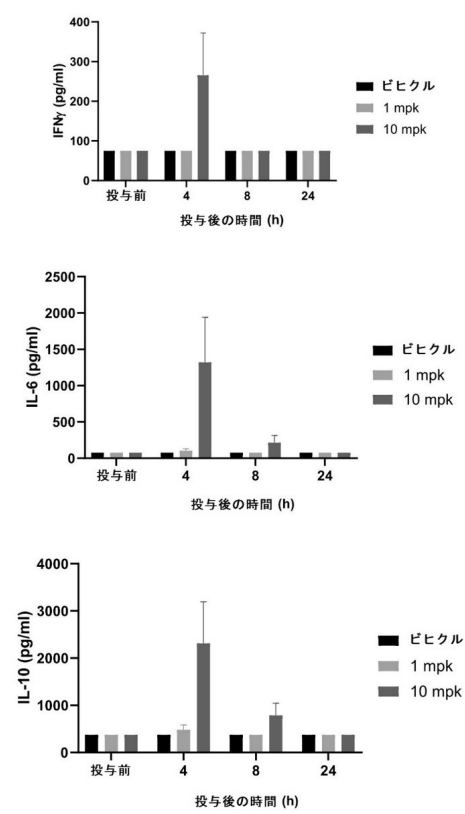
20

30

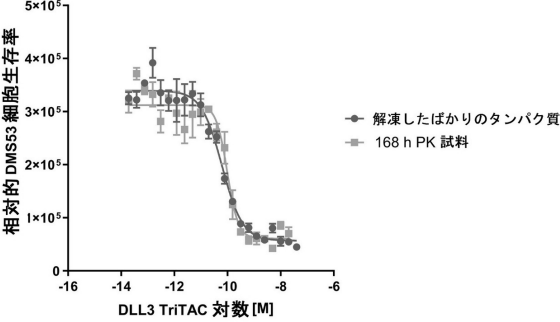
40

50

【図 6 3】



【図 6 4】



10

20

【配列表】

0007425049000001.app

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	38/16	(2006.01)	A 6 1 K	38/16	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	D
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	
C 4 0 B	40/08	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
			C 4 0 B	40/08	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/877,227

(32)優先日 令和1年7月22日(2019.7.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ウェッシュ, ホルガー

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 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 1 3 1 スイート 3 0 0

(72)発明者 オースティン, リチャード ジェイ.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 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 1 3 1 スイート 3 0 0

審査官 松井 一泰

(56)参考文献 米国特許出願公開第2017/0037130 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C 1 2 P 1 / 0 0 - 4 1 / 0 0

UniProt/GeneSeq