(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-524102
(P2023-524102A)
(43)公表日　令和5年6月8日(2023.6.8)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B065
C07K	*16/40*	*(2006.01)*	C07K	16/40	ZNA	4C076
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/28		4C084
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C085
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15		4C087

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全134頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-566628(P2022-566628)
(86)(22)出願日　令和3年4月30日(2021.4.30)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月27日(2022.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/030342
(87)国際公開番号　WO2021/222861
(87)国際公開日　令和3年11月4日(2021.11.4)
(31)優先権主張番号　63/018,440
(32)優先日　令和2年4月30日(2020.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　596115687
ザ チルドレンズ メディカル センター コーポレーション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02115，ボストン，シャタック・ストリート 55
(71)出願人　521440367
ティセバ ゲーエムベーハー
ＴＩＣＥＢＡ ＧＭＢＨ
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク 69120、イム ノイエンハイマー フェルト 517
Im Neuenheimer Feld 517，69120 Heidelberg，Germany
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＢＣＢ５に特異的な抗体およびその使用

(57)【要約】
本明細書において開示されるのは、例えば市販のＡＢＣＢ５抗体と比較して、優れた結合活性および生物学的活性を有する抗ＡＢＣＢ５抗体、これを含む医薬組成物である。また本明細書において提供されるのは、かかる抗ＡＢＣＢ５抗体の治療的および診断的適用である。

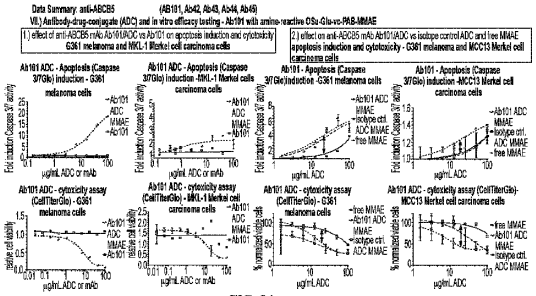


FIG. 24

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体であって、
ここで、抗体は、（ｉ）配列番号４９～５６のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、（ｉｉ）配列番号５７～６５のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）；および（ｉｉｉ）配列番号６６～７２のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む重鎖可変ドメイン（V_H）を含み；ならびに／または
ここで、抗体は、（ｉ）配列番号５１～５４、７３～７６および８０のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）；（ｉｉ）配列番号６０～６３および７７～７８のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）；および（ｉｉｉ）配列番号６７、６９、７０、７９、８１および１０３のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）を含む軽鎖可変ドメイン（V_L）を含み、
任意にここで、抗体は、ＡＢ１００またはＡｂ１０１ではない、
前記抗体。
【請求項２】
ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体であって、
ここで、抗体は、（ｉ）ＧＦＴＦＳＳＹX_1ＭＮ（配列番号１０９）またはＧＹＴＦＴX_2ＹＹＭＨ（配列番号１１０）に記載の重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、ここで、X_1は、ＳまたはＤまたはＴであり、X_2は、ＳまたはＮである；（ｉｉ）ＹＩＳＳＳ$X_3$$X_4$ＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１１１）またはＩＩＮＰＳＧＧＳＴＳＹＡＱＫＦX_5Ｇ（配列番号１１２）に記載の重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、ここで、X_3は、ＳまたはＧであり、X_4は、ＳまたはＮであり、およびX_5は、ＫまたはＱである；および（ｉｉｉ）ＮＹＱＹＧＤＹＧＧＹ（配列番号６６）またはＤX_6ＡＶＴＧＴＡＹＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号１１３）に記載の重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）、ここで、X_6は、ＱまたはＬである、を含む重鎖可変ドメイン（V_H）を含み；
ならびに／または
ここで、抗体は、（ｉ）X_7ＡＳＨＤＩＳＮＦＬＮ（配列番号１１４）またはＲＡＳX_8ＳＶＮＳX_9ＹＬＡ（配列番号１１５）に記載の軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、ここで、X_7は、ＱまたはＨであり、X_8は、ＬまたはＱであり、およびX_9は、ＮまたはＫである；（ｉｉ）ＤＡＹＮＬＱＴ（配列番号７７）またはＧＴＳＳＲＡＴ（配列番号７８）に記載の軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）；および（ｉｉｉ）ＱＱＹＤＹＦＬＳＩＴ（配列番号７９）またはＱＱＦＧＳＳＰＬＴ（配列番号８１）に記載の軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）、
を含む軽鎖可変ドメイン（V_L）を含み、
任意にここで、抗体は、ＡＢ１００またはＡｂ１０１ではない、
前記抗体。
【請求項３】
ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体であって、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じエピトープに結合するか、またはＡＢＣＢ５に結合することについてＡｂ１００もしくはＡｂ１０１に対して競合する、前記抗体。
【請求項４】

配列番号１０４を含むかまたはこれに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヒトＡＢＣＢ５のエピトープを認識する抗体。
【請求項５】
特異的にヒトＡＢＣＢ５に結合する、請求項１～４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６】
ヒトＡＢＣＢ５および非ヒトＡＢＣＢ５と交差反応する、請求項１～４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項７】
細胞表面上で発現されるＡＢＣＢ５に結合する、請求項１～６のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項８】
抗体が、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して１０個以下のアミノ酸バリエーションを含む；ならびに／またはＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３と比較して１０個以下のアミノ酸バリエーションを含む、を含む、請求項３または４に記載の抗体。
【請求項９】
抗体が、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これが、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して８個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項８に記載の抗体。
【請求項１０】
抗体が、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して５個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項９に記載の抗体。
【請求項１１】
抗体が、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３と比較して８個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項８～１０のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１２】
抗体が、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して５個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項１１に記載の抗体。
【請求項１３】
抗体が、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つが、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＨＣ　ＣＤＲとして、５個以下のアミノ酸バリエーションを含む；ならびに／またはＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３、これらの少なくとも１つが、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＬＣ　ＣＤＲと比較して、５個以下のアミノ酸バリエーションを含む、を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項１４】
抗体が、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つが、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＨＣ　ＣＤＲと比較して、２個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項１３に記載の抗体。
【請求項１５】
少なくとも１つのＨＣ　ＣＤＲが、ＨＣ　ＣＤＲ３である、請求項１３または１４に記載の抗体。
【請求項１６】

抗体が、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つが、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＬＣ　ＣＤＲと比較して、２個以下のアミノ酸バリエーションを含む、請求項１３または１４に記載の抗体。

【請求項１７】

抗体が、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ重鎖相補性決定領域（ＨＣ　ＣＤＲ）および／または同じ軽鎖相補性決定領域（ＬＣ　ＣＤＲ）を含む、請求項２に記載の抗体。

【請求項１８】

抗体が、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ重鎖可変ドメインおよび／またはＡｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ軽鎖可変ドメインを含む、請求項１７に記載の抗体。

【請求項１９】

抗体が、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８５％同一である重鎖可変ドメイン、および／またはＡｂ１００もしくはＡｂ１０１の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８５％同一である軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項２０】

抗体が、ヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項２１】

抗体が、全長抗体である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項２２】

全長抗体が、ＩｇＧ分子である、請求項２１に記載の抗体。

【請求項２３】

請求項２１または２２に記載の抗体であって、ここで、抗体は、天然に存在するカウンターパートと比較して改変されたＦｃフラグメントを含むか、またはここで、抗体は、フコシル化されていないＦｃフラグメントを含むか、またはここで、抗体の抗原結合部位は、プロテアーゼにより媒介される活性化を可能にするためにマスキングされている、前記抗体。

【請求項２４】

抗体が、改変されたＩｇＧ１　ＦｃフラグメントをＫ２１４Ｒを含み、これが、請求項２２に記載の抗体。

【請求項２５】

抗体が、配列番号１～８および３～１７のいずれかに記載の重鎖可変配列ならびに配列番号２０～２３および２６～２９のいずれかに記載の軽鎖可変配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、請求項２３に記載の抗体。

【請求項２６】

抗体が、配列番号３１～４４のいずれかに記載の重鎖配列および配列番号４５～４７のいずれかに記載の軽鎖配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、請求項２３に記載の抗体。

【請求項２７】

抗体が、単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）、二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その抗原結合フラグメントである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項２８】

抗原結合フラグメントが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、またはＦｖである、請求項２７に記載の抗体。

【請求項２９】

抗体が、単鎖抗体、二重特異性抗体またはナノボディーである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項３０】

抗体が、検出可能な標識に抱合されている、請求項１～２９のいずれか一項に記載の抗

体。
【請求項３１】
治療剤にカップリングされた請求項１～３０のいずれか一項に記載の抗体を含む、抗体－薬物抱合体（ＡＤＣ）。
【請求項３２】
抗体が、ｓｃＦｖまたは二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その二価のタンデムｓｃＦｖリピート（ＴａＦｖ）である、請求項３１に記載のＡＤＣ。
【請求項３３】
治療剤が、アウリスタチンペプチド、アウリスタチンＥ（ＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、またはドラスタチンの合成アナログである、請求項３１または３２に記載のＡＤＣ。
【請求項３４】
リンカーを通して治療剤にカップリングされた、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に特異的に結合する抗体を含む、抗体－薬物抱合体（ＡＤＣ）。
【請求項３５】
抗体が、ｓｃＦｖまたは二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その二価のタンデムｓｃＦｖリピート（ＴａＦｖ）である、請求項３４に記載のＡＤＣ。
【請求項３６】
治療剤が、アウリスタチンペプチド、アウリスタチンＥ（ＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、またはドラスタチンの合成アナログである、請求項３４または３５に記載のＡＤＣ。
【請求項３７】
リンカーが、可撓性のリンカーである、請求項３４～３６のいずれか一項に記載のＡＤＣ。
【請求項３８】
リンカーが、ペプチドリンカー、炭化水素リンカー、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）リンカー、多糖リンカー、ポリエステルリンカー、ＰＥＧおよび包埋されたヘテロ環、および炭化水素鎖からなるハイブリッドリンカーからなる群より選択される、請求項３４～３６のいずれか一項に記載のＡＤＣ。
【請求項３９】
リンカーが、２～２４のＰＥＧ単位を含むＰＥＧリンカーである、請求項３６に記載のＡＤＣ。
【請求項４０】
リンカーが、スルファミドリンカーである、請求項３６に記載のＡＤＣ。
【請求項４１】
リンカーが、ＧＳＴＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号８４）またはＧＧＧＧＳＳ（配列番号８６）を含むペプチドリンカーである、請求項３６に記載のＡＤＣ。
【請求項４２】
抗体が、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）についての抗原結合特異性の領域、および免疫エフェクター細胞抗原についての抗原結合特異性の領域を有する、二重特異性抗体。
【請求項４３】
免疫エフェクター細胞抗原が、Ｃｄ１６またはＣＤ３である、請求項４２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４４】
免疫エフェクター細胞抗原についての抗原結合特異性の領域が、抗Ｃｄ１６　ｓｃＦｖまたは抗ＣＤ３　ｓｃＦｖである、請求項４２に記載の二重特異性抗体。

【請求項４５】
ＡＢＣＢ５についての抗原結合特異性の領域が、抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖまたは抗ＡＢＣＢ５モノクローナル抗体である、請求項４２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４６】
抗体が、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ融合タンパク質［ＩｇＧ－ｓｃＦｖ］を含む、請求項４２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４７】
抗体が、単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）を含む、請求項４２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４８】
抗体が、タンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）を含む、請求項４２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４９】
集合的に請求項１～２９または４１～４７のいずれか一項に記載のＡＢＣＢ５に結合する抗体をコードする、核酸または核酸セット。
【請求項５０】
ベクターまたはベクターセットである、請求項４９に記載の核酸または核酸セット。
【請求項５１】
ベクターが、発現ベクターである、請求項５０に記載の核酸または核酸セット。
【請求項５２】
請求項５１に記載のベクターまたはベクターセットを含む、宿主細胞。
【請求項５３】
細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、植物細胞および哺乳動物細胞からなる群より選択される、請求項５２に記載の宿主細胞。
【請求項５４】
遺伝子操作された免疫細胞であって、細胞外ドメインおよび少なくとも１つの細胞質シグナル伝達ドメインを含むキメラ受容体を発現し、ここで、細胞外ドメインは、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する単鎖抗体である、前記遺伝子操作された免疫細胞。
【請求項５５】
単鎖抗体が、それぞれ、配列番号１～８、１３～１７および２０～２３、２６～２９のいずれか１つに記載される重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインを含む、請求項５５に記載の遺伝子操作された免疫細胞。
【請求項５６】
（ａ）請求項１～２９のいずれか１つに記載されるＡＢＣＢ５に結合する抗体いずれか１つおよび（ｂ）薬学的に許容し得る担体を含む、医薬組成物。
【請求項５７】
対象においてがんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項５６に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５８】
ヒト患者が、転移性癌を有する、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
対象が、疾患のさらなる処置をすでに受けたか、またはこれを受けているところである、請求項５７または５８に記載の方法。
【請求項６０】
疾患が、がんであり、がんの処置が、外科手術、化学療法、免疫療法、放射線療法、またはこれらの組み合わせである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
ＡＢＣＢ５の存在を検出するための方法であって、請求項１～２２に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体を、単独で、または任意に、（ＲＦＧＡＹＬＩＱＡＧＲＭＴＰＥＧ（配列番号１０

４）、ＴＭＦＧＮＮＤＫＴＴＬＫＨＤＡＥ（配列番号１０５）、ＶＴＧＭＩＥＴＡＡＭＴＧＦＡＮＫＤＫＱＥＬＫＨＡＧＫＩＡＴＥＡＬＥＮＩＲＴＩＶＳＬＴＲＥＫＡＦＥＱＭＹＥＥＭＬＱＴＱＨＲＮＴＳＫＫＡＱＩ（配列番号１０６）、およびＱＤＩＫＫＡＤＥＱＭＥＳＭＴＹＳＴＥＲＫＴＮＳＬＰＬＨＳＶＫＳＩＫＳＤＦＩＤＫＡＥＥＳＴＱＳＫＥＩＳＬＰＥＶＳＬＬＫ（配列番号１０７）からなる群より選択される、他のＡＢＣＢ５エピトープに特異的に結合するか、および／またはこれを捕捉する、他の抗ＡＢＣＢ５抗体と組み合わせて、ＡＢＣＢ５を含むことが疑われる生体試料と接触させること、ならびに試料中のＡＢＣＢ５への抗ＡＢＣＢ５抗体の結合を測定することを含む、前記方法。

【請求項６２】

処置が、対象に、免疫チェックポイントアンタゴニストを投与することを含む、請求項６０に記載の方法。

【請求項６３】

ＡＢＣＢ５の存在を検出するための方法であって、請求項１～２９に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体を、ＡＢＣＢ５を含むことが疑われる生体試料と接触させること、ならびに試料中のＡＢＣＢ５への抗ＡＢＣＢ５抗体の結合を測定することを含む、前記方法。

【請求項６４】

生体試料がin vivoであり、接触させるステップが、対象に、抗ＡＢＣＢ５抗体の有効量を投与することにより行われる、請求項６２または６３に記載の方法。

【請求項６５】

対象において腫瘍を処置するための方法であって：Ｔ細胞、ＮＫ細胞、単球および／またはマクロファージまたはこれらの組み合わせのような免疫リンパ球細胞を、腫瘍を有する対象から得ること；in vitroで、Ｔ細胞に、ＡＢＣＢ５を特異的に認識するｓｃＦｖを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むベクターにより形質導入すること、それにより、形質導入されたＴ細胞、ＮＫ細胞、単球および／またはマクロファージ免疫細胞は、ＣＡＲを発現する；形質導入されたＴＣＡＲ免疫細胞をin vitroで増殖させること；ならびに増殖された形質導入されたＴＣＡＲ免疫細胞を、腫瘍を有する対象中に注入すること、それにより、抗腫瘍免疫Ｔ細胞応答が引き起こされ、ここで、腫瘍中の細胞は、ＡＢＣＢ５を発現する、を含む、前記方法。

【請求項６６】

抗体が、検出可能な標識に抱合されている、請求項６３に記載の方法。

【請求項６７】

生体試料が、in vivoであり、接触させるステップが、対象に、抗ＡＢＣＢ５抗体の有効量を投与することにより行われる、請求項６３または６６に記載の方法。

【請求項６８】

対象において腫瘍を処置するための方法であって：腫瘍を有する対象からＴ細胞を得ること；in vitroで、Ｔ細胞に、ＡＢＣＢ５を特異的に認識するｓｃＦｖを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むベクターにより形質導入すること、それにより、形質導入されたＴ細胞は、ＣＡＲを発現する；形質導入されたＴ細胞をin vitroで増殖させること；ならびに増殖された形質導入されたＴ細胞を、腫瘍を有する対象中に注入すること、それにより、抗腫瘍Ｔ細胞応答が引き起こされ、ここで、腫瘍中の細胞は、ＡＢＣＢ５を発現する、を含む、前記方法。

【請求項６９】

ＡＢＣＢ５結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む、単離されたキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、ここで、ＡＢＣＢ５結合ドメインが、ヒト可変重鎖（V_H）ドメインを含む、前記単離されたキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）。

【請求項７０】

ＡＢＣＢ５結合ドメインが、請求項１～２９のいずれか一項に記載の抗体を含む、請求項６９に記載のＣＡＲ。

【請求項７１】

請求項６９または７０に記載の１つ以上のＣＡＲを含む、単離された細胞または細胞集

団。
【請求項７２】
前記細胞が、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、および調節性Ｔ細胞からなる群より選択される、請求項７１に記載の細胞または細胞集団
【請求項７３】
請求項７１または７２に記載の細胞または細胞集団、および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む、医薬組成物。
【請求項７４】
請求項６２に記載の細胞もしくは細胞集団、または請求項６３に記載の医薬組成物を投与することを含む、がんを処置するための方法。
【請求項７５】
治療における使用のための、請求項７２に記載の細胞または請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
がんの処置における使用のための、請求項７２に記載の細胞または請求項７３に記載の医薬組成物。
【請求項７７】
がんの処置のための医薬の製造における、請求項７２に記載の細胞または請求項６３に記載の医薬組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２０年４月３０日に出願された米国仮出願番号６３／０１８，４４０の３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．セクション１１９（ｅ）下における利益を主張し、当該仮出願は、その全体において本明細書において参考として援用される。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
死亡の主要な原因の一つであるがんは、体内の細胞の制御されない増殖により特徴づけられる疾患の大きなファミリーである。がんを処置するために、例えば、がんの外科的除去、化学療法薬および放射線療法を含む多くの治療が開発されてきた。特に、ヒトの悪性メラノーマは、化学療法抵抗性が高く、有効な処置の選択肢は非常に僅かである。
【０００３】
ＡＢＣＢ５は、多様なヒト悪性病変において発現する多剤耐性（ＭＤＲ）メディエーターであって、ＣＳＣを代表することが以前に見出された治療耐性のＣＤ１３３（＋）腫瘍の亜集団において特に過剰発現される。ＡＢＣＢ５は、癌細胞に、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの化学療法剤に対する薬物耐性を与える。
【０００４】
ＡＢＣＢ５$^{+}$幹細胞はまた、正常組織においても見出され、組織の再生および加齢において役割を有する。再生医薬は、足場などの外因性の材料を用いる組織および臓器の修復、再生、維持、および置き換えを含む。足場に、初代細胞または幹細胞などの細胞を、組織の増殖を促進する多様な因子と共に播種してもよい。
【発明の概要】
【０００５】
要旨
いくつかの側面において、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体が提供される。抗体は、重鎖可変ドメイン（V_H）を含み、これは、（ｉ）配列番号４９～５６のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも

９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）；（ｉｉ）配列番号５７～６５のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）；および（ｉｉｉ）配列番号６６～７２のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含み；ならびに／あるいは、抗体は、軽鎖可変ドメイン（V_L）を含み、これは、（ｉ）配列番号５１～５４、７３～７６および８０のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）；（ｉｉ）配列番号６０～６３および７７～７８のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）；および（ｉｉｉ）配列番号６７、６９、７０、７９、８１および１０３のいずれか１つに記載の配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）を含む。いくつかの態様において、抗体は、任意に、ＡＢ１００またはＡｂ１０１ではない。

【０００６】

他の側面において、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体が提供される。抗体は、重鎖可変ドメイン（V_H）を含み、これは、（ｉ）ＧＦＴＦＳＳＹＸ$_1$ＭＮ（配列番号１０９）またはＧＹＴＦＴＸ$_2$ＹＹＭＨ（配列番号１１０）に記載の重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、ここで、X_1は、ＳまたはＤまたはＴであり、X_2は、ＳまたはＮである；（ｉｉ）ＹＩＳＳＳＸ$_3$Ｘ$_4$ＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１１１）またはＩＩＮＰＳＧＧＳＴＳＹＡＱＫＦＸ$_5$Ｇ（配列番号１１２）に記載の重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、ここで、X_3は、ＳまたはＧであり、X_4は、ＳまたはＮであり、およびX_5は、ＫまたはＱである；および（ｉｉｉ）ＮＹＱＹＧＤＹＧＧＹ（配列番号６６）またはＤＸ$_6$ＡＶＴＧＴＡＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号１１３）に記載の重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）、ここで、X_6は、ＱまたはＬである、を含み；ならびに／あるいはここで、抗体は、軽鎖可変ドメイン（V_L）を含み、これは、（ｉ）Ｘ$_7$ＡＳＨＤＩＳＮＦＬＮ（配列番号１１４）またはＲＡＳＸ$_8$ＳＶＮＳＸ$_9$ＹＬＡ（配列番号１１５）に記載の軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、ここで、X_7は、ＱまたはＨであり、X_8は、ＬまたはＱであり、およびX_9は、ＮまたはＫである；（ｉｉ）ＤＡＹＮＬＱＴ（配列番号７７）またはＧＴＳＳＲＡＴ（配列番号７８）に記載の軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）；ならびに（ｉｉｉ）ＱＱＹＤＹＦＬＳＩＴ（配列番号７９）またはＱＱＦＧＳＳＰＬＴ（配列番号８１）に記載の軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）を含み、任意にここで、抗体は、ＡＢ１００またはＡｂ１０１ではない。

【０００７】

他の側面において、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する抗体が提供され、ここで、抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じエピトープに結合するか、またはＡＢＣＢ５に結合することについてＡｂ１００もしくはＡｂ１０１に対して競合する。

さらに別の側面において、配列番号１０４を含むかまたはこれに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヒトＡＢＣＢ５のエピトープを認識する抗体が提供される。

【０００８】

いくつかの態様において、抗体は、ヒトＡＢＣＢ５に特異的に結合する。他の態様において、抗体は、ヒトＡＢＣＢ５および非ヒトＡＢＣＢ５と交差反応する。いくつかの態様において、抗体は、細胞表面上で発現されるＡＢＣＢ５に結合する。他の態様において、抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して１０個以下のアミノ酸バリエーションを含む；ならびに／またはＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３と比較して１０個以下のアミノ酸バリエーションを含む。抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、

およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、他の態様において、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して、８個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

【０００９】

いくつかの態様において、抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して５個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

いくつかの態様において、抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３と比較して、８個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

【００１０】

いくつかの態様において、抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して５個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

いくつかの態様において、抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つは、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＨＣ　ＣＤＲとして、５個以下のアミノ酸バリエーションを含む；ならびに／またはＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３、これらの少なくとも１つは、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＬＣ　ＣＤＲとして、５個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

【００１１】

いくつかの態様において、抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つは、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＨＣ　ＣＤＲとして、２個以下のアミノ酸バリエーションを含む。 いくつかの態様において、少なくとも１つのＨＣ　ＣＤＲは、ＨＣ　ＣＤＲ３である、いくつかの態様において、抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これらの少なくとも１つは、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１のカウンターパートＬＣ　ＣＤＲとして、２個以下のアミノ酸バリエーションを含む。

【００１２】

いくつかの態様において、抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ重鎖相補性決定領域（ＨＣ　ＣＤＲ）および／または同じ軽鎖相補性決定領域（ＬＣ　ＣＤＲ）を含む。いくつかの態様において、抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ重鎖可変ドメインおよび／またはＡｂ１００もしくはＡｂ１０１と同じ軽鎖可変ドメインを含む。

【００１３】

いくつかの態様において、抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８５％同一である重鎖可変ドメイン、および／またはＡｂ１００もしくはＡｂ１０１の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８５％同一である軽鎖可変ドメインを含む。

いくつかの態様において、抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体である。

【００１４】

いくつかの態様において、抗体は、全長抗体である。いくつかの態様において、全長抗体は、ＩｇＧ分子である。いくつかの態様において、抗体は、天然に存在するカウンターパートと比較して改変されたＦｃフラグメントを含むか、または抗体は、フコシル化されていないＦｃフラグメントを含むか、または抗体の抗原結合部位は、プロテアーゼにより媒介される活性化を可能にするためにマスキングされる。いくつかの態様において、抗体は、改変されたＩｇＧ１　Ｆｃフラグメントを含み、これは、Ｋ２１４Ｒを含む。いくつかの態様において、抗体は、配列番号１～８および３～１７のいずれかに記載の重鎖可変

配列ならびに配列番号２０～２３および２６～２９のいずれかに記載の軽鎖可変配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む。いくつかの態様において、抗体は、配列番号３１～４４のいずれかに記載の重鎖配列および配列番号４５～４７のいずれかに記載の軽鎖配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む。

【００１５】

いくつかの態様において、抗体は、単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）、二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その抗原結合フラグメントである。いくつかの態様において、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、またはＦｖである。

いくつかの態様において、抗体は、単鎖抗体、二重特異性抗体またはナノボディーである。

【００１６】

いくつかの態様において、抗体は、検出可能な標識に抱合されている。

本発明の側面において、治療剤にカップリングされた本明細書において開示される抗体を含む、抗体－薬物抱合体（ＡＤＣ）が提供される。。いくつかの態様において、抗体は、ｓｃＦｖまたは二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その二価のタンデムｓｃＦｖリピート（ＴａＦｖ）である。いくつかの態様において、治療剤は、アウリスタチンペプチド、アウリスタチンＥ（ＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、またはドラスタチンの合成アナログである。

【００１７】

本発明の側面において、リンカーを通して治療剤にカップリングされた、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に特異的に結合する抗体を含む、抗体－薬物抱合体（ＡＤＣ）が提供される。いくつかの態様において、抗体は、ｓｃＦｖまたは二価、三価、四価、五価または六価のｓｃＦｖタンデムリピート（ＴａＦｖ）、その二価のタンデムｓｃＦｖリピート（ＴａＦｖ）である。いくつかの態様において、治療剤は、アウリスタチンペプチド、アウリスタチンＥ（ＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、またはドラスタチンの合成アナログである。いくつかの態様において、リンカーは、可撓性のリンカーである。いくつかの態様において、リンカーは、ペプチドリンカー、炭化水素リンカー、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）リンカー、多糖リンカー、ポリエステルリンカー、ＰＥＧおよび包埋されたヘテロ環、および炭化水素鎖からなるハイブリッドリンカーからなる群より選択される。いくつかの態様において、リンカーは、２～２４のＰＥＧ単位を含むＰＥＧリンカーである。いくつかの態様において、リンカーは、スルファミドリンカーである。いくつかの態様において、リンカーは、ＧＳＴＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号８４）またはＧＧＧＧＳＳ（配列番号８６）を含むペプチドリンカーである。

【００１８】

いくつかの側面において、本発明は、二重特異性抗体であり、ここで、抗体は、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）についての抗原結合特異性の領域、および免疫エフェクター細胞抗原についての抗原結合特異性の領域を有する。いくつかの態様において、免疫エフェクター細胞抗原は、Ｃｄ１６またはＣＤ３である。いくつかの態様において、免疫エフェクター細胞抗原についての抗原結合特異性の領域は、抗Ｃｄ１６　ｓｃＦｖまたは抗ＣＤ３　ｓｃＦｖである。いくつかの態様において、ＡＢＣＢ５についての抗原結合特異性の領域は、抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖまたは抗ＡＢＣＢ５モノクローナル抗体である。いくつかの態様において、抗体は、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ融合タンパク質［ＩｇＧ－ｓｃＦｖ］を含む。いくつかの態様において、抗体は、単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）を含む。いくつかの態様において、抗体は、タンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）を含む。

【００１９】

集合的に、本明細書において開示されるＡＢＣＢ５に結合する抗体をコードする、核酸または核酸セットが提供される。いくつかの態様において、核酸は、ベクターまたはベク

ターセットである。いくつかの態様において、ベクターは、発現ベクターである。
本明細書において開示されるようなベクターまたはベクターセットを含む宿主細胞もまた提供される。いくつかの態様において、宿主細胞は、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、植物細胞および哺乳動物細胞からなる群より選択される。
【００２０】
他の側面において、細胞外ドメインおよび少なくとも１つの細胞質シグナル伝達ドメインを含むキメラ受容体を発現する遺伝子操作された免疫細胞が提供され、ここで、細胞外ドメインは、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリーメンバーＢ５（ＡＢＣＢ５）に結合する単鎖抗体である。いくつかの態様において、単鎖抗体は、それぞれ、配列番号１～８、１３～１７および２０～２３、２６～２９のいずれか１つに記載される重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインを含む。
【００２１】
いくつかの側面において、（ａ）本明細書において開示されるようなＡＢＣＢ５に結合する抗体、および（ｂ）薬学的に許容し得る担体を含む、医薬組成物が提供される。
他の側面において、対象においてがんを処置するための方法が提供される。方法は、それを必要とする対象に、本明細書において開示される医薬組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの態様において、ヒト患者は、転移性癌を有する。いくつかの態様において、対象は、疾患のさらなる処置をすでに受けたか、またはこれを受けているところである。いくつかの態様において、疾患は、がんであり、がんの処置は、外科手術、化学療法、免疫療法、放射線療法、またはこれらの組み合わせである。
【００２２】
他の側面において、ＡＢＣＢ５の存在を検出するための方法が提供される。方法は、請求項１～２２に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体を、単独で、または、任意に、（ＲＦＧＡＹＬＩＱＡＧＲＭＴＰＥＧ（配列番号１０４）、ＴＭＦＧＮＮＤＫＴＴＬＫＨＤＡＥ（配列番号１０５）、ＶＴＧＭＩＥＴＡＡＭＴＧＦＡＮＫＤＫＱＥＬＫＨＡＧＫＩＡＴＥＡＬＥＮＩＲＴＩＶＳＬＴＲＥＫＡＦＥＱＭＹＥＥＭＬＱＴＱＨＲＮＴＳＫＫＡＱＩ（配列番号１０６）、およびＱＤＩＫＫＡＤＥＱＭＥＳＭＴＹＳＴＥＲＫＴＮＳＬＰＬＨＳＶＫＳＩＫＳＤＦＩＤＫＡＥＥＳＴＱＳＫＥＩＳＬＰＥＶＳＬＬＫ（配列番号１０７）からなる群より選択される、他のＡＢＣＢ５エピトープに特異的に結合するか、および／またはこれを捕捉する、他の抗ＡＢＣＢ５抗体と組み合わせて、ＡＢＣＢ５を含むことが疑われる生体試料と接触させること、ならびに試料中のＡＢＣＢ５への抗ＡＢＣＢ５抗体の結合を測定することを含む。いくつかの態様において、処置は、対象に、免疫チェックポイントアンタゴニストを投与することを含む。
【００２３】
本発明の側面において、本明細書において開示されるような抗ＡＢＣＢ５抗体を、ＡＢＣＢ５を含むことが疑われる生体試料と接触させること、および試料中のＡＢＣＢ５への抗ＡＢＣＢ５抗体の結合を測定することを含む、ＡＢＣＢ５の存在を検出するための方法が提供される。いくつかの態様において、生体試料は、in vivoであり、接触させるステップは、対象に、抗ＡＢＣＢ５抗体の有効量を投与することにより行われる
【００２４】
いくつかの側面において、対象において腫瘍を処置するための方法が提供される。方法は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、単球および／またはマクロファージまたはこれらの組み合わせのような免疫リンパ球細胞を、腫瘍を有する対象から得ること；in vitroで、Ｔ細胞に、ＡＢＣＢ５を特異的に認識するｓｃＦｖを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むベクターにより形質導入すること、それにより、形質導入されたＴ細胞、ＮＫ細胞、単球および／またはマクロファージ免疫細胞は、ＣＡＲを発現する；形質導入されたＴＣＡＲ免疫細胞をin vitroで増殖させること；ならびに増殖された形質導入されたＴＣＡＲ免疫細胞を、腫瘍を有する対象中に注入すること、それにより、抗腫瘍免疫Ｔ細胞応答が引き起こされ、ここで、腫瘍中の細胞は、ＡＢＣＢ５を発現する、を含む。いくつかの態様において、抗体は、検出可能な標識に抱合されている。いくつかの態様におい

て、生体試料は、in vivoであり、接触させるステップは、対象に、抗ＡＢＣＢ５抗体の有効量を投与することにより行われる。

【００２５】

いくつかの側面において、対象において腫瘍を処置するための方法であって、腫瘍を有する対象からＴ細胞を得ること；in vitroで、Ｔ細胞に、ＡＢＣＢ５を特異的に認識するｓｃＦｖを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むベクターにより形質導入すること、それにより、形質導入されたＴ細胞は、ＣＡＲを発現する；形質導入されたＴ細胞をin vitroで増殖させること；ならびに増殖された形質導入されたＴ細胞を、腫瘍を有する対象中に注入すること、それにより、抗腫瘍Ｔ細胞応答が引き起こされ、ここで、腫瘍中の細胞は、ＡＢＣＢ５を発現する、を含む前記方法が提供される。

【００２６】

他の側面において、単離されたキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）が提供される。それは、ＡＢＣＢ５結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、ＡＢＣＢ５結合ドメインは、ヒト可変重鎖（V_H）ドメインを含む。いくつかの態様において、ＡＢＣＢ５結合ドメインは、本明細書において記載されるような抗体を含む。

【００２７】

本発明の側面において、請求項６９～７０のいずれか１つにおいて定義されるような１つ以上のＣＡＲを含む、単離された細胞または細胞集団。いくつかの態様において、前記細胞が、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、および調節性Ｔ細胞からなる群より選択されるものが提供される。

【００２８】

本発明の側面において、本明細書において開示されるような細胞または医薬組成物および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む、医薬組成物が提供される。

本発明の側面において、本明細書において開示されるような細胞または医薬組成物を投与することを含む、がんを処置するための方法が提供される。

【００２９】

本発明の側面において、治療における使用のための、本明細書において開示されるような細胞または医薬組成物が提供される。

本発明の側面において、がんの処置における使用のための、本明細書において開示されるような細胞または医薬組成物が提供される。

本発明の側面において、がんの処置のための医薬の製造における、本明細書において開示されるような細胞または医薬組成物の使用が提供される。

【００３０】

いくつかの態様において、哺乳動物対象は、ヒトである。いくつかの態様において、哺乳動物対象は、非ヒト霊長類である。非ヒト霊長類対象の非限定的な例として、マカク、マーモセット、タマリン、サル、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジーおよびオランウータンが挙げられる。他の例示的な対象として、イヌおよびネコなどの飼育動物；ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギおよびニワトリなどの家畜；ならびにマウス、ラット、モルモットおよびハムスターなどの他の動物が挙げられる。

【００３１】

いくつかの態様において、組成物は、皮下、眼内、硝子体内、非経口、皮下、静脈内、脳室内、筋肉内、クモ膜下内、経口、腹腔内により、口腔もしくは鼻内吸入により、または１つ以上の細胞、組織もしくは臓器への直接注射により、投与される。

いくつかの側面において、がんの処置における使用のための組成物が提供される。

【００３２】

本開示の限定の各々は、本開示の多様な態様を包含し得る。したがって、任意の１つの要素または要素の組み合わせを含む本開示の限定の各々を、本開示の各々の側面において含んでもよいことが理解される。本開示は、その適用において、以下の記載において記載されるか、図面において図示される、構成要素の構成および配置の詳細に限定されない。本開示は、他の態様が可能であり、多様な方法において実施または実行されることが可能

である。
添付の図面は、実寸であることを意図されない。図面において、多様な図面において図示される各々の同一またはほぼ同一の構成成分は、同様の数字により表される。明確性の目的のために、全ての図面において全ての構成成分がラベルされるわけではない。図面においては、以下：
【図面の簡単な説明】
【００３３】
【図１】図１は、変性（９６℃、５分）および還元（１００ｍＭのＤＴＴ）条件下において、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる抗体バッチ純度、安定性、変性などの基礎評価を示す。
【００３４】
【図２】図２は、直鎖状ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２０μＭのペプチド）の結果を示す。データは、相同（ＡＢＣＢ１、４、１１）およびオルソログガスな（マウスＡＢＣＢ５）タンパク質の、ＡＢＣＢ５直鎖状エピトープペプチド（第３の細胞外ループ）および対応するペプチドセグメントに対する、定量的結合の比較評価を、漸増する特異性／交差反応性と共に示す。
【００３５】
【図３】図３は、ＡＢＣＢ５組み換えタンパク質ＥＬＩＳＡ結合研究の結果を示す。データは、組み換えＡＢＣＢ５タンパク質に対する特異的結合の評価を示す。
【００３６】
【図４】図４Ａ～４Ｂは、環状（ビオチン化された）ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２００ｎＭのペプチド）－（ＡＢＣＢ５／Ａｂなし）（図４Ａ）および（ＡＢＣＢ５／ＢＳＡ）の結果を示す（図４Ｂ）。データは、固定（ストレプトアビジンでプレコートされたプレート上での）のためのＮ末端ビオチン修飾を有する、よりネイティブな環状ＡＢＣＢ５ペプチド（両端におけるさらなるシステインの間のジスルフィド結合による環化）に対する、特異的結合およびアフィニティーの推定の評価を示す。
【００３７】
【図５】図５Ａ～５Ｄは、ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株に対するフローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）結合研究の結果を示す。データは、ヒト腫瘍細胞株での細胞のＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価を示し、これは、ＡＰＣ標識された二次抗ヒト抗体による検出を示す。ヒト腫瘍細胞株は、ＭＣＣ１３メルケル細胞癌細胞（図５Ａ）、Ｇ３６１メラノーマ細胞（図５Ｂ）、Ａ３７５メラノーマ細胞（図５Ｃ）、およびＨＴ－２９大腸癌細胞（図５Ｄ）を含む。
【００３８】
【図６】図６は、ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株の免疫蛍光（ＩＦ）染色を示す。データは、ヒト腫瘍細胞株における細胞のＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価および可視化を示し、これは、ＡＦ５９４標識された二次抗ヒト抗体による検出を示す。
【００３９】
【図７】図７Ａ～７Ｂは、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）レポーターバイオアッセイの結果を示し、腫瘍細胞株に対するＡｂ１００（図７Ａ）およびｂ１２アイソタイプ対照Ａｂ（図７Ｂ）の平均効力／有効性を示す。
【００４０】
【図８】図８Ａ～８Ｂは、抗体依存性細胞貪食（ＡＤＣＰ）レポーターバイオアッセイの結果を示し、腫瘍細胞株に対するＡｂ１００（図８Ａ）およびｂ１２アイソタイプ対照Ａｂ（図８Ｂ）の平均効力／有効性を示す。
【００４１】
【図９】図９Ａ～９Ｂは、ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の阻害の結果としての抗ＡＢＣＢ５抗体によるｐＡｋｔ１／Ａｋｔ１比の特異的阻害による（細胞ベースの）ｐＡｋｔ／Ａｋｔ　ＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す。ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株は、Ｇ３６１細胞（図９Ａ）およびＡ３７５細胞（図９Ｂ）であった。
【００４２】

【図１０】図１０は、マウスモデルにおける抗ＡＢＣＢ５のin vivo抗腫瘍有効性試験の結果を示す。腫瘍モデルは、Ａ３７５（ＣＲＬ－１６１９）ヒトＣＤＸメラノーマ（腫瘍予防モデル）であった。10^7個の細胞を、抗体を用いてｓ．ｃ．で送達した。

【００４３】

【図１１】図１１は、抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１についての、変性（９６℃、５分）および還元（１００ｍＭのＤＴＴ）条件下における、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる抗体バッチ純度、安定性、変性などの評価を示す。

【００４４】

【図１２】図１２は、抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ４２（左）およびＡｂ４３（右）についての、変性（９６℃、５分）および還元（１００ｍＭのＤＴＴ）条件下における、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる抗体バッチ純度、安定性、変性などの評価を示す。

【００４５】

【図１３】図１３は、抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ４４（左）およびＡｂ４５（右）についての、変性（９６℃、５分）および還元（１００ｍＭのＤＴＴ）条件下における、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる抗体バッチ純度、安定性、変性などの評価を示す。

【００４６】

【図１４】図１４の左パネルは、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１の直鎖状ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２０μＭのペプチド）の結果を示す。データは、ＡＢＣＢ５直鎖状エピトープペプチド（第３の細胞外ループ）および相同（ＡＢＣＢ１、４、１１）およびオルソロガスな（マウスＡＢＣＢ５）タンパク質の対応するペプチドセグメントに対する定量的結合の比較評価を、漸増する特異性／交差反応性と共に示す。右パネルは、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４またはＡｂ４５のＡＢＣＢ５組み換えタンパク質ＥＬＩＳＡ結合研究の結果を、またＢＳＡ陰性対照抗原について示されたデータと共に示す。データは、組み換えＡＢＣＢ５タンパク質に対する特異的結合を示す。

【００４７】

【図１５】図１５の左パネルは、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ４２（上左）、Ａｂ４３（下左）、Ａｂ４４（上右）またはＡｂ４５（下右）の直鎖状ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２０μＭのペプチド）の結果を示す。データは、相同（ＡＢＣＢ１、４、１１）およびオルソロガスな（マウスＡＢＣＢ５）タンパク質の、ＡＢＣＢ５直鎖状エピトープペプチド（第３の細胞外ループ）および対応するペプチドセグメントに対する、定量的結合の比較評価を、スクランブルされたペプチド陰性対照と共に、漸増する特異性／交差反応性と共に示す。

【００４８】

【図１６】図１６は、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４またはＡｂ４５の環状（ビオチン化された）ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２００ｎＭのペプチド）の結果を示す。データは、固定（ストレプトアビジンでプレコートされたプレート上での）のためのＮ末端ビオチン修飾を有する、よりネイティブな環状ＡＢＣＢ５ペプチド（両端におけるさらなるシステインの間のジスルフィド結合による環化）に対する、特異的結合およびアフィニティーの推定の評価を、スクランブルされた環状ペプチド陰性対照と比較して示す。

【００４９】

【図１７】図１７は、広範なモノクローナル抗体濃度を用いた実験における、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４またはＡｂ４５の環状（ビオチン化された）ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究（２００ｎＭのペプチド）の結果を示す。データは、固定（ストレプトアビジンでプレコートされたプレート上での）のためのＮ末端ビオチン修飾を有する、よりネイティブな環状ＡＢＣＢ５ペプチド（両端におけるさらなるシステインの間のジスルフィド結合による環化）に対する、特異的結合およびアフィニティーの推定の評価を、スクランブルされた環状ペプチド陰性対照と比較して示す。

【００５０】

【図１８】図１８は、ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株のフローサイトメトリ

ー（ＦＡＣＳ）結合研究の結果を示す。データは、ヒト腫瘍細胞株上の細胞のＡＢＣＢ５に対するＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４３、Ａｂ４５、Ａｂ４２またはＡｂ４４の特異的結合の評価を示し、ＡＰＣ標識された二次抗ヒト抗体による検出を示す。アイソタイプ対照染色もまた示す。ヒト腫瘍細胞株は、パネル中で、左から右へ、ＭＣＣ１３メルケル細胞癌細胞、Ｇ３６１メラノーマ細胞、Ａ３７５メラノーマ細胞、およびＨＴ－２９大腸癌細胞を含む。

【００５１】

【図１９】図１９は、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４もしくはＡｂ４５、またはアイソタイプ対照を用いた、ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株の免疫蛍光（ＩＦ）染色を示す（上パネル：ＭＣＣ１３メルケル細胞癌細胞、下パネル：Ａ３７５メラノーマ細胞）。データは、これらのヒト腫瘍細胞株における細胞のＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価および可視化を示し、これは、ＡＦ５９４標識された二次抗ヒト抗体による検出を示す。

【００５２】

【図２０】図２０は、ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４もしくはＡｂ４５、またはアイソタイプ対照を用いた、ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株の免疫蛍光（ＩＦ）染色を示す（上パネル：ＨＴ－２９大腸癌細胞、下パネル：Ａ５４９肺癌細胞）。データは、これらのヒト腫瘍細胞株における細胞のＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価および可視化を示し、これは、ＡＦ５９４標識された二次抗ヒト抗体による検出を示す。

【００５３】

【図２１】図２１は、ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の阻害の結果としての抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１、Ａｂ４２、Ａｂ４３、Ａｂ４４またはＡｂ４５によるｐＡｋｔ１／Ａｋｔ１比の特異的阻害による、（細胞ベースの）ｐＡｋｔ／Ａｋｔ　ＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す。アイソタイプおよび抗体の陰性対照なしのものもまた示す。ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株は、Ａ３７５メラノーマ細胞（左パネル）およびＨＴ－２９大腸癌細胞（右パネル）であった。

【００５４】

【図２２】図２２は、フローサイトメトリーにより決定された、Ｇ３６１ヒトメラノーマ細胞（左パネル）またはＨＴ－２９ヒト大腸癌細胞（右パネル）における、pHrodoグリーンｐＨ感受性色素に共役したＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１の抗体内部移行（細胞による取り込み）の評価の結果を示す。ゲートされた細胞の％を上のパネルにおいて示し、ＭＦＩは時間の関数として下のパネルにおいて示す。実験は、抗体の取り込みを示す摂氏３７度において、および陰性対照として摂氏４度において行った。

【００５５】

【図２３】図２３は、免疫蛍光（ＩＦ）可視化により決定される、ＭＣＣ１３ヒトメルケル癌細胞（左パネル）またはＡ５４９ヒト肺癌細胞（右パネル）における、pHrodoレッドｐＨ感受性色素に共役したＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１またはＡｂ４２の抗体内部移行（細胞による取り込み）の評価の結果を示す。実験は、試験されたＡＢＣＢ５抗体の特異的な抗体の取り込みを示した。アイソタイプ対照抗体を、陰性対照として用いた。

【００５６】

【図２４】図２４は、左の４枚のパネルにおいて、Ｇ３６１メラノーマ細胞（上左パネル）またはＭＫＬ－１メルケル細胞癌細胞（上右パネル）におけるアポトーシス誘導（カスパーゼ３／７Ｇｌｏ）に対する、およびＧ３６１メラノーマ細胞（下左パネル）またはＭＫＬ－１メルケル細胞癌細胞（下右パネル）における細胞傷害性誘導（CellTiterGloアッセイ）に対する、抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１／ＡＤＣ　ＭＭＡＥ薬物抱合体の効果を、抱合していないＡｂ１０１に対して示す。右の４枚のパネル：Ｇ３６１メラノーマ細胞（上左パネル）またはＭＣＣ１３メルケル細胞癌細胞（上右パネル）におけるアポトーシス誘導（カスパーゼ３／７Ｇｌｏ）に対する、およびＧ３６１メラノーマ細胞（下左パネル）またはＭＣＣ１３メルケル細胞癌細胞（下右パネル）における細胞傷害性誘導（Cel

lTiterGloアッセイ）に対する、抗ＡＢＣＢ５抗体Ａｂ１０１／ＡＤＣ　ＭＭＡＥ薬物抱合体ｖｓ．アイソタイプ対照／ＡＤＣ　ＭＭＡＥ薬物抱合体ｖｓ．遊離のＭＭＡＥの効果。

【発明を実施するための形態】

【００５７】

詳細な説明

本明細書において記載されるのは、抗ＡＢＣＢ５抗体の設計、調製、製造および／または処方のための、組成物（医薬組成物を含む）および方法である。また提供されるのは、本明細書において記載される抗体選択、設計および／または利用のための、系、プロセス、デバイスおよびキットである。ＡＴＰ結合カセット（ＡＢＣ）トランスポーターは、生理学および病態学において中心的な役割を果たす。それらは、小さなイオン、糖およびペプチドから、より複雑な有機分子にわたる、構造的に多様な分子の輸送に関与する。ＡＴＰ結合カセット、サブファミリーＢ、メンバー５（ＡＢＣＢ５）は、多様なヒト悪性病変において発現する多剤耐性（ＭＤＲ）メディエーターである。ＡＢＣＢ５は、癌細胞を、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの化学療法剤に対して薬物耐性にする。「ＡＢＣＢ５$^{+}$幹細胞」または「ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞」とは、本明細書において用いられる場合、自己再生する、および複数の成熟細胞系統の成熟細胞へと分化する能力を有する細胞を指す。

【００５８】

ＡＢＣＢ５$^{+}$幹細胞はまた、正常組織においても見出され、組織の再生および老化において役割を有する。再生医薬は、足場などの外因性の材料を用いる組織および臓器の修復、再生、維持および置き換えを含む。足場に、初代細胞または幹細胞などの細胞を、および組織の増殖を促進する多様な因子と共に播種してもよい。

【００５９】

ＡＢＣＢ５についての研究を行うため、および単離された幹細胞および推定の治療剤などの他の使用のための抗体が、文献において記載されてきた。本明細書において提供されるのは、したがって、治療成績をもたらし、任意に組織における安定性および／またはクリアランス、循環へのアクセシビリティー、タンパク質の半減期、および／または細胞の状態の修飾、抗体の標的アフィニティーおよび／または特異性、抗体交差反応性の軽減、抗体純度の増大、抗体エフェクター機能および／または抗体活性の増大または改変のうちの１つ以上を改善するように設計された、抗体もしくはその一部または抗体をコードする核酸の組成物である。

【００６０】

本開示は、少なくとも部分的に、既知の抗ＡＢＣＢ５抗体と比較して予想外の優れた特徴を有する抗ＡＢＣＢ５抗体の開発に基づく。例えば、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、優れた／予想外の特徴を有していてもよく、例えば、（ａ）完全な細胞表面ＡＢＣＢ５に結合するが、変性したＡＢＣＢ５には結合しない；（ｂ）ＡＢＣＢ１およびＡＢＣＢ４などの他の関連する細胞表面タンパク質に対する交差反応性がまったくないか、顕著にはない；（ｃ）市販のＡＢＣＢ５抗体と比較して、顕著な癌細胞の死を誘導することができる；（ｄ）細胞内エピトープに選択的に結合することができる；ならびに（ｅ）細胞外エピトープに選択的に結合することができるものであってよい。

【００６１】

免疫グロブリンとしても知られる抗体は、Ｂ細胞により産生される糖タンパク質である。ユニークかつ高度に進化した認識の系を用いて、抗体は、標的を認識して、標的エピトープ、外来性の実体、癌細胞または侵入する微生物を、免疫系による攻撃のためにタグ付けすることができ、それにより、その効果を中和する。抗体の産生は、体液性免疫系の主な機能である。抗体は、白血球細胞の一つの型であるプラズマ細胞により分泌される。

【００６２】

抗体は、細胞から分泌される可溶性の形態、およびＢ細胞の表面に対して付着し、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）として言及される膜結合形態の２つの物理的形態において生じる。可溶性抗体は、血液および組織液、ならびに侵入する微生物および他の非自己抗原について

の探索を続けるために、多くの分泌物中に放出される。

【００６３】

しばしば、抗原への抗体の結合は、直接的な生物学的効果を有さない。むしろ、顕著な生物学的効果は、抗体の二次的な「エフェクター機能」の結果である。免疫グロブリンは、多様なこれらのエフェクター機能を媒介する。これらの機能は、免疫グロブリン受容体を有する補体の固定、貪食細胞、リンパ球、血小板、肥満細胞および好塩基球の結合を含む。この結合は、細胞を活性化して、いくつかの機能を行わせることができる。

【００６４】

したがって、本明細書において提供されるのは、ＡＢＣＢ５に結合することができる抗体、ならびに前記抗体をコードする核酸、ならびに治療、研究および診断の目的のためのそれらの使用である。また本明細書において提供されるのは、抗体の治療および／または診断的使用のためのキット、ならびに抗ＡＢＣＢ５抗体を生成するための方法である。加えて、本開示は、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかから誘導される細胞外抗原結合ドメインを含む、キメラ抗原受容体を提供する。

【００６５】

いくつかのＡＢＣＢ５アイソフォームは、がんおよび疾患に関与する。本明細書において用いられる場合、「ＡＢＣＢ５アイソフォーム」とは、ＡＢＣＢ５の構造の１つのバリアントを有するＡＢＣＢ５タンパク質である。いくつかの態様において、ＡＢＣＢ５アイソフォームは、ＡＢＣＢ５アイソフォーム１（１２５７アミノ酸）である。ＡＢＣＢ５アイソフォーム１は、各々６個の膜貫通（ＴＭ）ヘリックスを有する２個の膜貫通ドメイン（ＴＭＤ）を含み、すなわち、全部で１２個の膜貫通ヘリックス（ＴＭ１～１２）を含む。いくつかの態様において、ＡＢＣＢ５アイソフォームは、アイソフォーム２（８１２アミノ酸）である。ＡＢＣＢ５アイソフォーム２は、６個の膜貫通（ＴＭ）ヘリックス（ＴＭ１～６）を有する１個のＴＭＤを含む。ＡＢＣＢ５アイソフォーム２のＴＭ１～６は、ＡＢＣＢ５アイソフォーム１のＴＭ７～１２に対応する。

【００６６】

したがって、本開示は、ＡＢＣＢ５に結合する抗体を提供する。いくつかの態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、細胞外ループ上で細胞表面に提示されたＡＢＣＢ５に結合する。他の態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＡＢＣＢ５の細胞内ループに結合する。あるいは、または加えて、抗ＡＢＣＢ５抗体は、変性したＡＢＣＢ５に対して低い結合アフィニティーを有していてもよく、または、変性したＡＢＣＢ５に結合しない。

【００６７】

抗体（複数形で互換的に使用される）は、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチドなどの標的抗原（例えば、本開示におけるＡＢＣＢ５）に、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する少なくとも１の抗原認識部位を通じて特異的に結合することが可能な免疫グロブリン分子である。本明細書に使用されるとき、「抗体」という用語は、インタクトな（すなわち、全長の）ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体だけでなく、その抗原結合フラグメント（Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖなど）、一本鎖（ｓｃＦｖ）、その変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化抗体、キメラ抗体、二特異性抗体、ナノボディー、線状抗体、一本鎖抗体、多重特異性抗体（例として、二重特異性抗体）および必要な特異性の抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の改変された立体配置（抗体のグリコシル化バリアントを含む）、抗体のアミノ酸配列バリアント、および共有結合的に改変された抗体も包含する。抗体は、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、またはＩｇＭ（またはそのサブクラス）などの任意のクラスの抗体を含み、抗体は任意の特定のクラスである必要はない。その重鎖の定常ドメインの抗体アミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンは、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭの５つの主要なクラスがあり、これらのいくつかはさらにサブクラス（アイソタイプ）に分類され得る（例として、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、お

よびミューと呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブ単位構造および三次元立体配置は周知である。

【００６８】

典型的な抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、これらは大抵、抗原結合に関与している。ＶＨおよびＶＬ領域は、「相補性決定領域」（「ＣＤＲ」）としても知られる高可変性の領域にさらに細分化でき、「フレームワーク領域」（「ＦＲ」）として知られるより保存された領域が点在する。各ＶＨおよびＶＬは典型的には、３つのＣＤＲおよび４つのＦＲから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端に次の順序で配置される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。したがって、抗体可変領域は、３つの「抗原結合部位」により断続する「フレームワーク」領域からなる。抗原結合部位は、多様な用語を用いて定義される：（ｉ）ＶＨ中に３個（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）、およびＶＬ中に３個（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）の相補性決定領域（ＣＤＲ）は、配列可変性に基づく；（ｉｉ）ＶＨ中に３個（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）およびＶＬ中に３個（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）の「高頻度可変領域」「ＨＶＲ」または「ＨＶ」は、抗体可変ドメインの領域であって、Chothia およびLeskにより定義されるとおりの構造において高頻度可変性であるものを指す。「フレームワーク」または「フレームワーク配列」は、可変領域の、抗原結合部位となることを定義されるもの以外の、残りの配列である。抗原結合部位は上記のような多様な用語により定義され得るので、フレームワークの正確なアミノ酸配列は、抗原結合部位がどのように定義されるかに依存する。

【００６９】

いくつかの態様において、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＡＢＣＢ５受容体に結合して、その活性を、少なくとも５０％（例えば、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、またはそれより多く）阻害することができる。阻害剤の効力の尺度を提供する見かけ上の阻害定数（$K_{i\,app}$または$K_{i,app}$）は、シグナル伝達／輸送活性を低下させるために必要とされる阻害剤の濃度に関連し、タンパク質濃度には依存しない。本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体の阻害活性は、当該分野において公知の従来の方法により決定することができる。

【００７０】

本明細書に記載の抗体は、マウス、ラット、ヒト、霊長類、ブタ、または他の任意の起源（キメラまたはヒト化抗体を含む）であり得る。かかる抗体は、天然に存在しない、すなわち、ヒトの作用なしに動物で生産されない（例として、かかる動物を所望の抗原またはそのフラグメントで免疫する）。

【００７１】

本明細書に記載の抗体のいずれも、モノクローナルまたはポリクローナルのいずれかであり得る。「モノクローナル抗体」は均一な抗体集団を指し、「ポリクローナル抗体」は不均一な抗体集団を指す。これらの２つの用語は、抗体の供給源またはそれが作製される方法を制限しない。

【００７２】

一例において、本明細書に記載の方法で使用される抗体は、ヒト化抗体である。ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含む特定のキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはそれらの抗原結合フラグメントである非ヒト（例として、マウス）抗体の形態を指す。ほとんどの場合、ヒト化抗体はヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、ここで、レシピエントの相補性決定領域（ＣＤＲ）からの残基は、所望の特異性、アフィニティー、および能力を有するマウス、ラット、またはウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲからの残基によって置き換えられている。いくつかの場合において、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられている。さらにまた、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、インポートされたＣＤＲまたはフレームワーク配列にも見られないが、抗体性能をさらに洗練および最適化するために含まれる残基を含み得る。一般に、ヒト化抗体は、少

なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、ここで、ＣＤＲ領域のすべてまたは実質的にすべては、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域のすべてまたは実質的にすべては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、最適には、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含むであろう。抗体は、ＷＯ９９／５８５７２に記載されているように改変されたＦｃ領域を有し得る。他の形態のヒト化抗体は、元の抗体に関して変更された１以上のＣＤＲ（１、２、３、４、５、６）を有し、これは、元の抗体からの１以上のＣＤＲ「に由来する」１以上のＣＤＲとも呼ばれる。ヒト化抗体はまた、アフィニティー成熟を伴うものであってもよい。

【００７３】

別の例において、本明細書に記載の抗体は、ヒト抗体からの重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み得るキメラ抗体である。キメラ抗体は、第１の種からの可変領域または可変領域の一部および第２の種からの定常領域を有する抗体を指す。典型的には、これらのキメラ抗体において、軽鎖および重鎖の両方の可変領域は、哺乳動物（例として、マウス、ウサギ、およびラットなどの非ヒト哺乳動物）の１つの種に由来する抗体の可変領域を模倣するが、定常部分はヒトなどの別の哺乳動物に由来する抗体の配列と相同である。いくつかの態様において、アミノ酸改変は、可変領域および／または定常領域においてなされ得る。

【００７４】

抗体の重鎖および軽鎖定常領域は、当該分野において周知であり、例えば、ＩＭＧＴデータベース（imgt.org）において、またはvbase2.org/vbstat.php.において提供されるものであり、これらはいずれも、本明細書において参考として援用される。

【００７５】

いくつかの態様において、抗体は、抗原結合フラグメントである。本明細書において用いられる場合、用語「抗原結合フラグメント」とは、例えば、ダイアボディー、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖフラグメント、ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント（ｄｓＦｖ）、（ｄｓＦｖ）２、二重特異性ｄｓＦｖ（ｄｓＦｖ－ｄｓＦｖ’）、ジスルフィド安定化ダイアボディー（ｄｓダイアボディー）、単鎖抗体分子（ｓｃＦｖ）、単一ドメイン抗体（ｓｄａｂ）、ｓｃＦｖダイマー（二価ダイアボディー）、１つ以上のＣＤＲを含む抗体の一部から形成される多重特異性抗体、ラクダ化単一ドメイン抗体、ナノボディー、ドメイン抗体、二価ドメイン抗体、または任意の他の抗体フラグメントであって、抗原に結合するが、完全な抗体構造を含まないものなどの、抗体フラグメントを指す。抗原結合フラグメントは、親抗体または親抗体フラグメントが結合するものと同じ抗原に結合することができる。特定の態様によれば、抗原結合フラグメントは、軽鎖可変領域、軽鎖定常領域、およびＦｄセグメント（すなわち、Ｆａｂフラグメント中に含まれる重鎖の一部）を含む。他の特定の態様によれば、抗原結合フラグメントは、ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）を含む。

【００７６】

さらに別の例において、本明細書において記載される抗体は、（重鎖および軽鎖可変ドメインを介して標的抗原と相互作用する古典的な抗体とは逆に）単一の重鎖ドメインなどの１つのみの単一の可変ドメインを介して標的抗原と相互作用する、単一ドメイン抗体であってよい。単一ドメイン抗体は、抗体重鎖のみを含み、軽鎖を含まない重鎖抗体（ＶＨＨ）であってよい。可変領域（例えば、ＶＨ）に加えて、単一ドメイン抗体は、定常領域、例えば、CH_1、CH_2、CH_3、CH_4またはこれらの組み合わせをさらに含んでもよい。

【００７７】

いくつかの態様において、抗体およびその抗原結合フラグメントは、フラグメント結晶化可能（Ｆｃ）領域を含む。Ｆｃ領域は、抗体およびその抗原結合フラグメントのテイル領域であって、定常ドメイン（例えば、CH_2およびCH_3）を含むものである；抗体およびその抗原結合フラグメントの他の領域は、可変ドメイン（例えば、ＶＨ）および定常

ドメイン（例えば、ＣＨ１）を含むＦａｂ領域であり、その前者は、結合特異性を定義する。

【００７８】

本明細書において記載されるとおり、抗体は、ＶＨドメインを含んでもよい。いくつかの態様において、ＶＨドメインは、Ｆｃ領域の１つ以上の定常ドメイン（例えば、ＣＨ２および／またはＣＨ３）および／またはＦａｂ領域の１つ以上の定常ドメイン（例えば、ＣＨ１）をさらに含む。いくつかの態様において、１つ以上の定常ドメイン（例えば、ＣＨ１、ＣＨ２および／またはＣＨ３）の各々は、定常ドメインの一部を含むか、またはこれからなってもよい。例えば、いくつかの態様において、定常ドメインは、対応する全長配列の９９％以下、９８％以下、９７％以下、９６％以下、９５％以下、９０％以下、８０％以下、７０％以下、６０％以下、５０％以下、４０％以下、３０％以下、２０％以下、または１０％以下を含む。

【００７９】

あるいは、本明細書において記載される抗体は、当該分野において公知であるか、および／または本明細書において例示され、抗原の同じエピトープに、実質的に類似のアフィニティー（例えば、同じ桁におけるＫＤ値を有する）で結合する抗体のうちの１つにおいて、ＣＤＲ領域のうちの１つ以上において、５個まで（例えば、４、３、２または１個）のアミノ酸残基バリエーションを含んでもよい。一例において、アミノ酸残基バリエーションは、保存的アミノ酸残基置換である。本明細書において用いられる場合、「保存的アミノ酸置換」とは、当該アミノ酸置換が行われるタンパク質の相対的な電荷またはサイズの特徴を変更しないアミノ酸置換を指す。バリアントは、当業者に公知のポリペプチド配列を変更するための方法、例えばかかる方法を収集する参考文献、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrookら編、第２版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、New York（１９８９年）、またはCurrent Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubelら編、John Wiley & Sons, Inc.、New Yorkにおいて見出されるものに従って調製することができる。アミノ酸の保存的置換は、以下の群内のアミノ酸の間で行われる置換を含む：（ａ）Ｍ、Ｉ、Ｌ、Ｖ；（ｂ）Ｆ、Ｙ、Ｗ；（ｃ）Ｋ、Ｒ、Ｈ；（ｄ）Ａ、Ｇ；（ｅ）Ｓ、Ｔ；（ｆ）Ｑ、Ｎ；および（ｇ）Ｅ、Ｄ。

【００８０】

いくつかの態様において、いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体は、対応する標的抗原またはそのエピトープに特異的に結合する。抗原またはエピトープに「特異的に結合する」抗体は、当該技術分野でよく理解されている用語である。分子は、それが代替の標的とするよりも、より頻繁に、より迅速に、より長い持続時間で、および／またはより大きなアフィニティーで特定の標的抗原と反応する場合、「特異的な結合」を示すと言われる。抗体は、それが他の物質に結合するよりも、より大きなアフィニティー、結合力、より容易に、および／またはより長い持続時間で結合する場合、標的抗原またはエピトープに「特異的に結合する」。例えば、抗原（ＡＢＣＢ５）またはその中の抗原性エピトープに特異的に（または優先的に）結合する抗体は、それが他の抗原または同じ抗原の他のエピトープに結合するよりも、より大きなアフィニティー、結合力、より容易に、および／またはより長い持続時間でこの標的抗原に結合する抗体である。この定義により、例えば、第１の標的抗原に特異的に結合する抗体は、第２の標的抗原に特異的または優先的に結合する場合もしない場合もあることも理解される。そのため、「特異的な結合」または「優先的な結合」は、必ずしも排他的な結合を必要としない（それを含むことはできるが）。いくつかの例において、標的抗原またはそのエピトープに「特異的に結合する」抗体は、他の抗原または同じ抗原の他のエピトープに結合しない場合がある（例えば、従来のアッセイにおいて検出不可能な結合）。

【００８１】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体は、他の関連する細胞表面受容体、例えば、ＡＢＣＢ１、４および１１と比較して、ＡＢＣＢ５に特異的に結合する

。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体は、本明細書において記載されるもののような関連する細胞表面タンパク質のうちの１つ以上に結合しない。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体は、幹細胞の細胞表面上で発現される関連するタンパク質のうちのもう１つに結合しない。

【００８２】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体は、他の種からのＡＢＣＢ５と比較して、特定の種のＡＢＣＢ５（例えば、ヒトＡＢＣＢ５）に特異的に結合する。例えば、本明細書において記載される抗体は、マウスＡＢＣＢ５と比較して、ヒトＡＢＣＢ５に特異的に結合してもよい。他の態様において、本明細書において記載される抗体は、ヒトＡＢＣＢ５、および非ヒト種（例えば、マカクなどの非ヒト霊長類またはブタ）からの１つ以上のＡＢＣＢ５と交差反応してもよい。いくつかの態様において、抗体は、ヒト、マカクおよびブタのＡＢＣＢ５と、類似の結合アフィニティーで交差反応するが、マウスＡＢＣＢ５に対して著しくより低い結合アフィニティーを有する。

【００８３】

いくつかの態様において、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体は、標的抗原（例として、ヒトＡＢＣＢ５）またはその抗原性エピトープに対して好適な結合アフィニティーを有する。本明細書に使用されるとき、「結合アフィニティー」は、見掛けの会合定数またはK_Aを指し、これは、会合定数と解離定数（それぞれＫ－ｏｎおよびＫ－ｏｆｆ）との比である。K_Aは、解離定数（ＫＤ）の逆数である。本明細書に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体は、標的抗原または抗原性エピトープに対して少なくとも10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}Ｍ以下の結合アフィニティー（K_D）を有し得る。増大した結合アフィニティーは、減少したK_Dの値に対応する。第２の抗原と比べて第１の抗原に対する抗体のより高いアフィニティー結合は、第２の抗原に結合するためのK_A（または数値K_D）よりも第１の抗原に結合するためのより高いK_A（またはより小さい数値K_D）によって示され得る。かかるケースにおいて、抗体は、第２の抗原（例として、第２の立体配座またはその模倣体の同じ第１のタンパク質；または第２のタンパク質）と比べて、第１の抗原（例として、第１の立体配座またはその模倣体の第１のタンパク質）に対して特異性を有する。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体は、異別の膜タンパク質（例えば、ＡＢＣＢ１、ＡＢＣＢ４およびＡＢＣＢ１１）に対する結合アフィニティーと比較して、ＡＢＣＢ５に対して、より高い結合アフィニティー（より高いK_Aまたはより小さなK_D）を有する。結合アフィニティーの相違（例として、特異性または他の比較のため）は、少なくとも１．５、２、３、４、５、１０、１５、２０、３７．５、５０、７０、８０、９１、１００、５００、１，０００、５，０００、１０，０００または10^5倍であり得る。いくつかの態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体のいずれかは、標的抗原またはその抗原性エピトープに対する抗体の結合アフィニティーを増加させるために、さらにアフィニティー成熟され得る。

【００８４】

結合アフィニティー（または結合特異性）は、平衡透析、平衡結合、ゲル濾過、ＥＬＩＳＡ、表面プラズモン共鳴、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）または分光法（例として、蛍光アッセイを使用）を含む様々な方法によって決定され得る。結合アフィニティーを評価するための例示の条件は、ＨＢＳ－Ｐバッファー（１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．００５％（ｖ／ｖ）界面活性剤Ｐ２０）およびＰＢＳバッファー（１０ｍＭのPO_4^{-3}、１３７ｍＭのＮａＣｌおよび２．７ｍＭのＫＣｌ）である。これらの技法は、標的タンパク質濃度の関数として結合したタンパク質の濃度を測定するために使用され得る。結合したタンパク質の濃度（［結合］）は、一般に、以下の式によって遊離の標的タンパク質の濃度（［遊離］）に関連している：

［結合］＝［遊離］／（Ｋｄ＋［遊離］）

【００８５】

しかし、ＫＡの正確な決定を行う必要は必ずしもない。なぜならば、例として、ＥＬＩＳＡまたはＦＡＣＳ分析などの方法を使用して決定され、ＫＡに比例し、よって比較に使

用され得る、アフィニティーの定量的な測定値を得ること（より高いアフィニティーが、例として、２倍高いかどうかを決定し、アフィニティーの定性的な測定値を得ること、または、例として、機能的アッセイ、例として、in vitroまたはin vivoアッセイでの活性によって、アフィニティーの推測を得ることなど）だけで充分な場合もあるためである

【００８６】

いくつかの態様において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＡＢＣＢ５の細胞内シグナル伝達もしくは分子輸送活性を遮断すること、または市販のＡＢＣＢ５$^{+}$抗体と競合することを含む、１つ以上の生理活性を示す。したがって、本明細書において開示される抗体配列に加えて、本発明の抗体は、それらの抗体配列との配列同一性および類似の機能を共有してもよいが、いくつかのアミノ酸の相違を有する。

【００８７】

いくつかの態様において、抗体およびその抗原結合フラグメントは、本明細書において提供されるアミノ酸配列のうちのいずれかと、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の同一性を共有するアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む。いくつかの態様において、抗体のアミノ酸配列は、本明細書において提供されるアミノ酸配列を含む。

【００８８】

ＡＢＣＢ５結合剤の強力なセットを開発するために、治療的、診断的および研究的使用のためのいくつかのリード候補抗体を同定し、特徴づけ、修飾した。全長抗体のうちの２つは、Ａｂ－１００およびＡｂ－１０１を含む。

【００８９】

本明細書において記載される抗体は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、抗体依存的（細胞）貪食（ＡＤＣＰ）、おそらくは補体依存的細胞傷害性（ＣＤＣ）、およびシグナル伝達プロセスの阻害を含むいくつかの作用の様式／関連する特性を有する点においてユニークである。抗体は、単独で治療または診断剤として、または他の治療剤と一緒に用いることができる。例えば、「古典的」な細胞分裂阻害薬（例えば、エトポシド、パクリタキセル、ドキソルビシンなど）との相乗的な同時処置は、増強された治療的利益を提供する。抗体はまた、ＡＢＣＢ５により媒介される薬物流出の遮断を介して、機構的に関連しない相乗効果を通して、他の治療抗体（例えば、抗ＥＧＦＲセツキシマブ、抗ＰＤ－１ニボルマブ、抗ＶＥＧＦベバシズマブまたは類似のもの）による、または機構的に関連する相乗効果を通して、小分子阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ＭＥＫ阻害剤）による、化学療法抵抗性の逆転を示し得る。

【００９０】

したがって、Ａｂ－１００は、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、ＣＤＣおよびシグナル伝達プロセスの阻害に関連する有用な特性を有する。Ａｂ－１００は、以下のアミノ酸配列を有する：

【数１】

重鎖(hc)ペプチド配列:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

軽鎖(lc)ペプチド配列:

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (配列番号116)

重鎖（V_H）領域および軽鎖（V_L）領域の可変ドメインに下線を付す。

【００９１】

Ａｂ－１０１はまた、（化学）薬物抱合による修飾のための適合性、およびターゲティングされた薬物送達のための細胞表面上に結合している抗原（ＡＢＣＢ５）上に抱合した抗体の細胞による取り込み（内部移行）の能力を含む、いくつかの作用の様式／関連する特性を有する。抗体は、単独で用いても、治療剤と組み合わせるかまたはこれに連結させて用いてもよい。Ａｂ－１０１は、以下のアミノ酸配列を有する：

【数２】

重鎖(hc)ペプチド配列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK* (配列番号117)

軽鎖(lc)ペプチド配列:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (配列番号47)

重鎖（V_H）領域および軽鎖（V_L）領域の可変ドメインに下線を付す。

【００９２】

Ａｂ１００およびＡｂ１０１の各々は、完全ヒトモノクローナルＩｇＧ１カッパ（アロタイプＧ１ｍ１７、ｎＧ１ｍ１重鎖およびＫｍ３軽鎖）であり、いずれも、高い特異性およびアフィニティーにより、ヒトＡＢＣＢ５トランスクリプトバリアント２またはベータアイソフォーム［ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７８５５９．５］の第３細胞外ループ（第３ＥＣループ）エピトープ（ＲＦＧＡＹＬＩＱＡＧＲＭＴＰＥＧ、配列番号１０４）、およびこのエピトープを含む全ての他のＡＢＣＢ５＋バリアントに結合する。

【００９３】

したがって、本発明の抗体のうちのいくつかは、配列番号１０４を含むヒトＡＢＣＢ５のエピトープ、そのフラグメント、または配列番号１０４に対して少なくとも７５％、８０％または９０％の配列同一性を有するポリペプチドに結合することができる。いくつかの態様において、本発明の抗体は、ヒトＡＢＣＢ５の細胞外ループ３のエピトープおよびそのフラグメント、および任意に多様な他の隣接するおよび／または暴露された膜貫通残基に結合することができる。

【００９４】

用語「エピトープ」とは、抗原（例えば、ヒトＡＢＣＢ５）の一部であって抗体と接触するものを指す。エピトープは、直鎖状、すなわち、アミノ酸の単一の配列への結合を含むものであっても、立体構造的、すなわち、必ずしも連続していなくてもよい抗原の多様な領域におけるアミノ酸の２つ以上の配列への結合を含むものであってもよい。本明細書において提供される抗体は、ヒトＡＢＣＢ５タンパク質の細胞外ドメイン中の異なる（オーバーラップしているか、またはオーバーラップしていない）エピトープに結合してもよい。したがって、エピトープは、連続するアミノ酸（通常は直鎖状エピトープ）またはタンパク質三次フォールディングにより並んだ不連続なアミノ酸（通常は立体構造的エピトープ）の両方から形成され得る。連続的なアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、必ずしもではないが、変性性の溶媒への暴露によっても保持されるが、一方、三次

フォールディングにより形成されるエピトープは、典型的には、変性性の溶媒による処置により失われる。エピトープは、典型的には、ユニークな空間的立体構造において、少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５アミノ酸を含む。どんなエピトープが所与の抗体により結合されるかを決定するための方法（すなわち、エピトープマッピング）は、当該分野において周知であり、例えば、イムノブロッティングおよび免疫沈降アッセイを含む。エピトープの空間的立体構造を決定する方法は、当該分野における技術、例えば、Ｘ線結晶学、Ｘ線共結晶学、抗原変異分析、二次元核磁気共鳴およびＨＤＸ－ＭＳを含む。用語「エピトープマッピング」とは、抗体－抗原認識のための分子決定因子の同定のプロセスを指す。

【００９５】

用語「同じエピトープに結合する」とは、２つ以上の抗体に関して、抗体が、所与の方法により決定される場合に、アミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。抗体が、本明細書において記載される抗体と「ＡＢＣＢ５上の同じエピトープ」に結合するか否かを決定するための技術として、例えば、エピトープの原子的分解能を提供する抗原：抗体複合体の結晶のＸ線分析および水素／重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）などのエピトープマッピング法が挙げられる。他の方法は、抗原フラグメントまたは抗原の変異型バリエーションに対する抗体の結合をモニタリングし、ここで、抗原配列中のアミノ酸残基の修飾に起因する結合の喪失は、しばしば、エピトープの構成成分の指標とみなされる。加えて、エピトープマッピングのための計算的コンビナトリアル法もまた、用いることができる。これらの方法は、目的の抗体が、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリーから特異的な短いペプチドをアフィニティーにより単離する能力に依存する。同じＶＨおよびＶＬまたは同じＣＤＲ１、２および３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合することが予測される。

【００９６】

「別の抗体と標的への結合について競合する」抗体とは、他の抗体の標的への結合を（部分的にまたは完全に）阻害する抗体を指す。２つの抗体が標的への結合について互いに競合するか否か、すなわち、一方の抗体が他方の抗体の標的への結合を阻害するか否か、およびどの程度阻害するかは、既知の競合実験、例えば、BIACORE（登録商標）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析を用いて決定することができる。。いくつかの態様において、抗体は、別の抗体と競合して、これが標的に結合することを、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または１００％阻害する。阻害または競合のレベルは、どの抗体が「遮断抗体」であるか（すなわち、初めに標的と共にインキュベートされる冷式抗体）に依存して異なり得る。２つの抗体は、抗体が互いを両方に少なくとも５０％、すなわち、一方または他方の抗体のいずれが、競合実験において初めに抗原と接触するかにかかわらず、遮断し合う場合、「交差競合（cross-compete）」する。２つの抗体が、結合について競合するかまたは交差競合するかを決定するための競合的結合アッセイは、例えばフローサイトメトリーによる、ＡＢＣＢ５を発現する細胞への結合についての競合を含む。他の方法として、以下が挙げられる：ＳＰＲ（例えば、BIACORE（登録商標））、固相の直接または間接的ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、固相の直接または間接的酵素イムノアッセイ（ＥＩＡ）、サンドウィッチ競合アッセイ；固相の直接的ビオチン－アビジンＥＩＡ；固相の直接滴標識アッセイ、または固相の直接的標識サンドウィッチアッセイ。

【００９７】

本明細書において用いられる場合、用語「高アフィニティー」とは、ＩｇＧ抗体について、標的抗原について10^{-8}Ｍ以下、10^{-9}Ｍ以下または10^{-10}Ｍ以下のK_Dを有する抗体を指す。しかし、「高アフィニティー」結合は、他の抗体アイソタイプについては異なり得る。例えば、ＩｇＭアイソタイプについての「高アフィニティー」結合とは、10^{-10}Ｍ以下または10^{-8}Ｍ以下のK_Dを有する抗体を指す。

【００９８】

Ａｂ１００およびＡｂ１０１ならびにその同じエピトープに結合する抗体に加えて、増

強された特性を有するいくつかの抗ＡＢＣＢ５抗体を設計した。
例えば、フレームワーク領域（ＦＲ）が最適化された領域を有するいくつかの抗体を設計した。下および本願を通して示される配列の各々において、Ａｂ１００と比較した配列および変更を強調する（斜体および下線）。ＣＤＲは、下線を付し、太字とする。可変重鎖は、単角括弧［］中に含め、可変軽鎖は、三重角括弧［［［］］］中に含める。
【数３】

Ab1: 重鎖 (hc) 可変ドメイン (V_H) ペプチド配列：

EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*S*
KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 1）

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列：

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK （配列番号 20）

【００９９】
Ａｂ１００／Ａｂ１０１から誘導された他の増強された抗体種は、アフィニティー成熟アプローチからの対応する選択により、増大した結合アフィニティー特性を有する。増強されたアフィニティーを有するＡｂ１００由来の種の配列を、下に示す。ＣＤＲは、下線を付し、太字とする：
【数４】

Ab2: 重鎖 (hc) 可変ドメイン (V_H) ペプチド配列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY*D*MN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSS*N*TIYYADSVKG**RFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 2）

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列：

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC***H*ASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK （配列番号 21）

【０１００】
【数５】

Ab3: 重鎖 (hc) 可変ドメイン (V_H) ペプチド配列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSS*G*STIYYADSVKG**RFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 3）

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列：

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK （配列番号 22）

【０１０１】
【数６】

Ab4: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 4）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列：

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK （配列番号 22）

【０１０２】
全長配列重鎖を有するＡｂ１００のＦｃ修飾されたバージョンは、以下を含む：
【数７】

Ab5: 増大した ***in vitro*** での **ADCC/ADCP** 有効性および ***in vivo*** での半減期を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **(**軽鎖は **Ab100** と同じ**)** **(**[重鎖可変鎖]は角括弧内**)**：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K （配列番号 31）

【０１０３】
Ａｂ１００の組み合わされたバージョンは、以下を含む：
【数８】

Ab6: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(VH)** ペプチド配列 **AB1xB04**：

EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY*D*MN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSS*N*TIYYADSVKG**RFTISRDN*S*
KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 6）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1xB04**：

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC***H*ASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*SS*LQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK （配列番号 23）

【０１０４】
【数９】

Ab7: 重鎖 (hc) 可変ドメイン (V_H) ペプチド配列 **AB1xG02:**

EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSS*GS*TIYYADSVKG**RFTISRDN*S*
KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS (配列番号 7)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **AB1xG02:**

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 20)

【０１０５】
【数１０】

Ab8: 重鎖 (hc) 可変ドメイン (V_H) ペプチド配列 **AB1xH01:**

EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*S*
KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS (配列番号 8)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **AB1xH01:**

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 20)

【０１０６】
【数１１】

Ab9: 重鎖 (hc) 全長ペプチド配列 **AB1 HCII.d:**

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 32)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **AB1 HCII.d:**

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 20)

【０１０７】
【数１２】

Ab10: 重鎖 (hc) 全長ペプチド配列 **B04 HCII.d:**

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY*D*MN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSS*N*TIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 33)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **B04 HCII.d:**

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC***H*ASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK (配列番号 21)

【０１０８】
【数１３】

Ab11: 重鎖 (hc) 全長ペプチド配列 **G02 HCII.d:**

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSS*G*STIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 34)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **G02 HCII.d:**

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK (配列番号 22)

【０１０９】
【数１４】

Ab12:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPGK*
(配列番号 35)

軽鎖 (lc) 可変ドメイン (V_L) ペプチド配列 **H01 HCII.d:**

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK (配列番号 22)

【０１１０】
【数１５】

Ab:13 重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB1xB04 HCII.d:**

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY*D*MN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSS*N*TIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 36)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1xB04 HCII.d:**

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC***H*ASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 23)

【０１１１】
【数１６】

Ab14: 重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB1xG02 HCII.d:**

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSS*G*STIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 37)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1xG02 HCII.d:**

*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 20)

【０１１２】
【数１７】

Ab15: 重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB1xH01 HCII.d:**

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KN*T*LYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL*KF*HYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 118)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1xH01 HCII.d:**

*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGSGSGTDFTFTI
SSLQPEDIATYYC**QQYDYFLSIT**FGQGTKVEIK* (配列番号 20)

【０１１３】

複数のＦｃ修飾を有するＡｂ１００の安定に脱グリコシル化されたバージョンは、以下を含む：

【数１８】

Ab16: 脱グリコシル化された重鎖(hc)全長ペプチド配列:

[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV*E*DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
N*GA*YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN*IYG*PAPIEKTISKAKGQPREPQVY*A*LPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW*V*SNGQPEN*D*YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV*L*HEALHNHYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 38)

脱グリコシル化された軽鎖(lc)可変ドメイン(V_L)ペプチド配列 **AB1**:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTI
SSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK (配列番号 20)

【０１１４】

【数１９】

Ab17: 脱グリコシル化された重鎖(hc)全長ペプチド配列:

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV*E*DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
N*GA*YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN*IYG*PAPIEKTISKAKGQPREPQVY*A*LPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW*V*SNGQPEN*D*YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV*L*HEALHNHYTQKSLSLSPG
K* (配列番号 39)

脱グリコシル化された軽鎖(lc)可変ドメイン(V_L)ペプチド配列 **H01**:

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK (配列番号 22)

【０１１５】

下の配列の各々において、Ａｂ１０１と比較した配列および変更を協調する。ＣＤＲは、下線を付し、太字とする：

Ａｂ１０１のアフィニティー成熟されたバージョンは、以下を含む：

【数２０】

Ab42: 重鎖(hc)可変ドメイン(V_H)ペプチド配列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK*T*S**GYTFTSYYMH**WVRQ*S*PGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号 13)

軽鎖(lc)可変ドメイン(V_L)ペプチド配列:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RAS*L*SVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK (配列番号 26)

【０１１６】
【数２１】

Ab43: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQSPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS （配列番号 14）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSKYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 27）

【０１１７】
【数２２】

Ab44: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS （配列番号 15）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK （配列番号 28）

【０１１８】
【数２３】

Ab45: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTNYYMH**WVRQAPGQGPEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DLAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS （配列番号 16）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列：

EFVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK （配列番号 29）

【０１１９】
加えて、修飾された形式を有するいくつかの抗ＡＢＣＢ５抗体を設計した。これらは、二重特異性抗体の形式（完全ヒトＩｇＧ１カッパ抗ＡＢＣＢ５抗体またはｓｃＦｖを、抗ＣＤ１６　ｓｃＦｖおよび抗ＣＤ３　ｓｃＦｖと組み合わせたもの）を含む。組み換え二重特異性抗体誘導体（すなわち、誘導された抗体形式が、２つの異なる抗原に特異的に結合する）を作製するための多くの異なる選択肢の中で、３つの区別し得る形式を設計した。ここで、第１の特異性／結合部位は、ＡＢＣＢ５（腫瘍）抗原を認識し、特異性／結合部位は、特定の免疫エフェクター細胞抗原に対するもの（すなわち、細胞傷害性Ｔ細胞リンパ球［ＣＴＬ］上ではＣＤ３、またはナチュラルキラー［ＮＫ］細胞上ではＣＤ１６に対するもの）である。これらのコンストラクトは、二重特異性［ＣＴＬ／ＮＫ］細胞エンゲージャー（engager）として言及され得る。

【０１２０】

ＩｇＧ－ｓｃＦｖ融合タンパク質［ＩｇＧ－ｓｃＦｖ］

これらの実験において、所与の特異性を有する既存の全長ＩｇＧ（１）抗体分子を取得し、別の抗原に対する十分に有効な結合部位（例えば、全長ｓｃＦｖフラグメント、ダイアボディー、Ｆａｂフラグメントまたは類似のもの）（－＞第２の新たに導入された特異性）を付加する組み換えにより増強する。付加の部位は、重鎖の、軽鎖のＣ末端側の終末、または抗体ポリペプチドの任意の他の潜在的に好適な部位のいずれであってもよい。

【０１２１】

【数２４】

Ab18: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB1**：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGGGGSGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQ**
KFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSS
QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTIS
GMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号 119）

[ ] = 重鎖の可変ドメイン**(V_H)** -> ABCB5 抗原特異性

[[ ]] = 抗 CD3 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H) -> CD3 抗原特異性 – 二重角括弧

変更の対象とならない軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1 (-> Ab1 LC)**
*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK （配列番号 20）

【０１２２】

【数２５】

Ab19: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **H01**：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGGGGSGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQ**
KFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSS
QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQ[[KSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLT
ISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号 120）

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **H01**：

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK （配列番号 22）

【０１２３】

【数２６】

Ab20: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **AB1** **(取り組まれず)**:

EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*S*
KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS (配列番号 1)

C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **AB1**:

*[[[D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT
*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDK**
ATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLT
QSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE
DAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 121)

[[[_]]] = 軽鎖の可変ドメイン**(V_L)** -> ABCB5 抗原特異性
[[_]] = 抗 CD3 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H) -> CD3 抗原特異性

【０１２４】
【数２７】

AB21: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **H01**:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS (配列番号 4)

C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **H01**:

[[[AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQA*P*KLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFT
LTINSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDK**
ATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLT
QSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE
DAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 122)

【０１２５】
【数２８】

Ab22: C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB1**：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGGGGSGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKR**
YNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGS
SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTD
FTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 123)

[ ] = 重鎖の可変ドメイン**(V_H)** -> ABCB5 抗原特異性

[[[[ ]]]] = 抗 Cd16 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB1** (取り組まれず)：

DIQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI
*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK (配列番号 20)

【０１２６】
【数２９】

Ab23: C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **H01**：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGGGGSGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKR**
YNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGS
SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTD
FTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 124)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **H01** (取り組まれず)：

AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTI
NSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK (配列番号 22)

【０１２７】
【数３０】

Ab24: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **AB1** （取り組まれず）：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS （配列番号 1）

C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **AB1**：

*[[[D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT
*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*YC***QQYDYFLSIT***FGQGT*KV*EIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPAL**
KSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVL
TQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTI
RPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号 125）

[[[_]]] = 軽鎖の可変ドメイン**(V_L)** -> ABCB5 抗原特異性
[[[[_]]]] = 抗 Cd16 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)

【０１２８】
【数３１】

Ab25: 重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **H01** （取り組まれず）：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS （配列番号 4）

C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **H01**：

[[[AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQA*P*KLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFT
LTINSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPAL**
KSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVL
TQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTI
RPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号 126）

【０１２９】
単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）
２セットのV_HおよびV_Lドメイン（機能的なｓｃＦｖフラグメントを生じる）が、スキームに従って連続的な単一のポリペプチド鎖として組み換えによりコード／発現された、組み換え抗体フラグメント：例えば、
【化１】

$$V_HA\text{-}V_LB\text{-}V_HB\text{-}V_LA.$$

これらの組み換え抗体フラグメントは、可変ドメインのみを使用することにより任意に組み立てられたため、全ての生じるコンストラクトの組み合わせは、定常ドメインを含まなかった。したがって、全てのこれらのコンストラクトは、例えば、Ｆｃ領域を有しない。
【数３２】

Ab26: AB1 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMT
C**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**F
GSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWI
G**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]GG
GGS[[[*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT
*D*FT*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]* (配列番号 127)

[_] = 重鎖の可変ドメイン**(V_H)** -> ABCB5 抗原特異性
[[_]] = 抗 CD3 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H) -> CD3 抗原特異性
[[[_]]] = 軽鎖の可変ドメイン**(V_L)** -> ABCB5 抗原特異性

【０１３０】
【数３３】

Ab27: AB1 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTD
KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]GGGGS[[[*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRV
TITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYF
LSIT**FGQGT*KV*EIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQ
APGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTL
VTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFR
GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 128)

【０１３１】
【数３４】

Ab28: H01 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]**S**GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASPGEKVT
MTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPF
T**FGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLE
WIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]
GGGGS[[[AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGS
GTHFTLTINSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]* (配列番号 129)

さらなるセリンアミノ酸残基**(Ser** または **S)**

【０１３２】
【数３５】

Ab29: H01 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTD
KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]GGGGS[[[AIQLTQSPSSLTGSVGDRV
TITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDVGTYFC**QQYDYF
LSIT**FGQGTRLEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQ
APGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTL
VTVSS]GGGGS]]QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFR
GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 130)

【０１３３】
【数３６】

Ab30: AB1 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGERAT
INC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQS
NEDPYT**FGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQ
PPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTV
SS]]]]GGGGS[[[*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSR
FSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]* (配列番号 131)

[_] = 重鎖の可変ドメイン**(V_H)** -> ABCB5 抗原特異性
[[[[_]]]] = 抗 Cd16 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)
[[[_]]] = 軽鎖の可変ドメイン**(V_L)** -> ABCB5 抗原特異性

【０１３４】
【数３７】

Ab31: AB1 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTI
SKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[*D*IQ*M*TQSPSSL*SA*SVG
DRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*IA*TY*Y*C**QQY
DYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**W
VRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGR
GTLVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSN
LES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 132)

【０１３５】
【数３８】

Ab32: H01 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVSY**ISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]**S**GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGER
ATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**Q
QSNEDPYT**FGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WI
RQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLV
TVSS]]]]GGGGS[[[AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVP
SRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDVGTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]* (配列番号 133)

【０１３６】
【数３９】

Ab33: H01 および抗 **Cd16** 可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTI
SKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[AIQLTQSPSSLTGSVG
DRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDVGTYFC**QQY
DYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**W
VRQAPGKG*P*EWVSY**ISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGR
GTLVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSN
LES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 134)

【０１３７】
Ａｂ１００のタンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）
２セットのV_HおよびV_Lドメイン（機能的なｓｃＦｖフラグメントを生じる）が、スキームに従って連続的な単一のポリペプチド鎖として組み換えによりコード／発現された、組み換え抗体フラグメン：例えば、
【化２】

V_HA–V_LA–V_HB–V_LB

は、タンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）として言及される。これらの組み換え抗体フラグメントは、可変ドメインのみを使用することにより任意に組み立てられたため、全ての生じるコンストラクトの組み合わせは、定常ドメインを有さず、したがって、全てのこれらのコンストラクトは、例えば、Ｆｃ領域を有しない。
【数４０】

Ab34: AB1 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[*D*IQ*M*TQSP
SSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*I*
*A*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]GGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQ
RPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTT
LTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSK
LAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 135)

【０１３８】
【数４１】

Ab35: AB1 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

*[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN*
*SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSP*
*SSLSASVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI*
*ATYYC**QQYDYFLSIT**FGQGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GY***
TFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDD
***HYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSG*
*TSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]** （配列番号136）

【０１３９】
【数４２】

Ab36: H01 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGPEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[AIQLTQSP
SSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDV
GTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]GGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQ
RPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTT
LTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSK**
LASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号137）

【０１４０】
【数４３】

Ab37: H01 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[AIQLTQSP
SSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDV
GTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GY**
TFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDD**
HYCLDYWGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSG
TSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号138）

【０１４１】
【数４４】

Ab38: AB1 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[*D*IQ*M*TQSP
SSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*I*
*A*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]GGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**
WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGT
LVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLL
IY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号
139）

【０１４２】
【数４５】

Ab39: AB1 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQL*L*ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
*S*KNTLYLQMNSLR*A*EDTAVYYCA*K***NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[*D*IQ*M*TQSP
SSL*SA*SVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPG*K*APKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSG*S*GSGT*D*FT*F*TI*S*SLQPED*I*
*A*TY*Y*C**QQYDYFLSIT**FGQGT*KV*EIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS
GFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**I
NPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**W
YQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]
]* （配列番号 140）

【０１４３】
【数４６】

Ab40: H01 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKG*P*EWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[AIQLTQSP
SSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDV
GTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]GGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**
WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGT
LVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLL
IY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号
141）

【０１４４】
【数４７】

Ab41: H01 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)**:

[EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGPEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[AIQLTQSP
SSLTGSVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGQAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGTGSGTHFTLTINSLQPEDV
GTYFC**QQYDYFLSIT**FGQGTRLEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS
GFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**I
NPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**W
YQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]
]* (配列番号 142)

【０１４５】

Ａｂ１０１の二重特異性バリアントを、以下に開示する：

【数４８】

Ab46: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB101**:

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGKGGGGSGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSR
GYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGG
SGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGT
SYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 143)

[[ ]] = 抗 CD3 scFv (V_H - V_L or V_L - V_H)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB101** (取り組まれず):

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK (配列番号 28)

【０１４６】

【数４９】

Ab47: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **AB101**:

[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDK
A**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLT
QSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE
DAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 144)

重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **AB101** (取り組まれず):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 17)

【０１４７】
【数５０】

Ab48: C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB101**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGKGGGGSGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HI**
WWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGG
GSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFS
GSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号 145）

[[[[_]]]] = 抗 Cd16 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **AB101**：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK （配列番号 28）

【０１４８】
【数５１】

Ab49: C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **AB101**：

[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPAL**
KSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVL
TQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTI
RPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号 146）

重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **AB101** （取り組まれず）：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS （配列番号 17）

【０１４９】
Ａｂ１０１の単鎖ダイアボディー（ｓｃＤｂ）：
【数５２】

Ab50: AB101 および抗 **CD3** 可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASP
GEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQW**
SSNPFTFGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRP
GQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLT
VSS]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDS
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]* （配列番号 147）

【０１５０】
【数５３】

Ab51: AB101 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTD
KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]GGG[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATL
SC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSP
LT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAP
GQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**W
GQGTTVTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GV
PAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]]* (配列番号 148)

【０１５１】
【数５４】

Ab52: AB101 および抗 **Cd16** 可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAV
SLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVA
VYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGM
GVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WG
QGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSS
RAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]* (配列番号 149)

【０１５２】
【数５５】

Ab53: AB101 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTI
SKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPG
ERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ
FGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**W
VRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYY
GMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKL
LIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号
150)

【０１５３】
Ａｂ１０１のタンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）：
【数５６】

Ab54: (h)AB101 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRY
TMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLD
Y**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKR
WIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号
151）

【０１５４】
【数５７】

Ab55: (h)AB101 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKM
SCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**
WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]
* （配列番号 152）

【０１５５】
【数５８】

Ab56: AB101 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLS
TSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWF
AY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKP
GQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK* （配列番
号 153）

【０１５６】
【数５９】

Ab57: **AB101** および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTL
TLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTA
TYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFD
GDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTK
LEIK]]]]* (配列番号 154)

【０１５７】

Ａｂ４４のタンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）：

【数６０】

Ab58: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **AB44**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGKGGGGSGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSR
GYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGG
SGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGT
SYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 155)

[[ ]] = 抗 CD3 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **Ab44** **(取り組まれず)**：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK (配列番号 28)

【０１５８】

【数６１】

Ab59: C 末端で融合した抗 **CD3 scFv** を有する軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **Ab44**：

[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDK
A**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLT
QSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE
DAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* (配列番号 144)

重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **Ab44**：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号 15)

【０１５９】
【数６２】

Ab60: C 末端で融合した抗 **Cd16 scFv** を有する重鎖 **(hc)** 全長ペプチド配列 **Ab44:**

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGKGGGGSGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HI
WWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGG
GSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFS
GSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 156)

[[[[ ]]]] = 抗 Cd16 scFv (V_H - V_L または V_L - V_H)

軽鎖 **(lc)** 可変ドメイン **(V_L)** ペプチド配列 **Ab101 (取り組まれず):**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK (配列番号 28)

【０１６０】
【数６３】

Ab61: 軽鎖 **(lc)** 全長ペプチド配列 **Ab44 with C** 末端で融合した抗 **Cd16 scFv:**

[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGG
SGGGGS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPAL
KS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVL
TQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTI
RPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* (配列番号 146)

重鎖 **(hc)** 可変ドメイン **(V_H)** ペプチド配列 **Ab101 (取り組まれず):**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号 15)

【０１６１】
【数６４】

Ab62: Ab101 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASP
GEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQW
SSNPFT**FGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRP
GQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLT
VSS]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDS
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]* （配列番号 157）

【０１６２】
【数６５】

Ab63: Ab44 および抗 **CD3** 可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTD
KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSS]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERA
TLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGS
SPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQ
APGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMD
V**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS
GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号 158）

【０１６３】
【数６６】

Ab64: Ab44 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LB-V_HB-V_LA)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAV
SLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVA
VYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGM
GVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WG
QGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSS
RAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]* （配列番号 159）

【０１６４】
【数６７】

Ab65: Ab44 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HB-V_LA-V_HA-V_LB)：

[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTI
SKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSS]]]]GGGGS[[[EIVLTQSPGTLSLSPG
ERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ
FGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**W
VRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYY
GMDV**WGQGTTVTVSS]GGGGS[[[[DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKPGQPPKL
LIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]* （配列番号
160）

【０１６５】

【数６８】

Ab66: Ab44 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS**GYTFTRY
TMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR**YYDDHYCLD
Y**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**WYQQKSGTSPKR
WIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]* （配列番号
161）

【０１６６】
【数６９】

Ab67: Ab44 および抗 **CD3** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[QVQLQQSGAELARPGASVKM
SCKAS**GYTFTRYTMH**WVKQRPGQGLEWIG**YINPSRGYTNYNQKFKDKA**TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CAR**YYDDHYCLDY**WGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSVSYMN**
WYQQKSGTSPKRWIY**DTSKLAS**GVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC**QQWSSNPFT**FGSGTKLEIN]]
* （配列番号 162）

【０１６７】
【数７０】

Ab68: Ab44 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLS
TSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQ**INPAWF
AY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFDGDSFMN**WYQQKP
GQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTKLEIK]]]]*
（配列番号 163）

【０１６８】
【数７１】

Ab69: Ab44 および抗 **Cd16** の可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列
(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**DQAVTGTAYYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[[QVTLKESGPALVKPTQTL
TLTCTFS**GFSLSTSGMGVG**WIRQPPGKALEWLA**HIWWDDDKRYNPALKS**RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTA
TYYCAQ**INPAWFAY**WGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC**KASQSVDFD
GDSFMN**WYQQKPGQPPKLLIY**TTSNLES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYC**QQSNEDPYT**FGQGTK
LEIK]]]]* (配列番号 164)

【０１６９】

以下により詳細に記載されるとおり、本発明はまた、ターゲティングされた薬物送達のために、抗ＡＢＣＢ５抗体がリンカーおよびペイロード（細胞傷害剤）と組み合わされた、抗体薬物抱合体（ＡＤＣ）を包含する。任意の実現可能な技術／化学により、抗体分子の任意の実現可能な部位において、リンカーを介して任意の細胞傷害性のペイロードと抱合された、本明細書において記載される抗体のうちの任意のものまたはその一部は、本発明のＡＤＣである。

【０１７０】

本明細書において記載されるコンストラクトは、リンカーを含んでもよい。リンカーは、例えば、ペプチドリンカーであってもよい。ペプチドリンカーとして、例えば、ＧＳＴＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号８４）などの長いペプチドリンカー、およびＧＧＧＧＳＳ（配列番号８６）などの短いペプチドリンカーが挙げられる。多数の他のリンカーが、本明細書において記載される。

【０１７１】

ＡＤＣ／ターゲティングされた薬物送達目的のために小分子またはペプチドベースの細胞傷害剤と共に適用された例示的な組み換え抗体フラグメントとして、以下のコンストラクトが挙げられる：

リボソーム不活化タンパク質（ＲＩＰ；例えば、ゲロニン）と融合させたＡｂ１００由来の抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖ

ｓｃＦｖおよびゲロニンを組み合わせた全長ペプチド配列

【数７２】

[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI
ATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK]]]GGGGS^EQKLISEEDL^QLSGGGGSMGLDTVSFSTKGATYITYVNFL
NELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYE
GLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFT
FIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFV
DKDPE*KDEL* (配列番号 165)

^_^ = Myc エピトープタグ(エピトープタグは、研究のために用いられ、治療用バージョンにおいては用いられない)
_ = ゲロニン
_ = ER(小胞体)局在/保持シグナルペプチド；細菌での発現からの形態においてのみ存在する

【０１７２】

ｓｃＦｖおよびゲロニンをエピトープタグなしで組み合わせた全長ペプチド配列

【数７３】

[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI
ATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK]]]GGGGSQLSGGGGSMGLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGN
SHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLH
FGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQ
RIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPEKDEL*
(配列番号166)

【０１７３】

リボソーム不活化タンパク質（ＲＩＰ）（例えば、Gelonium multiflorumからのゲロニン）と融合させたＡｂ１０１由来の抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖ

Ａｂ１０１　ｓｃＦｖおよびゲロニンを組み合わせた全長ペプチド配列

【数７４】

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK]]]GGGGS^EQKLISEEDL^QLSGGGGSMGLDTVSFSTKGATY
ITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKD
APDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMV
SEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPK
IALLKFVDKDPE*KDEL* (配列番号167)

^_^ = Mycエピトープタグ　　_ = ゲロニン

_ = ER(小胞体)局在/保持シグナルペプチド；細菌での発現からの形態においてのみ存在する

タグおよびＥＲは、任意のものであり、取り除かれてもよい。したがって、配列番号１６７は、任意に、タグおよびＥＲを除外してもよい。

【０１７４】

含まれる他の形態は、例えば、抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖ／ＴａＦｖまたは類似のものに、リボソーム不活化タンパク質を伴うもの、ｂ）外毒素Ａ（ＥＴＡ；Pseudomonas aeruginosaからのもの）、ｃ）サポリン（Saponaria officinalisからのもの）、ｄ）ルフィン（Luffin）Ｐ１（Luffa cylindricaからのもの）およびｅジフテリア毒素（ＤＴ；Corynebacterium diphtheriaeからのもの）を含む。

【０１７５】

ＲＩＰと融合させた抗ＡＢＣＢ５　ｓｃＦｖおよびタンデムｓｃＦｖ（ＴａＦｖ）ゲロニンと（ＮまたはＣ末端）：

Ａｂ１０１　ｓｃＦｖおよびゲロニンをエピトープタグなしで組み合わせた全長ペプチド配列

【数７５】

Ab101 scFvおよびゲロニンをエピトープタグなしで組み合わせた全長ペプチド配列

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK]]]GGGGSQLSGGGGSMGLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRV
KLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKN
TIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQ
IRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE
KDEL* (配列番号168)

【０１７６】
ＡＢＣＢ５抗体－薬物－抱合体のさらなる例は、本明細書において提供される。例えば、以下に提示されるのは、例示的な抗ＡＢＣＢ５単鎖フラグメント（Ａｂ８、Ａｂ１０１およびＡｂ４４）であって、これらは、厳密な一価および単一特異性のｓｃＦｖ（ＶＨ－ＶＬ）として、または単一特異性であるが二価のタンデムＦｖ（ＶＨ－ＶＬ－［長～中程度リンカー＝ペプチドスペーサー］－ＶＨ－ＶＬとして、さらなるペプチドリンカー／スペーサーおよびポリペプチドベースの免疫毒素またはペイロード［ＲＩＰ＝リボソーム阻害タンパク質もしくはリボソーム不活化タンパク質］、すなわち、ａ）ゲロニン（Gelonium multiflorumからのもの）、ｂ）外毒素Ａ（ＥＴＡ；Pseudomonas aeruginosaからのもの）、ｃ）サポリン（Saponaria officinalisからのもの）、ｄ）ルフィンＰ１（Luffa cylindricaからのもの）、およびｅ）ジフテリア毒素（ＤＴ；Corynebacterium diphtheriaeからのもの）と組み合わされる。
【０１７７】
［V_H］および［［［V_L］］］：
【数７６】

Ab70: AB1xH01 (Ab8) の **scFv** およびゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-**さらなるスペーサー**-**ペイロード**)**：

[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGPEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI
ATYYC**QQYDYFLSIT**FGQGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELR
VKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFK
NTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIEN
QIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDP
E* (配列番号１６９)

【０１７８】
【数７７】

Ab71: AB1xH01 (Ab8)noTaFv およびゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-**伸長されたスペーサー**-V_H-V_L-add.**スペーサー**-**ペイロード**)**：

[EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGPEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI
ATYYC**QQYDYFLSIT**FGQGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS[EV
QLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYSMN**WVRQAPGKGPEWVS**YISSSSSTIYYADSVKG**RFTISRDNSKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**NYQYGDYGGY**WGRGTLVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[DIQMTQSPSSL
SASVGDRVTITC**QASHDISNFLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DAYNLQT**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY
YC**QQYDYFLSIT**FGQGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKL
KPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTI
KTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIR
NNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE*(
配列番号１７０)

【０１７９】
【数７８】

Ab72: Ab101 の **scFv** およびゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-add.スペーサー-ペイロード)**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATYITYV
NFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDA
AYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAA
RFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALL
KFVDKDPE* (配列番号171)

【０１８０】
【数７９】

Ab73: Ab101 の **TaFv** およびゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-伸長されたスペーサー-V_H-V_L-add.スペーサー-ペイロード)**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGSTSGGGSGGGSGGGSGG
GGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFQG**RVTM
TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS
[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATY
ITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKD
APDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMV
SEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPK
IALLKFVDKDPE* (配列番号172)

【０１８１】
【数８０】

Ab74: F01 (Ab44) の **scFv** およびゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-add.スペーサー-ペイロード)**：

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATYITYV
NFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDA
AYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAA
RFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALL
KFVDKDPE* (配列番号173)

【０１８２】
【数８１】

Ab75: F01 (Ab44) の **TaFv** および組み換えゲロニン毒素に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列 **(V_H-V_L-伸長されたスペーサー-V_H-V_L-add. スペーサー-ペイロード)**:

[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS[[[E
IVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDFTLTI
SRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGSTSGGGSGGGSGGGSGG
GGSS[QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYYMH**WVRQAPGQGLEWMG**IINPSGGSTSYAQKFKG**RVTM
TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS]GSTSGGGSGGGSGGGGSS
[[[EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVNSNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GTSSRAT**GIPDSFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYC**QQFGSSPLT**FGGGTKVEIK]]]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSGLDTVSFSTKGATY
ITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQLAEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKD
APDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETTDLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMV
SEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTISLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPK
IALLKFVDKDPE* (配列番号 19)

【０１８３】

外毒素Ａと（ＮまたはＣ末端）：

【数８２】

Ab76: **Ab70** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの **(V_H, V_Lおよびスペーサー)**および組み換え外毒素 **A** ペイロード**(**下; 灰色**)**:

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQ*V*IRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAA*N*ADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAY*A*YAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRT*S*LTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKP*P*REDLK* (配列番号
99)

【０１８４】

【数８３】

Ab77: **Ab71** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの **(V_H, V_Lおよびスペーサー)**および組み換え外毒素 **A** ペイロード**(**下; 灰色**)**:

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQ*V*IRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAA*N*ADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAY*A*YAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRT*S*LTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKP*P*REDLK* (配列番号
99)

【０１８５】

【数８４】

Ab78: **Ab72** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え外毒素 **A** ペイロード(下; 灰色):

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAANADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAYAYAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKPPREDLK* (配列番号99)

【０１８６】
【数８５】

Ab79: **Ab73** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え外毒素 **A** ペイロード(下; 灰色):

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAANADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAYAYAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKPPREDLK* (配列番号99)

【０１８７】
【数８６】

Ab80: **Ab74** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え外毒素 **A** ペイロード(下; 灰色):

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAANADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAYAYAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKPPREDLK* (配列番号99)

【０１８８】
【数８７】

Ab81: **Ab75** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え外毒素 **A** ペイロード(下; 灰色):

...GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGD
LGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAANADVVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAE
FLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVFVGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGD
PALAYAYAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEG
GRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKPPREDLK* (配列番号99)

【０１８９】
サポリンと（ＮまたはＣ末端）：
【数８８】

Ab82: **Ab70** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):
...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９０】
【数８９】

Ab83: **Ab71** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):
...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９１】
【数９０】

Ab84: **Ab72** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):
...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９２】
【数９１】

Ab85: **Ab73** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):

...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９３】
【数９２】

Ab86: **Ab74** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):

...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９４】

【数９３】

Ab87: **Ab75** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えサポリンペイロード(下; 灰色):
...KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIAVIGPPSKEK
FLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFPEATTANQKALEYTEDYQSIE
KNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARFLLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSEN
KVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYDFGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK* (配列番号100)

【０１９５】
ルフィンＰ１と（ＮまたはＣ末端）：
【数９４】

Ab88: **Ab70** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

Ab89: **Ab71** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

Ab90: **Ab72** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

【０１９６】
【数９５】

Ab91: **Ab73** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

Ab92: **Ab74** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

Ab93: **Ab75** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H, V_L**およびスペーサー)および組み換えルフィン **P1** ペイロード(下; 灰色):
...GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE* (配列番号101)

【０１９７】
ジフテリア毒素と（ＮまたはＣ末端）：
【数９６】

Ab94: **Ab70** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L** およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H...(配列番号 30)

【０１９８】
【数９７】

Ab95: **Ab71** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L** およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H... (配列番号 30)

【０１９９】
【数９８】

Ab96: **Ab72** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L** およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H... (配列番号 30)

【０２００】
【数９９】

Ab97: **Ab73** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L** およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H... (配列番号 30)

【０２０１】
【数１００】

Ab98: **Ab74** の **scFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H... (配列番号 30)

【０２０２】
【数１０１】

Ab99: **Ab75** の **TaFv** に可変ドメインを組み合わせた全長ペプチド配列にスペーサー部分を加えたもの(**V_H**, **V_L**およびスペーサー)および組み換え **N** 末端ジフテリア毒素ペイロード(下; 灰色):
MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKYDAAGYSVDNENPLS
GKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEY
INNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHG
PIKNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEK
TTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNS
YNRPAYSPGHKTGSTGGGSGGGSGGGSGGGGSS-V_H... (配列番号 30)

【０２０３】
いくつかの例において、抗体は、当該分野において公知であるか、および／もしくは本明細書において例示されるＶＨ鎖のうちのいずれかを含む抗体と同じエピトープに結合し、ならびに／またはかかる抗体に対して、抗原への結合について競合する。かかる抗体は、本明細書において例示されるものと同じ重鎖ＣＤＲを含んでもよい。参照抗体と同じＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ３）を有する抗体参照抗体とは、２つの抗体が、そのCDR領域において、同じ方法論（例えば、Kabatの定義、Chothiaの定義、AbMの定義、または接触定義（contact definition））により決定される場合に同じアミノ酸配列を有することを意味する。
【０２０４】
いくつかの態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、重鎖ＣＤＲ１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、および重鎖ＣＤＲ３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む、重鎖可変領域を含む。例えば、Kabatの定義に従って、ＨＣ　ＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＳＹＸ１ＭＮ（配列番号１０９）またはＧＹＴＦＴＸ２ＹＹＭＨ（配列番号１１０）のアミノ酸配列を含んでもよく、ここで、Ｘ１は、ＳまたはＤまたはＴであり、Ｘ２は、ＳまたはＮであり；ＨＣ　ＣＤＲ２は、ＹＩＳＳＳＸ$_3$Ｘ$_4$ＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１１１）またはＩＩＮＰＳＧＧＳＴＳＹＡＱＫＦＸ$_5$Ｇ（配列番号１１２）のアミノ酸配列を含んでもよく、ここで、Ｘ$_3$は、ＳまたはＧであり、Ｘ$_4$は、ＳまたはＮであり；およびＸ$_5$は、ＫまたはＱであり、ならびに／あるいは、ＨＣ　ＣＤＲ３は、ＮＹＱＹＧＤＹＧＧＹ（配列番号６６）またはＤＸ$_6$ＡＶＴＧＴＡＹＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号１１３）のアミノ酸配列を含んでもよく、ここで、Ｘ$_6$は、ＱまたはＬである。
【０２０５】
一態様において、Kabatの定義に従って、ＨＣ　ＣＤＲ１は、Ｘ$_7$ＡＳＨＤＩＳＮＦＬＮ（配列番号１１４）またはＲＡＳＸ$_8$ＳＶＮＳＸ$_9$ＹＬＡ（配列番号１１５）のアミノ酸配列を含んでもよく、ここで、Ｘ$_7$は、ＱまたはＨであり；Ｘ$_8$は、ＬまたはＱであり；およびＸ$_9$は、ＮまたはＫであり；ＨＣ　ＣＤＲ２は、ＤＡＹＮＬＱＴ（配列番号７７）またはＧＴＳＳＲＡＴ（配列番号７８）のアミノ酸配列を含んでもよく；ならびに／あるいは、ＨＣ　ＣＤＲ３は、ＱＱＹＤＹＦＬＳＩＴ（配列番号７９）またはＱＱＦＧＳＳＰＬＴ（配列番号８１）のアミノ酸配列を含んでもよい。
【０２０６】

以下に提供されるのは、いくつかの例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体、ＡＢＣＢ５－Ａｂ１－Ａｂ１０１であり、これは、それらの重鎖および軽鎖のＣＤＲ配列（Ｋａｂａｔの定義による）ならびに重鎖および軽鎖の全長および可変領域の配列を含む。

表１：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖可変配列

【表１－１】

例示的な抗体	HC 配列	配列番号
ABCB5-Ab1	EVQL**L**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDN**S**KN**T**LYLQMNSLR**A**EDTAVYYCA**K**NYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY**D**MNWVRQAPGKGLEWVSYISSSS**N**TIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	2
ABCB5-Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG**P**EWVSYISSS**G**STIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	3
ABCB5-Ab4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG**P**EWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	5
ABCB5-Ab6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSNTIYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	6
ABCB5-Ab7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSGSTIYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	7
ABCB5-Ab8	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	8
ABCB5-Ab9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSNTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	2
ABCB5-Ab11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSGSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	3
ABCB5-Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSNTIYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	6
ABCB5-Ab14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSGSTIYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	7
ABCB5-Ab15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	8
ABCB5-Ab16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab19	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab21	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab22	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab24	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab26	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab27	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab28	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab30	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab31	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab32	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4

【表１－２】

ABCB5-Ab33	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab34	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab35	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab36	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab38	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab39	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	1
ABCB5-Ab40	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab41	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	4
ABCB5-Ab42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK**T**SGYTFTSYYMHWVRQ**S**PGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	13
ABCB5-Ab43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQ**S**PGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	14
ABCB5-Ab44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**N**YYMHWVRQAPGQG**P**EWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARD**L**AVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	16
ABCB5-Ab46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab48	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab49	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab51	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab52	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab53	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab54	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab55	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab57	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab60	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab61	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab63	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab64	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab65	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab66	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15

【表１－３】

ABCB5-Ab68	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab69	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab70	EVQL**L**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG**P**EWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDN**S**KN**T**LYLQMNSLR**A**EDTAVYYCA**K**NYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	8
ABCB5-Ab71	EVQL**L**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG**P**EWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDN**S**KN**T**LYLQMNSLR**A**EDTAVYYCA**K**NYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	8
	EVQL**L**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG**P**EWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDN**S**KN**T**LYLQMNSLR**A**EDTAVYYCA**K**NYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	8
ABCB5-Ab72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab73	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17
ABCB5-Ab74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab75	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF**K** GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	15
ABCB5-Ab100	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSS	5
ABCB5-Ab101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	17

【０２０７】

表２：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の軽鎖可変配列

【表２－１】

例示的な抗体	LC 配列	配列番号
ABCB5-Ab1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab2	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCHASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	21
ABCB5-Ab3	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab4	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	23
ABCB5-Ab7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab10	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCHASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	21
ABCB5-Ab11	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab12	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	23
ABCB5-Ab14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab17	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab19	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab21	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab23	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab25	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab28	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab29	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab32	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab33	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG	20

【表２－２】

	TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	
ABCB5-Ab35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab36	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab37	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIK	20
ABCB5-Ab40	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab41	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab42	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**L**SVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	26
ABCB5-Ab43	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNS**K**YLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	27
ABCB5-Ab44	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab45	E**F**VLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	29
ABCB5-Ab46	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab47	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab48	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab49	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab50	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab51	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab52	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab53	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab54	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab55	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab56	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab57	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab58	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab59	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab60	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab61	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab62	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab63	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab64	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab65	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab66	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab67	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab68	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab69	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG	28

【表２－３】

	TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	
ABCB5-Ab70	**D**IQ**M**TQSPSSL**SA**SVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPG**K**APKLLIYDAYNLQTGVPSRFSG**S**GSG TD**D**FT**F**TI**S**SLQPED**IA**TY**Y**CQQYDYFLSITFGQGT**KV**EIK	20
ABCB5-Ab71	**D**IQ**M**TQSPSSL**SA**SVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPG**K**APKLLIYDAYNLQTGVPSRFSG**S**GSG TD**D**FT**F**TI**S**SLQPED**IA**TY**Y**CQQYDYFLSITFGQGT**KV**EIK	20
	DIQ**M**TQSPSSL**SA**SVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPG**K**APKLLIYDAYNLQTGVPSRFSG**S**GSG TD**D**FT**F**TI**S**SLQPED**IA**TY**Y**CQQYDYFLSITFGQGT**KV**EIK	20
ABCB5-Ab72	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab73	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab74	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab75	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28
ABCB5-Ab100	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSG THFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIK	22
ABCB5-Ab101	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIK	28

【０２０８】

表３：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖配列

【表３－１】

例示的な抗体	HC配列	配列番号
ABCB5-Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	31
ABCB5-Ab9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	32
ABCB5-Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSNTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	33
ABCB5-Ab11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	34
ABCB5-Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	35
ABCB5-Ab13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSNTIYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	36
ABCB5-Ab14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	37
ABCB5-Ab15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK	37
ABCB5-Ab16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV**E**DVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**GA**YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN**IYG**PAPIEK TISKAKGQPREPQVY**A**LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW**V**SNGQPEN**D**YKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV**L**HEALHNHYTQKSLSLSPGK	38
ABCB5-Ab17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV**E**DVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**GA**YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN**IYG**PAPIEKTIS KAKGQPREPQVY**A**LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW**V**SNGQPEN**D**YKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV**L**HEALHNHYTQKSLSLSPGK	39

【表３－２】

ABCB5-Ab18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40
ABCB5-Ab19	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	41
ABCB5-Ab22	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40
ABCB5-Ab23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGPEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	41
ABCB5-Ab46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	42
ABCB5-Ab48	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	42
ABCB5-Ab58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	43
ABCB5-Ab60	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	43
ABCB5-Ab100	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCASNYQYGDYGGYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	44
ABCB5-Ab101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAVTGTAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	42

【０２０９】

表４：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の軽鎖配列

【表４】

例示的な抗体	LC配列	配列番号
ABCB5-Ab20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	45
ABCB5-Ab21	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSGT HFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	46
ABCB5-Ab24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDYFLSITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	45
ABCB5-Ab25	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSGT HFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	46
ABCB5-Ab47	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	47
ABCB5-Ab49	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	47
ABCB5-Ab59	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	47
ABCB5-Ab61	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	47
ABCB5-Ab100	AIQLTQSPSSLTGSVGDRVTITCQASHDISNFLNWYQQKPGQAPKLLIYDAYNLQTGVPSRFSGTGSGT HFTLTINSLQPEDVGTYFCQQYDYFLSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	46
ABCB5-Ab101	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDSFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	47

【０２１０】

表５：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖ＣＤＲ配列

【表５－１】

例示的な抗体	CDR1/配列番号	CDR2/配列番号	CDR3/配列番号
ABCB5-Ab1	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab2	GFTFSSY**D**MN (配列番号 50)	YISSSS**N**TIYYADSVKG (配列番号 58)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab3	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSS**G**STIYYADSVKG (配列番号 59)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab4	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab5	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab6	GFTFSSY**D**MN (配列番号 50)	YISSSS**N**TIYYADSVKG (配列番号 58)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab7	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSS**G**STIYYADSVKG (配列番号 59)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab8	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab9	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab10	GFTFSSY**D**MN (配列番号 50)	YISSSS**N**TIYYADSVKG (配列番号 58)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab11	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSS**G**STIYYADSVKG (配列番号 59)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab12	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab13	GFTFSSY**D**MN (配列番号 50)	YISSSS**N**TIYYADSVKG (配列番号 58)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab14	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSS**G**STIYYADSVKG (配列番号 59)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab15	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab16	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab17	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab18	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab19	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab20	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab21	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab22	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab23	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab24	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab25	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab26	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab27	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab28	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab29	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)

【表５－２】

	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab30	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab31	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab32	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab33	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab34	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab35	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab36	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab37	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab38	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab39	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab40	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab41	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab42	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab43	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab44	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab45	GYTFT**N**YYMH (配列番号 56)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	D**L**AVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 72)
ABCB5-Ab46	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab47	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab48	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab49	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列

【表５－３】

			番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab50	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab51	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab52	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab53	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab54	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab55	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab56	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab57	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab58	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab59	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab60	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab61	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab62	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab63	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)

【表５－４】

ABCB5-Ab64	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab65	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab66	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab67	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTRYTMH (配列番号 51)	YINPSRGYTNYNQKFKDKA (配列番号 60)	YYDDHYCLDY (配列番号 67)
ABCB5-Ab68	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab69	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GFSLSTSGMGVG (配列番号 53)	HIWWDDDKRYNPALKS (配列番号 62)	INPAWFAY (配列番号 69)
ABCB5-Ab70	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab71	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab72	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab73	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab74	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab75	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab76	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab77	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab78	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab79	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab80	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab81	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFKG (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab82	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab83	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab84	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab85	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号

【表５－５】

			71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab86	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab87	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab88	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab89	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab90	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab91	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab92	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab93	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab94	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab95	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab96	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab97	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab98	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab99	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKF**K**G (配列番号 65)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)
ABCB5-Ab100	GFTFSSYSMN (配列番号 49)	YISSSSSTIYYADSVKG (配列番号 57)	NYQYGDYGGY (配列番号 66)
ABCB5-Ab101	GYTFTSYYMH (配列番号 55)	IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 64)	DQAVTGTAYYYYYGMDV (配列番号 71)

【０２１１】

表６：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の軽鎖ＣＤＲ配列

【表６－１】

例示的な抗体	CDR1/ 配列番号	CDR2/ 配列番号	CDR3/ 配列番号
ABCB5-Ab1	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab2	HASHDISNFLN (配列番号 74)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab3	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab4	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab6	HASHDISNFLN (配列番号 74)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab7	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab8	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab9	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab10	HASHDISNFLN (配列番号 74)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab11	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab12	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab13	HASHDISNFLN (配列番号 74)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab14	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab15	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab16	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab17	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab18	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab19	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab20	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab21	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab22	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab23	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab24	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab25	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab26	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab27	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab28	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab29	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab30	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab31	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab32	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)

【表６－２】

	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab33	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab34	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab35	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab36	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab37	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab38	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab39	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab40	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab41	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab42	RAS**L**SVNSNYLA (配列番号 75)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab43	RASQSVNS**K**YLA (配列番号 76)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab44	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab45	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab46	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab47	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab48	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab49	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab50	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab51	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab52	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab53	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab54	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab55	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab56	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab57	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab58	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab59	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab60	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)

【表６－３】

	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab61	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab62	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab63	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab64	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab65	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab66	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab67	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	SASSSVSYMN (配列番号 52)	DTSKLAS (配列番号 61)	QQWSSNPFT (配列番号 103)
ABCB5-Ab68	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab69	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	KASQSVDFDGDSFMN (配列番号 54)	TTSNLES (配列番号 63)	QQSNEDPYT (配列番号 70)
ABCB5-Ab70	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab71	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab72	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab73	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab74	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab75	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab76	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab77	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab78	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab79	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab80	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab81	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab82	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab83	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab84	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab85	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab86	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab87	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab88	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab89	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab90	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab91	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)

【表６－４】

	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab92	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab93	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab94	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab95	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab96	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab97	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab98	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab99	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)
ABCB5-Ab100	QASHDISNFLN (配列番号 73)	DAYNLQT (配列番号 77)	QQYDYFLSIT (配列番号 79)
ABCB5-Ab101	RASQSVNSNYLA (配列番号 80)	GTSSRAT (配列番号 78)	QQFGSSPLT (配列番号 81)

【０２１２】

本明細書において記載されるペプチド配列は、ペプチドのＮ末端領域が左側となり、Ｃ末端領域が右側となる、通常の慣例に従って記述される。アミノ酸の異性体の形態は知られているが、別段に明示的に示されない限り、提示されるアミノ酸は、Ｌ型である。

【０２１３】

さらなる態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、抗体の特性、例えば、安定性、酸化、異性化および脱アミドを改善する修飾を含んでもよい。いくつかの態様において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、Ａｂ１００またはＡｂ１０１などの参照抗体の重鎖ＣＤＲに対して、集合的に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％または９８％）同一である重鎖ＣＤＲを含んでもよい。あるいは、または加えて、抗体は、参照抗体の軽鎖ＣＤＲに対して集合的に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％または９８％）同一である軽鎖ＣＤＲを含んでもよい。いくつかの態様において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１などの参照抗体の重鎖可変領域に対して、少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％もしくは９８％）同一である重鎖可変領域、ならびに／または参照抗体の軽鎖可変領域に対して、少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％もしくは９８％）同一である軽鎖可変領域を含んでもよい。

【０２１４】

２つのアミノ酸配列の「％同一性」は、Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990のアルゴリズムを、Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993におけるもののように改変したものを用いて決定することができる。かかるアルゴリズムは、Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン２．０）中に組み込まれる。BLASTタンパク質検索は、目的のタンパク質分子に対するアミノ酸配列相同を得るために、XBLASTプログラムにより、スコア＝５０、ワードの長さ＝３で行うことができる。２つの配列の間にギャップが存在する場合、Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997において記載されるように、Gapped BLASTを利用することができる。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトのパラメーターを用いることができる。

【０２１５】

いくつかの態様において、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかの重鎖は、重鎖定常領域（ＣＨ）またはその一部（例えば、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３またはそれらの組み合わせ）をさらに含んでもよい。重鎖定常領域は、任意の好適な起源、例えば、ヒト、マウス、ラットまたはウサギのものであってよい。１つの特定の

例において、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ（ガンマ重鎖）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４からのものである。

【０２１６】

本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかの軽鎖は、軽鎖定常領域（ＣＬ）をさらに含んでもよく、これは、当該分野において公知の任意のＣＬであってよい。いくつかの例において、ＣＬは、カッパ軽鎖である。他の例において、ＣＬは、ラムダ軽鎖である。抗体の重鎖および軽鎖定常領域は、当該分野において周知であり、例えば、ＩＭＧＴデータベース（imgt.org）において、またはvbase2.org/vbstat.php.で提供されるものであり、これらはいずれも、本明細書において参考として援用される。

【０２１７】

必要とされる場合、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体は、修飾された定常領域を含んでもよい。例えば、それは、免疫学的に不活性である、例えば、補体により媒介される溶解を引き起こさないか、または抗体依存的細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を刺激しない、修飾された定常領域を含んでもよい。ＡＤＣＣ活性は、米国特許第５，５００，３６２号において開示される方法を用いて評価することができる。他の態様において、定常領域は、Eur. J. Immunol. (1999) 29:2613-2624；ＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＧＢ９９／０１４４１；および／または英国特許出願番号９８０９９５１．８において記載されるように修飾されている。

【０２１８】

以下に提供されるのは、他の特徴、融合コンストラクトなどを含む、いくつかの例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体である。

表７：例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体の他の特徴

【表７－１】

例示的な抗体	リンカー	第２Ag特異性の領域
ABCB5-Ab18	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab19	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab20	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab21	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab22	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab23	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab24	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab25	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab26	GGGGS (配列番号83)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQ VQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYN QKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号92)
ABCB5-Ab27	GGGGS (配列番号83)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号93)
		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号94)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab28	SGGGGS (before) (配列番号85)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQ VQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYN QKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号92)
	GGGGS (after) (配列番号83)	
ABCB5-Ab29	GGGGS (配列番号83)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号93)
		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号94)

【表７－２】

	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab30	GGGGS (配列番号 83)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGG GSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDK RYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 95)
ABCB5-Ab31	GGGGS (配列番号 83)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 96)
		DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 97)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab32	SGGGGS (before) (配列番号 85)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGG GSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDK RYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 95)
	GGGGS (after) (配列番号 83)	
ABCB5-Ab33	GGGGS (配列番号 83)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 96)
		DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 97)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab34	GGGGSS (配列番号 86)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab35	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab36	GGGGSS (配列番号 86)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab37	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab38	GGGGSS (配列番号 86)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)

【表７－３】

	GSTSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab39	GSTSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 84)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab40	GGGGSS (配列番号 86)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
	GSTSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab41	GSTSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 84)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab46	GGGGSGGGGS (配列番号 82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
ABCB5-Ab47	GGGGSGGGGS (配列番号 82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
ABCB5-Ab48	GGGGSGGGGS (配列番号 82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
ABCB5-Ab49	GGGGSGGGGS (配列番号 82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
ABCB5-Ab50	GGGGS (配列番号 83)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号 92)
ABCB5-Ab51	GGGGS (配列番号 83)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号 93)
		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 94)
	GSTSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab52	GGGGS (配列番号 83)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGGGSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 95)
ABCB5-Ab53	GGGGS (配列番号 83)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 96)

【表７－４】

		DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号97)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab54	GGGGSS (配列番号86)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab55	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab56	GGGGSS (配列番号86)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab57	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号84)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab58	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab59	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号90)
ABCB5-Ab60	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab61	GGGGSGGGGS (配列番号82)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号91)
ABCB5-Ab62	GGGGS (配列番号83)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINGSTSGGGSGGGSGGGGSSQ VQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYN QKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号92)
ABCB5-Ab63	GGGGS (配列番号83)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS (配列番号93)
		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号94)
	GSTSGGGSGGG	軽鎖－重鎖間のリンカー

【表７－５】

	SGGGGSS (配列番号 84)	
ABCB5-Ab64	GGGGS (配列番号 83)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIKGSTSGGGSGGGSGGG GSSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDK RYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 95)
ABCB5-Ab65	GGGGS (配列番号 83)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 96)
		DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 97)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab66	GGGGSS (配列番号 86)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab67	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY NQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGS TSGGGSGGGSGGGGSSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN (配列番号 90)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab68	GGGGSS (配列番号 86)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab69	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKRY NPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAQINPAWFAYWGQGTLVTVSSGSTS GGGSGGGSGGGGSSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGDSFMNWYQQKPGQPP KLLIYTTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRPLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (配列番号 91)
		重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab70	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab71	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 88)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab72	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)

【表７－６】

	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab73	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 88)	軽鎖－重鎖間のリンカーs
ABCB5-Ab74	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
ABCB5-Ab75	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GLDTVSFSTKGATYITYVNFLNELRVKLKPEGNSHGIPLLRKKCDDPGKCFVLVALSNDNGQL AEIAIDVTSVYVVGYQVRNRSYFFKDAPDAAYEGLFKNTIKTRLHFGGSYPSLEGEKAYRETT DLGIEPLRIGIKKLDENAIDNYKPTEIASSLLVVIQMVSEAARFTFIENQIRNNFQQRIRPANNTI SLENKWGKLSFQIRTSGANGMFSEAVELERANGKKYYVTAVDQVKPKIALLKFVDKDPE (配列番号 98)
	GSTSGGGSGGG SGGGGSS (配列番号 84)	重鎖－軽鎖間のリンカー
	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 88)	軽鎖－重鎖間のリンカー
ABCB5-Ab76 Ab77 Ab78 Ab79 Ab80 Ab81	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GGSLAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLAARLSWNQVDQ**V**IR NALASPGSGGDLGEAIREQPEQARLALTLAAAESERFVRQGTGNDEAGAA**N**ADVVSLTCPVA AGECAGPADSGDALLERNYPTGAEFLGDGGDVSFSTRGTQNWTVERLLQAHRQLEERGYVF VGYHGTFLEAAQSIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGDPALAY**A**YAQDQEPDARGRIRNGAL LRVYVPRSSLPGFYRT**S**LTLAAPEAAGEVERLIGHPLPLRLDAITGPEEEGGRLETILGWPLAER TVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDYASQPGKP**P**REDLK (配列番号 99)
ABCB5-Ab82 Ab83 Ab84 Ab85 Ab86 Ab87	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	KIYVVATIAWILLQFSAWTTTDAVTSITLDLVNPTAGQYSSFVDKIRNNVKDPNLKYGGTDIA VIGPPSKEKFLRINFQSSRGTVSLGLKRDNLYVVAYLAMDNTNVNRAYYFRSEITSAESTALFP EATTANQKALEYTEDYQSIEKNAQITQGDQSRKELGLGIDLLSTSMEAVNKKARVVKDEARF LLIAIQMTAEAARFRYIQNLVIKNFPNKFNSENKVIQFEVNWKKISTAIYGDAKNGVFNKDYD FGFGKVRQVKDLQMGLLMYLGKPK (配列番号 100)
ABCB5-Ab88 Ab89 Ab90 Ab91 Ab92 Ab93	GSTSGGGSGGG SGGGSGGGGSS (配列番号 87)	GSPRTEYEACRVRCQVAEHGVERQRRCQQVCEKRLREREGRRE (配列番号 101)
ABCB5-Ab94 Ab95 Ab96 Ab97 Ab98 Ab99	GSTGGGSGGGS GGGSGGGGSS (配列番号 89)	MGADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYDDDWKGFYSTDNKY DAAGYSVDNENPLSGKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTEPLMEQVGTE EFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVEYINNWEQAKALSVELEINFETRGKRGQDAMYEYMA QACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHGPIKNKMSESPNKTVSEEKAKQY LEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWAVNVAQVIDSETADNLEKTTAALSILP GIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVH NSYNRPAYSPGHKT (配列番号 102)

【０２１９】

表８：二重特異性形式

【表８】

例示的な抗体	構造
ABCB5-Ab18	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab19	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab20	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab21	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab22	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab23	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab24	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab25	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab26	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab27	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab28	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab29	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab30	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab31	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab32	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab33	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab34	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab35	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab36	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab37	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab38	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab39	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab40	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab41	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab58 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab46	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab47	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab48	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab49	IgG-scFv - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab50	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab51	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab52	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab53	単鎖ダイアボディー(scDb) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab54	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab55	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 CD3 scFv に融合
ABCB5-Ab56	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合
ABCB5-Ab57	Tandem scFv's (taFv) - 二重特異性 ABCB5-Ab59 フォーマット– 抗 Cd16 scFv に融合

【０２２０】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＡＢＣＢ５抗原において、本明細書において開示される参照抗体（例えば、ＡＢＣＢ５－Ａｂ１００もしくはＡＢＣＢ５－Ａｂ１０１）と同じエピトープに結合するか、またはＡＢＣＢ５抗原への結合について、参照抗体に対して競合する。「参照抗体」とは、ＡＢＣＢ５に結合して、本発明のＡＢＣＢ５抗体に対して、機能的に、または構造的に、対照薬を提供する抗体である。いくつかの態様において、参照抗体は、市販の抗体である。他の態様において、参照抗体は、親抗体である。「親抗体」とは、本明細書において用いられる場合、すなわち、生物学的アッセイにおいて評価される場合に、親抗体の結合特異性、結合アフィニティーまたは機能性などの親抗体の望ましい特徴のうちのいくつかまたは全てを維持する子抗体を作出するために修飾される、抗体鋳型を指す。いくつかの態様において、Ａｂ１００およびＡｂ１０１は、例示的な親抗体である。

【０２２１】

「エピトープ」とは、Ｆａｂまたは全長抗体などの抗体により結合される標的化合物上の部位を指す。エピトープは、直鎖状であってもよく、これは、典型的には６～１５アミノ酸長である。あるいは、エピトープは、立体構造的であってもよい。本明細書に記載の参照抗体と同じエピトープに結合する抗体は、参照抗体と正確に同じエピトープまたは実質的に重複するエピトープ（例として、３つ未満の非重複のアミノ酸残基、２つ未満の非

重複のアミノ酸残基、または１つの非重複のアミノ酸残基のみを含む）に結合し得る。２つの抗体が互いに競合して同族の抗原に結合するかどうかは、当該技術分野において周知である競合アッセイによって決定され得る。かかる抗体は、当業者に知られているように、例として、実質的に同様の構造上の特徴（例として、相補性決定領域）を有するもの、および／または当該技術分野において知られているアッセイによって同定されたものとして同定され得る。例えば、競合アッセイは、参照抗体の１つを使用して実施して、候補抗体が参照抗体と同じエピトープに結合するかどうか、または競合してＡＢＣＢ５抗原に結合するかどうかを決定することができる。

【０２２２】

いくつかの態様において、エピトープは、細胞外ループである。例えば、本発明の抗体は、高い特異性および／またはアフィニティーにより、ヒトＡＢＣトランスポータープロテインＡＢＣＢ５トランスクリプトバリアント２またはベータアイソフォーム［ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７８５５９．５］の第１、第２または第３細胞外ループ（ＥＣループ）に結合することができる。例示的なエピトープは、例えば、以下の配列のうちのいずれかまたはその一部を含む：ＲＦＧＡＹＬＩＱＡＧＲＭＴＰＥＧ（配列番号１０４）、ＴＭＦＧＮＮＤＫＴＴＬＫＨＤＡＥ（配列番号１０５）、ＶＴＧＭＩＥＴＡＡＭＴＧＦＡＮＫＤＫＱＥＬＫＨＡＧＫＩＡＴＥＡＬＥＮＩＲＴＩＶＳＬＴＲＥＫＡＦＥＱＭＹＥＥＭＬＱＴＱＨＲＮＴＳＫＫＡＱＩ（配列番号１０６）、またはＱＤＩＫＫＡＤＥＱＭＥＳＭＴＹＳＴＥＲＫＴＮＳＬＰＬＨＳＶＫＳＩＫＳＤＦＩＤＫＡＥＥＳＴＱＳＫＥＩＳＬＰＥＶＳＬＬＫ（配列番号１０７）。あるいは、抗体は、高い特異性および／またはアフィニティーにより、細胞内ループ（ヌクレオチド結合ドメイン；ＮＢＤ１もしくは２）または細胞内ドメイン／領域（ＮＤＢ以外）に結合することができる。

【０２２３】

例示的な可溶性の部分的に組み換えのＡＢＣＢ５標準タンパク質は、以下の配列を有する：

【数１０２】

NBD1 – スペーサー– EC1 – スペーサー– ICD2 – スペーサー– EC3 – スペーサー- NBD2:

MVDENDIRALNVRHYRDHIGVVSQEPVLFGTTISNNIKYGRDDVTDEEMERAAREANAYDFIMEFPNKFNTLVGE
KGAQ***MSGGQKQR***IAIARALVRNPK**ILILDE**ATSALDSESKSAVQAALEKASKGRTTIVVAHRLSTIRSADLIVTL
KDGMLAEKGAHAELMAKRGLYYSLVMSQDIKKADEQMESMTYSTERKTNSLPLHSVKSIKSDFIDKAEESTQSKE
ISLPEVSLLKILKLNKPEWPFVGSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS [C] TMFGNNDKTTLKHDAE [C]
GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSVTGMIETAAMTGFANKDKQELKHAGKIATEALENIRTIVSLTREKAFEQMYEE
MLQTQHRNTSKKAQIGSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS [C] RFGAYLIQAGRMTPEG [C]
GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSSEYSKAKSGAAHLFALLEKKPNIDSRSQEGKKPDTCEGNLEFREVSFFYPCRPD
VFILRGLSLSIERGKTVAFV***GSSGCGKS***TSVQLLQRLYDPVQGQVLFDGVDAKELNVQWLRSQIAIVPQEPVLFN
CSIAENIAYGDNSRVVPLDEIKEAANAANIHSFIEGLPEKYNTQVGLKGAQ***LSGGQKQR***LAIARALLQKPK**ILLL**
DEATSALDNDSEKVVQHALDKARTGRTCLVVTHRLSAIQNADLIVVLHNGKIKEQGTHQELLRNRDIYFKLVNAQ
SVQ (配列番号108).

【数１０３】

NBD1:
MVDENDIRALNVRHYRDHIGVVSQEPVLFGTTISNNIKYGRDDVTDEEMERAAREA
NAYDFIMEFPNKFNTLVGEKGAQMSGGQKQRIAIARALVRNPKILILDEATSALDSES
KSAVQAALEKASKGRTTIVVAHRLSTIRSADLIVTLKDGMLAEKGAHAELMAKRGL
YYSLVMSQDIKKADEQMESMTYSTERKTNSLPLHSVKSIKSDFIDKAEESTQSKEISL
PEVSLLKILKLNKPEWPFV (配列番号 48)

スペーサー1: GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS[C] (配列番号 87)

EC1:
TMFGNNDKTTLKHDAE (配列番号 105)

スペーサー2:
[C]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 87)

ICD2:
VTGMIETAAMTGFANKDKQELKHAGKIATEALENIRTIVSLTREKAFEQMYE
EMLQTQHRNTSKKAQI (配列番号 106)

スペーサー3: GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS[C] (配列番号 87)

EC3: RFGAYLIQAGRMTPEG (配列番号 104)

スペーサー4: [C]GSTSGGGSGGGSGGGSGGGGSS (配列番号 87)

NBD2:
EYSKAKSGAAHLFALLEKKPNIDSRSQEGKKPDTCEGNLEFREVSFFYPCRPDVFILR
GLSLSIERGKTVAFVGSSGCGKSTSVQLLQRLYDPVQGQVLFDGVDAKELNVQWLR
SQIAIVPQEPVLFNCSIAENIAYGDNSRVVPLDEIKEAANAANIHSFIEGLPEKYNTQV
GLKGAQLSGGQKQRLAIARALLQKPKILLLDEATSALDNDSEKVVQHALDKARTGR
TCLVVTHRLSAIQNADLIVVLHNGKIKEQGTHQELLRNRDIYFKLVNAQSVQ (配列番
号 68)

【０２２４】

ネイティブなＡＢＣＢ５タンパク質において実際に存在するような対応する配列伸長部のネイティブな細胞外ループ（ＥＣ）構造を模倣するために、さらなるシステイン残基［Ｃ］が、特定のスペーサーの開始点／終点において導入される。

【０２２５】

いくつかの態様において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、参照抗体（例えば、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１）と同じ、ＣＤＲにおける同じ特異性決定残基またはＣＤＲ全体などの、抗原結合を担う領域／残基を含んでもよい。抗原結合を担う領域／残基は、当該分野において公知の方法により、参照抗体（上に示す）の重鎖／軽鎖配列のアミノ酸配列から同定することができる。例えば、bioinf.org.uk/abs; Almagro, J. Mol. Recognit. 17:132-143 (2004)；Chothia et al., J. Mol. Biol. 227:799-817 (1987)、ならびに当該分野において公知であるか本明細書において開示され

る他のものを参照。抗体中のＣＤＲ領域の決定は、当業者の技術の範囲内であり、例えば、本明細書において開示される方法、例えば、Kabat法（Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest、（第５版、１９９１年、National Institutes of Health、Bethesda Md.））またはChothia法（Chothia et al., 1989, Nature 342:877；Al-lazikani et al (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948））がある。本明細書において用いられる場合、ＣＤＲとは、当該分野において公知の任意の方法により定義されるＣＤＲを指し得る。同じＣＤＲを有する２つの抗体は、２つの抗体が、同じ方法により決定された場合に、そのＣＤＲの同じアミノ酸配列を有することを意味する。特定の例において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１などの参照抗体と同じV_Hおよび／またはV_Lを有する。

【０２２６】

また本開示の範囲内にあるのは、本明細書において開示されるような例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかの機能的バリアントである。機能的バリアントは、V_Hおよび／もしくはV_Lにおいて、またはＨＣ　ＣＤＲのうちの１つ以上および／もしくはＬＣ　ＣＤＲのうちの１つ以上において、参照抗体と比較して、１つ以上のアミノ酸残基バリエーションを含んでもよいが、参照抗体と実質的に類似の結合および生物学的活性（例えば、実質的に類似の結合アフィニティー、結合特異性、阻害活性、抗腫瘍活性、またはそれらの組み合わせ）を保持する。

【０２２７】

いくつかの例において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、集合的に、Ａｂ１００またはＡｂ１０１などの参照抗体のＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３と比較して、１０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、９、８、７、６、５、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。「集合的」とは、３つのＨＣ　ＣＤＲの全てにおけるアミノ酸バリエーションの合計数が、定義された範囲内にあることを意味する。あるいは、または加えて、抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含んでもよく、これは、集合的に、参照抗体のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３と比較して、１０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、９、８、７、６、５、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。

【０２２８】

いくつかの例において、本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３を含んでもよく、これらのうちの少なくとも１つは、Ａｂ１００またはＡｂ１０１などの参照抗体のカウンターパートＨＣ　ＣＤＲに対して、５個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。特定の例において、抗体は、ＨＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、Ａｂ１００またはＡｂ１０１などの参照抗体のＨＣ　ＣＤＲ３に対して、５個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。あるいは、または加えて、抗ＡＢＣＢ５抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３を含んでもよく、これらのうちの少なくとも１つは、参照抗体のカウンターパートＬＣ　ＣＤＲに対して、５個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。特定の例において、抗体は、ＬＣ　ＣＤＲ３を含み、これは、参照抗体のＬＣ　ＣＤＲ３に対して、５個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、４、３、２または１アミノ酸以下のバリエーション）を含む。

【０２２９】

本開示は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド（バリアントおよび誘導体を含む）に基づくいくつかの型の組成物を提供する。これらは、例えば、置換、挿入、欠失および共有結合によるバリアントおよび誘導体を含む。用語「誘導体」とは、用語「バリアント」と同義に用いられるが、一般に、参照分子または出発分子と比較して、何らかの方法にお

いて修飾され、および／または変更されている分子を指す。

【０２３０】

したがって、参照配列、特に、本明細書において開示されるポリペプチド配列に関して、置換、挿入および／または付加、欠失および共有結合的修飾を含むペプチドまたはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、本開示の範囲内に含まれる。例えば、配列タグまたは１つ以上のリジンなどのアミノ酸を、ペプチド配列に付加することができる（例えば、Ｎ末端またはＣ末端の終末において）。配列タグは、ペプチドの検出、精製または局在決定のために用いることができる。リジンは、ペプチドの可溶性を増大させるか、またはビオチン化を可能にするために用いることができる。あるいは、短縮型配列を提供するために、ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシおよびアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基を、任意に欠失させてもよい。配列の用途に依存して、例えば、可溶性であるか固体の支持体に連結されたより大きな配列の一部としての配列の発現として、特定のアミノ酸（例えば、Ｃ末端またはＮ末端残基）を、代替的に欠失させてもよい。

【０２３１】

「置換によるバリアント」とは、ポリペプチドに言及する場合、ネイティブの配列または出発配列における少なくとも１つのアミノ酸残基が取り除かれるか、または同じ位置におけるその場所に異なるアミノ酸が挿入されたものである。置換は、分子中の１つのみのアミノ酸が置換されている単一のものであっても、同じ分子中の２つ以上のアミノ酸が置換されている多重のものであってもよい。

【０２３２】

本明細書において用いられる場合、用語「保存的アミノ酸置換」とは、類似のサイズ、電荷または極性の異なるアミノ酸を有する配列において通常存在する、アミノ酸の置換を指す。保存的置換の例として、イソロイシン、バリンおよびロイシンなどの非極性（疎水性）残基の、別の非極性残基についての置換が挙げられる。同様に、保存的置換の例として、１つの極性の（親水性）残基の、別のものについての、例えば、アルギニンとリジンとの間、グルタミンとアスパラギンとの間、およびグリシンとセリンとの間での置換が挙げられる。加えて、リジン、アルギニンまたはヒスチジンなどの塩基性残基の、別のものへの置換、または、アスパラギン酸またはグルタミン酸などの１つの酸性残基の、別の酸性残基についての置換は、保存的置換のさらなる例である。非保存的置換の例として、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、メチオニンなどの非極性（疎水性）アミノ酸残基の、システイン、グルタミン、グルタミン酸もしくはリジンなどの極性（親水性）残基についての置換、および／または極性残基の非極性残基についての置換が挙げられる。

【０２３３】

「特徴」とは、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに言及する場合、それぞれ区別し得るアミノ酸配列に基づく、またはヌクレオチドに基づく、分子の構成成分として定義される。ポリペプチドの特徴として、表面の所見、局所の立体構造の形状、フォールディング、ループ、ハーフループ、ドメイン、ハーフドメイン、部位、末端、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０２３４】

本明細書において用いられる場合、ポリペプチドに言及する場合、用語「ドメイン」とは、１つ以上の同定可能な構造または機能的特徴もしくは特性（例えば、結合能力、タンパク質－タンパク質相互作用のための部位として役立つこと）を有する、ポリペプチドのモチーフを指す。

【０２３５】

本明細書において用いられる場合、ポリペプチドに言及する場合、用語「部位」は、それがアミノ酸に基づく態様に関係する場合、「アミノ酸残基」および「アミノ酸側鎖」と同義に用いられる。本明細書において用いられる場合、ポリヌクレオチドに言及する場合、用語「部位」は、それがヌクレオチドに基づく態様に関係する場合、「ヌクレオチド」と同義に用いられる。部位は、ペプチドまたはポリペプチドまたはポリヌクレオチド中の

位置であって、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに基づく分子中で修飾されるか、操作されるか、改変されるか、誘導体化されるか、または変更されることができるものを表す。

【０２３６】

本明細書において用いられる場合、用語「末端（termini）」または「末端（terminus）」は、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに言及する場合、それぞれ、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの端を指す。かかる端は、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの第１の部位または最後の部位のみに限定されず、末端領域において、さらなるアミノ酸またはヌクレオチドを含んでもよい。ポリペプチドに基づく分子は、Ｎ末端（遊離のアミノ基（NH_2）を有するアミノ酸により終結する）およびＣ末端（遊離のカルボキシル基（ＣＯＯＨ）を有するアミノ酸により終結する）の両方を有することにより、特徴づけられ得る。タンパク質は、いくつかの場合において、ジスルフィド結合により、または非共有結合的な力により（例えば、多量体、オリゴマー）一緒に集められた、複数のポリペプチド鎖で構成される。これらのタンパク質は、複数のＮおよびＣ末端を有する。あるいは、ポリペプチドの末端は、場合によっては、それらが、有機抱合体などの非ポリペプチドベースの部分により開始または終了するように、修飾されていてもよい。

【０２３７】

当業者により認識されるように、タンパク質フラグメント、機能的タンパク質ドメイン、および相同タンパク質もまた、目的のポリペプチドの範囲内であるものとみなされる。例えば、本明細書において提供されるのは、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００または１００アミノ酸長より長い、参照タンパク質の任意のタンパク質フラグメントである（少なくとも１つのアミノ酸残基が参照ポリペプチド配列よりも短いが、その他は同一であるポリペプチド配列を意味する）。別の例において、２０、３０、４０、５０または１００アミノ酸の伸長部を含む任意のタンパク質であって、本明細書において記載される配列のうちのいずれかに対して、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％または１００％同一であるものを、本開示に従って利用することができる。いくつかの態様において、ポリペプチドは、本明細書において提供されるかまたは言及される配列のうちのいずれかにおいて示されるものに対して、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれより多くの変異を含む。別の例において、本明細書において記載される配列のうちのいずれかに対して、８０％、９０％、９５％よりも高く、または１００％同一である、２０、３０、４０、５０または１００アミノ酸の伸長部を含む任意のタンパク質であって、本明細書において記載される配列のうちのいずれかに対して、８０％、７５％、７０％、６５％または６０％未満の同一性を有する、５、１０、１５、２０、２５または３０アミノ酸の伸長部を有するタンパク質を、本開示に従って利用することができる。

【０２３８】

本開示のポリペプチドまたはポリヌクレオチド分子は、参照分子（例えば、参照ポリペプチドまたは参照ポリヌクレオチド）と、例えば、Ａｂ１００もしくはＡｂ１０１（例えば、操作もしくは設計された分子または野生型の分子）と、特定の程度の配列類似性または同一性を共有していてもよい。

【０２３９】

用語「同一性」とは、ポリマー性分子、例えば、ポリヌクレオチド分子（例えば、ＤＮＡ分子および／もしくはＲＮＡ分子）の間、ならびに／またはポリペプチド分子の間の全体的な関連性を指す。２つのポリ核酸配列のパーセント同一性の計算は、例えば、２つの配列を、最適な比較の目的のためにアラインメントすることにより、行うことができる（例えば、最適なアラインメントのために第１および第２の核酸配列の一方または両方においてギャップを導入することができ、非同一な配列を、比較目的のために無視することができる）。ある態様において、比較目的のためにアラインメントされた配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％また

は１００％である。対応するヌクレオチド位置におけるヌクレオチドを、次いで比較する。第１の配列中の位置が、第２の配列中の対応する位置と同じヌクレオチドにより占められている場合、分子は、その位置において同一である。２つの配列の間のパーセント同一性は、２つの配列の最適なアラインメントのために導入されることが必要とされるギャップの数、および各々のギャップの長さを考慮して、配列により共有される同一の位置の数の関数である。配列の比較および２つの配列の間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成することができる。例えば、２つの核酸配列の間のパーセント同一性は、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988；Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994；およびSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991において記載されるものなどの方法を用いて決定することができ、これらの各々は、本明細書において参考として援用される。例えば、２つの核酸配列の間のパーセント同一性は、ALIGNプログラム（バージョン２．０）中に組み込まれているMeyersおよびMiller（CABIOS, 1989, 4:11-17）のアルゴリズムを用いて、PAM120の重み残基表、ギャップ長ペナルティ＝１２、およびギャップペナルティ＝４を用いて、決定することができる。２つの核酸配列の間のパーセント同一性は、代替的に、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムを用いて、NWSgapdna.CMPマトリックスを用いて決定することができる。配列の間のパーセント同一性を決定するために一般的に使用される方法として、これらに限定されないが、Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988)において開示されるものが挙げられ、これは、本明細書において参考として援用される。同一性を決定するための技術は、公共で利用可能なコンピュータープログラムにおいて集成される。２つの配列の間の相同性を決定するための例示的なコンピューターソフトウェアとして、これらに限定されないが、GCGプログラムパッケージ（Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984)）、BLASTP、BLASTNおよびFASTA（Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215, 403 (1990)）が挙げられる。

【０２４０】

本明細書において用いられる場合、用語「相同性」とは、ポリマー性分子の間、例えば、核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子および／もしくはＲＮＡ分子）の間、ならびに／またはポリペプチド分子の間の全体的な関連性を指す。一致する残基のアラインメントにより決定された類似性または同一性の閾値レベルを共有するポリマー性分子（例えば、核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子および／もしくはＲＮＡ分子）ならびに／またはポリペプチド分子）は、相同と称される。相同性は、分子間の関係性を説明する定性的な用語であり、定量的類似性または同一性に基づき得る。類似性または同一性は、２つの比較される配列の間の配列の一致の程度を定義する、定量的用語である。いくつかの態様において、ポリマー性分子は、それらの配列が、少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％同一または類似する場合に、互いに対して「相同」であるとみなされる。用語「相同」は、必然的に、少なくとも２つの配列（ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列）の間の比較を指す。２つのポリヌクレオチド配列は、それらがコードするポリペプチドが、少なくとも２０アミノ酸の少なくとも１つの伸長部について、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％またはさらには９９％である場合に、相同であるとみなされる。いくつかの態様において、相同なポリヌクレオチド配列は、少なくとも４～５個のユニークに特定されるアミノ酸の伸長部をコードする能力により、特徴づけられる。６０ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列について、相同性は、少なくとも４～５個のユニークに特定されるアミノ酸の伸長部をコードする能力により決定される。２つ

のタンパク質配列は、タンパク質が、少なくとも２０アミノ酸の少なくとも１つの伸長部について、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％または９０％同一である場合に、相同であるとみなされる。

【０２４１】

相同性は、比較された配列が、進化において共通の起源から分岐したことを暗示する。用語「ホモログ」とは、共通の先祖配列からの系統により第２のアミノ酸配列または核酸配列に関連する、第１のアミノ酸配列または核酸配列（例えば、遺伝子（ＤＮＡもしくはＲＮＡ）またはタンパク質配列）を指す。用語「ホモログ」とは、種分化のイベントにより分離した遺伝子および／またはタンパク質の間の関係性について、あるいは遺伝子の重複のイベントにより分離した遺伝子および／またはタンパク質の間の関係性について、適用され得る。「オルトログ」とは、異なる種における遺伝子（またはタンパク質）であって、共通の先祖遺伝子（またはタンパク質）から種分化により進化したものである。典型的には、オルトログは、進化の過程において、同じ機能を保持する。「パラログ」とは、ゲノム内の重複により関連する遺伝子（またはタンパク質）である。オルトログは、進化の過程において同じ機能を保持するが、一方で、パラログは、これらがオリジナルのものに関連する場合であっても、新たな機能を進化させる。

【０２４２】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体において用いられる重鎖定常領域は、ＡＤＣＣ活性を調節する（例えば、増強するかまたは低下させる）ために、変異（例えば、アミノ酸残基置換）を含んでもよい。いくつかの例において、重鎖定常領域は、ＡＤＣＣ活性および／またはＣＤＣ活性を低下させるために、位置Ｅ２３３、Ｌ２３４、Ｌ２３５、Ｇ２３６、Ａ３２７、Ａ３３０、Ｋ３２２、Ｅ３１８、Ｋ３２０およびＰ３３１（番号付けはＥＵインデックスに従った）のうちの１つ以上において、アミノ酸残基変異を含んでもよい。変異は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、ｄｅｌｔａＧ２３６、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓ、Ｋ３２２Ａ、Ｅ３１８Ａ、Ｋ３２０Ａ、Ｋ３２２Ａ、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。他の例において、重鎖定常領域は、ＡＤＣＣ活性および／またはＣＤＣ活性を増強するために、位置Ｓ２９８、Ｓ２３９、Ｋ３３４、Ｍ２５２、Ｓ２５４、Ａ３３０、Ｉ３３２、Ｋ３２６、Ｅ３３５およびＴ２５６（番号付けはＥＵインデックスに従った）のうちの１つ以上において、アミノ酸残基変異を含んでもよい。アミノ酸残基変異は、Ｓ２９８Ａ、Ｋ３３４Ａ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｓ２３９Ｄ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｋ３２６Ｗ、Ｅ３３５ＳおよびＴ２５６Ｅ、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの場合において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１からのものであってよく、位置Ｋ２１４（ＥＵインデックスの番号付け）における変異、例えば、Ｋ２１４Ｒ置換を含む。

【０２４３】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体において用いられる重鎖定常領域は、抗体の所望される特徴を増強する、例えば、新生児期Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に対する結合活性を増大させて、それにより血清の抗体の半減期の延長するために、変異（例えば、アミノ酸残基置換）を含んでもよい。ＦｃＲｎへの結合は、抗体の恒常性を維持する、および血清抗体の半減期を調節するために決定的であることが知られていた。ＦｃＲｎ結合を増強し、抗体の半減期を増強するために、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５個またはそれより多く）の変異（例えば、アミノ酸残基置換）を、定常領域中に、好適な位置において（例えば、ＣＨ２領域において）導入してもよい。アミノ酸残基変異は、例えば、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆ、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【０２４４】

本開示はまた、本明細書に開示の例示的な抗ＡＢＣＢ５抗体のいずれかの生殖細胞系列バリアントを提供する。生殖細胞系列バリアントは、対応する生殖細胞系列配列に対してその親抗体に関連して、フレームワーク領域に１以上の変異を含有する。生殖細胞系列バ

リアントを作製するために、親抗体の重鎖または軽鎖可変領域配列またはその一部（例として、フレームワーク配列）は、抗体生殖細胞系列配列データベース（例として、bioinfo.org.uk/abs/, vbase2.org, or imgt.org）に対するクエリとして使用され、親抗体によって使用される対応する生殖細胞系列配列および生殖細胞系列配列と親抗体との間の１以上のフレームワーク領域のアミノ酸残基のバリエーションを特定することができる。次いで、１以上のアミノ酸置換は、生殖細胞系列配列に基づいて親抗体に導入され、生殖細胞系列バリアントを生産することができる。本明細書において記載されるとおり、抗ＡＢＣＢ５抗体は、任意の抗体の形態におけるものであってよく、これは、これらに限定されないが、完全な（すなわち、全長）抗体、その抗原結合フラグメント（Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）2、Ｆｖなど）、単鎖抗体、二重特異性抗体、またはナノボディーを含む。

【０２４５】

別の側面において、本発明は、医薬活性部分などの部分にカップリングされた本発明の抗体を含む、抱合体に関する。医薬活性部分は、例えば、抗体を安定化させる化合物、標識または治療剤であってよい。

【０２４６】

本明細書において用いられる場合、用語「カップリングされる」とは、２つ以上の物体が一緒に連結されることまたはその接続を指す。化学的または生物学的化合物について言及する場合、カップリングされるとは、２つ以上の化学的または生物学的化合物の間の共有結合による接続を指し得る。非限定的な例として、本発明の抗体は、ペプチドなどの化合物とカップリングされて、抗体にカップリングされた化合物／ペプチドを形成することができる。抗体にカップリングされたペプチドは、抗体をペプチドに抱合するために設計された特定の化学反応を通して形成され得る。

【０２４７】

ある態様において、医薬活性部分は、抗体に直接的に連結されていてもよく、または、他の態様においては、それは、リンカーを通して抗体に共有結合によりカップリングされていてもよい。リンカーは、抗体の医薬活性部分への抱合を可能にするために、化学的に修飾されていてもよい。リンカーとして、例えば、これらに限定されないが、ペプチドリンカー（上記のリンカーなど）、炭化水素リンカー、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）リンカー、多糖リンカー、ポリエステルリンカー、ＰＥＧおよび包埋されたヘテロ環、および炭化水素鎖からなるハイブリッドリンカーを挙げることができる。ＰＥＧリンカーは、例えば、２～２４個のＰＥＧ単位を含んでもよい。スルファミドリンカーは、リンカー－抱合体の可溶性を改善し、これが、次いで、抱合体の効率を著しく改善し、プロセスを縮小し製品の集合を軽減することが見出されてきた。当該分野において公知の他のリンカーとして、ＰＥＧにより代表される親水性領域およびターゲティング剤にカップリングされたキラル中心を欠く伸長部を含むリンカー（ＷＯ２００８／０７０２９１）；ならびに新規の親水性スペーサー基（ＷＯ０１／８８５３５）を有するリンカー系が挙げられる。リンカーは、ＡＤＣの有効性および安全性の両方に影響を及ぼし得るので、リンカーの設計は重要である。リンカーは、全身の循環の間の十分な安定性を提供すべきであるが、活性形態における薬物の迅速かつ効率的な細胞内放出を可能にすべきである。

【０２４８】

ＡＤＣはまた、スペーサー単位を含み得る。スペーサーは、任意のリンカーおよびストレッチャーと共に、抗体を薬物に連結する。スペーサー単位は、典型的には、自己犠牲型（self-immolative）および非自己犠牲型（non self-immolative）の２つの一般的な型のものである。非自己犠牲型スペーサー単位は、スペーサー単位のうちの一部または全てが、抗体－薬物抱合体の酵素による切断の後で薬物に結合し続けるものである。非自己犠牲型スペーサー単位の例として、これらに限定されないが、（グリシン－グリシン）スペーサー単位およびグリシンスペーサー単位が挙げられる。薬物を放出するために、標的細胞内で、グリシン－薬物単位の結合を切断するために、独立した加水分解反応が起こ

り得る。いくつかの態様において、非自己犠牲型スペーサーは、Ｇｌｙである。あるいは、ＡＤＣは、別個の加水分解ステップを必要とすることなく薬物を放出することができる自己犠牲型スペーサーを含む。これらの態様において、スペーサーは、置換および非置換の４－アミノ酪酸アミド、適切に置換されたビシクロ［２．２．１］およびビシクロ［２．２．２］環系ならびに２－アミノフェニルプロピオン酸アミドであってよい。

【０２４９】

本明細書において用いられる場合、用語「抱合体」とは、医薬活性部分に共有結合によりカップリングされた抗体（その抗体フラグメントを含む）を指す。用語「抱合体化された」とは、医薬活性部分に、直接的に、またはリンカーを介して間接的に、共有結合により連結されるかまたは共有結合により接続された、本発明の抗体またはそのフラグメントを指す。医薬活性部分は、ペプチドまたは非ペプチド有機部分（すなわち、「小分子」）であってよい。

【０２５０】

したがって、ＡＤＣは、その最も基本的な構造として、Ａｂ－薬物を有する。任意に、構造は、Ａｂ－リンカー－薬物；Ａｂ－リンカー－スペーサー－薬物；またはＡｂ－リンカー－スペーサー－ストレッチャー－薬物である。これらのコンストラクトを生成するための多数の方法が、当該分野において記載されており、本発明のコンストラクトは、任意の１つの特定の方法に限定されない。例示的なバイオ抱合体化（bioconjugation）の方法およびその構成成分は、例えば、ＵＳ２０１９０２６２４６６；ＷＯ２００２０８８１７２、ＵＳ６８８４８６９、ＵＳ７０９８３０８、ＵＳ７２５６２５７、ＷＯ２００４０１０９５７、ＷＯ２００５００１０３８、ＵＳ７６５９２４１、ＵＳ８９０６３７６、ＵＳ７６５９２４１、ＷＯ２００５０８１７１１において記載され、これらの各々は、参考として援用される。

【０２５１】

いくつかの態様において、医薬活性部分は、治療剤である。治療剤にカップリングされた抗体は、本明細書において、抗体薬物抱合体（ＡＤＣ）として言及される。ＡＤＣは、本明細書において用いられる場合、任意にリンカーおよび／またはスペーサーを通して治療用ペイロード（細胞傷害剤）と組み合わされた、抗ＡＢＣＢ５抗体（全長、または抗体のバリアント、フラグメントもしくは他の形態のうちのいずれか）を指す。例えば、Ａｂ１０１、およびそのアフィニティー成熟されたバリアントのうちのいくつかが、化学的に、Ｎ２９７残基における酵素によりトリミング（trim）された糖構造を通して、ＭＭＡＥペイロードを含む薬物に対して首尾よく組み合わされている。本発明の範囲は、しかし、抗ＡＢＣＢ５抗体または抗体フラグメントの特定の性質／起源、結合価（一価の結合について１つのｓｃＦｖ、またはダイアボディー、［Ｆａｂ］２フラグメントなどのような多価の抗ＡＢＣＢ５種）、リンカーの性質、長さおよび組成に、ならびに活性剤の性質に、限定されない。

【０２５２】

本発明のＡＤＣにおける使用のための例示的な治療剤は、抗腫瘍化合物である。抗腫瘍化合物は、抗腫瘍効果を有し、直接的に抗体に、またはリンカーを通して間接的に抗体に接続することができる置換基または部分構造を有する。腫瘍細胞においてリンカーの一部または全体の切断の後で、抗腫瘍化合物は、抗腫瘍化合物が抗腫瘍効果を発揮するように、放出される。有用な抗腫瘍化合物の例として、ドキソルビシン、カリケアマイシン、ドラスタチン１０、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）およびモノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）などのアウリスタチン、ＤＭ１およびＤＭ４などのマイタンシノイド、ピロロベンゾジアゼピンダイマーＳＧ２０００（ＳＪＧ－１３６）、カンプトテシン誘導体ＳＮ－３８、ＣＣ１０６５などのデュオカルマイシン、アマニチン、ダウノルビシン、マイトマイシンＣ、ブレオマイシン、シクロシチジン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メトトレキサート、白金ベースの抗腫瘍剤（シスプラチンおよびその誘導体）、タキソールおよびその誘導体、ならびにエキサテカン（カンプトテシン誘導体（（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ９－ヒドロキシ－４－メ

チル－１Ｈ，１２Ｈベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）－ジオン）が挙げられる。

【０２５３】

アウリスタチンペプチド、アウリスタチンＥ（ＡＥ）およびモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、ドラスタチンの合成アナログは、多様な抗体に対して薬物部分として抱合体化されており、本発明のＡＤＣにおいて有用である。

【０２５４】

本発明のＡＤＣはまた、システイン操作された抗体であってもよく、これは、ＦＡＢ抗体フラグメント（thioFab）および全長、ＩｇＧ（thioMab）抗体（ＵＳ２００７／００９２９４０）である。ThioFabおよびThioMab抗体は、リンカーを通して、新たに導入されたシステインチオールにおいて、チオール反応性リンカー試薬および薬物－リンカー試薬と抱合体化され、ＡＤＣを調製する。

【０２５５】

ドラスタチンおよびアウリスタチンは、微小管の動態、ＧＴＰ加水分解、ならびに核および細胞の分裂に干渉することが示されており、抗がん活性を有する。多様な形態のドラスタチンまたはアウリスタチン薬物部分を、ペプチド性薬物部分のＮ（アミノ）末端またはＣ（カルボキシル）末端を通して、共有結合により抗体に付着させることができる。例示的なアウリスタチンの態様として、ＷＯ２００５／０８１７１１において開示されるＮ末端連結モノメチルアウリスタチン薬物部分ＤＥおよびＤＦ、例えばＭＭＡＥ、およびＭＭＡＦが挙げられる。ＭＭＡＥまたはＭＭＡＦ薬物部分のＮ末端は、リンカーを介して、抗体の操作されたシステインに、共有結合により付着させることができる。

【０２５６】

他の例示的なアウリスタチン薬物部分として、ペンタペプチドアウリスタチン薬物部分のＣ末端においてフェニルアラニンカルボキシ修飾を有するモノメチルバリン化合物（ＷＯ２００７／００８８４８）、およびペンタペプチドアウリスタチン薬物部分のＣ末端においてフェニルアラニン側鎖修飾を有するモノメチルバリン化合物（ＷＯ２００７／００８６０３）が挙げられる。

【０２５７】

本発明の抗体と組み合わせて有用である他の治療剤として、Pseudomonas aeruginosa外毒素Ａ（別名モナトクス（monatox））、ジフテリア毒素、サポリン、ルフィンＰ１など、またはそれらの組み換え形態が挙げられる。

【０２５８】

いくつかの態様において、ＡＤＣは、最小治療指数を有する。用語「治療指数」（ＴＩ）とは、本明細書において用いられる場合、集団の５０％に対して毒性である薬物の用量（すなわち、標的とされる適応症と適合可能でない発生率または重篤度において有害効果を引き起こす）（TD_{50}）を、集団の５０％において所望される薬理学的効果をもたらす用量（有効用量またはED_{50}）で除算した比を指す。したがって、$TI = TD_{50} / ED_{50}$。治療指数は、臨床治験により、または例えば血漿暴露試験により決定することができる。また、Muller, et al. Nature Reviews Drug Discovery 2012, 11, 751-761を参照。初期の開発段階において、薬物候補の臨床ＴＩｉは、しばしば、まだ知られていない。しかし、ＴＩは、首尾よい薬物の開発の可能性の重要な指標であるので、薬物候補の予備ＴＩをなるべく早く理解することが、極めて重要である。動物モデルにおいて、ＴＩは、典型的には、有効性（マウス異種移植片における最小有効用量）と安全性（マウスまたはラットにおける最大耐容用量）との間の定量的比として定義される。

【０２５９】

用語「治療有効性」とは、物質が特定の治療効果、例えば腫瘍容積の減少を達成する能力を指す。治療効果は、それにおいて物質が所望される効果を達成することができる程度を、典型的には同じ状況下における別の物質との比較において、決定することにより測定される。治療有効性についての好適な尺度は、ED_{50}値であり、これは、例えば、臨床治験の間に、または血漿暴露試験により決定されることができる。前臨床治療有効性決定

の場合、ＡＤＣの治療効果は、マウスにおける患者由来の腫瘍異種移植片により検証することができ、この場合、有効性は、ＡＤＣが有益な効果を提供する能力を指す。あるいは、げっ歯類での安全性研究における前記ＡＤＣの耐容性もまた、治療効果の尺度となり得る。

【０２６０】

抗体－薬物抱合体において、抗体分子あたりの抱合された薬物分子の数は、その有効性および安全性に対して影響を有する重要な因子となり得る。抗体－薬物抱合体の生成は、一定の数の抱合された薬物分子を達成するために、反応のために用いられた出発材料および試薬の量などの反応条件を特定することにより行われる。低分子量化合物の化学反応とは異なり、通常、異なる数の抱合された薬物分子を含む混合物が得られる。抗体分子あたりの抱合された薬物分子の数は、平均値、すなわち、抱合された薬物分子の平均数として、定義され、示される。別段に特定されない限り、すなわち、異なる数の抱合された薬物分子を有するＡＤＣ混合物中に含まれる特定の数の抱合された薬物分子を有するＡＤＣを表す場合を除いて、本発明による抱合された薬物分子の数は、典型的には、平均値を意味する。抗体分子に抱合体化される治療分子の数は、制御され、抗体１つあたりの抱合された薬物分子の平均数として、約１～１０治療分子が抱合体化され得る。

【０２６１】

いくつかの態様において、医薬活性部分は、抗体にカップリングされた部分が、抗体のみと比較して延長／増大された半減期を有するように、抗体を安定化させる化合物であってよい。例えば共有結合による連結を介して、抗体の半減期を延長させるための部分は、アルブミン、アルブミンバリアント、アルブミン結合タンパク質、および／またはドメイン、トランスフェリン、およびそれらのフラグメントおよびアナログであってよい。所望される特性のために、本発明の抱合体中に組み込むことができるさらなる半減期を延長する部分として、例えば、ＰＥＧ５０００またはＰＥＧ２０，０００などのポリエチレングリコール（ＰＥＧ）分子、様々な鎖長の脂肪酸および脂肪酸エステル、例えば、ラウレート、ミリステート、ステアレート、アラキデート、ベヘネート、オレエート、アラキドネート、オクタン二酸、テトラデカン二酸、オクタデカン二酸、ドコサン二酸（docosanedioic acid）など、ポリリジン、オクタン、炭水化物（デキストラン、セルロース、オリゴ糖または多糖）が挙げられる。これらの部分は、タンパク質スカフォールドコード配列との直接融合物であってもよく、標準的なクローニングおよび発現の技術により生成することができる。あるいは、周知の化学カップリング方法を用いて、当該部分を、組み換えによりおよび化学的に生成された本発明の抱合体に付着させてもよい。

【０２６２】

本発明の抗体を、本発明の薬学的に活性な部分と抱合体化させる方法は、当該分野において公知である。簡単に述べると、本発明の抗体は、還元剤（例えば、ＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）で還元され、精製され（例えば、プロテインＡの吸着またはゲルろ過により）、医薬活性部分と抱合体化させることができる（例えば、抱合体化を可能にする条件下において、還元された抗体に凍結乾燥されたペプチドを提供することにより）。抱合体化反応の後で、抱合体は、イオン交換クロマトグラフィーまたは疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）に加えて、プロテインＡの吸着の最終精製ステップにより、精製することができる。ある態様において、本発明の抗体は、ＨＩＣ法を利用して、還元される前に精製することができる。

【０２６３】

ペグイル（pegyl）部分は、例えば、分子のＣ末端にシステイン残基を組み込むこと、および周知の方法を用いてペグイル基をシステインに付着させることにより、本発明のペプチド分子に付加することができる。

【０２６４】

さらなる部分を組み込む本発明のペプチド分子は、いくつかの周知のアッセイにより、機能性について比較することができる。例えば、目的の治療用ペプチドの、単独で、または本発明による抱合体における生物学的または薬物動態学的活性を、公知のin vitroま

たはin vivoアッセイを用いてアッセイし、比較することができる。

【０２６５】

いくつかの態様において、本開示の抗体は、担体またはターゲティング基に、共有結合により連結されるか、ペプチド抱合体として、一緒になって融合タンパク質（例えば、ターゲティング基および治療用タンパク質またはペプチドを保有する）を生成する２つのコード領域を含む。ペプチド抱合体は、タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、またはグロブリン）；炭水化物（例えば、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリンまたはヒアルロン酸）；または脂質などの天然に存在する物質を含む。いくつかの態様において、抱合体は、これらに限定されないが、ポリアミン、ポリリジン、ポリアルキレンイミン、およびポリエチレンイミン（これは、ポリ（エチレングリコール）にグラフト化してもよい）などのカチオン性ポリマーを含んでもよい。

【０２６６】

いくつかの態様において、抱合体は、生体分子－ポリマー抱合体であってよく、これは、より大きな治療有効性を提供するために、長時間作用性の連続放出系を含む。相乗的生体分子－ポリマー抱合体は、米国公開番号ＵＳ２０１３／０１９５７９９において記載されるものであってよい。いくつかの態様において、抱合体は、国際特許出願番号ＷＯ２０１２／０４０５２４において記載されるようなアプタマー抱合体であってもよい。いくつかの態様において、抱合体は、米国特許第８，５０７，６５３号において記載されるようなアミン含有ポリマー抱合体であってもよい。参考文献の各々は、その全体において本明細書において参考として援用される。いくつかの態様において、ポリヌクレオチドは、SMARTT POLYMER TECHNOLOGY（登録商標）（PHASERX（登録商標）、Inc. Seattle, WA）に抱合体化されていてもよい。

【０２６７】

本開示はまた、ＡＢＣＢ５をターゲティングするキメラ抗原受容体、およびＡＢＣＢ５を発現する細胞に注目する。キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）は、本明細書において開示される場合、人工細胞表面受容体であって、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などのエフェクター細胞に組み上げられた場合に、ＡＢＣＢ５$^{+}$発現細胞の結合特異性をリダイレクトし、それにより、例えばエフェクター免疫細胞のエフェクター活性を介して、標的細胞を取り除くものである。ＣＡＲコンストラクトは、しばしば、少なくとも細胞内シグナル伝達ドメインに融合した、細胞外抗原結合ドメインを含む。Cartellieri et al., J Biomed Biotechnol 2010:956304, 2010。細胞外抗原結合ドメインは、単鎖抗体フラグメント（ｓｃＦｖ）であってもよく、ＡＢＣＢ５抗原に対して特異的であり、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫細胞の活性化をもたらす細胞のシグナル伝達を媒介することができる。したがって、ＡＢＣＢ５に対して特異的なＣＡＲコンストラクトを発現する免疫細胞は、ＡＢＣＢ５を発現する標的細胞に結合して、免疫細胞の活性化および標的細胞の除去をもたらすことができる。かかる免疫細胞は、ＣＡＲ－ＴまたはＣＡＲ－ＮＫ細胞として言及され得る。

【０２６８】

ＣＡＲ－Ｔ細胞、本明細書において用いられる場合、それらの特異性を選択された抗原であるＡＢＣＢ５に対してリダイレクトするためにキメラ受容体が導入された、Ｔ細胞を指す。かかる受容体は、細胞質シグナル伝達ドメインと組み合わせて、ＭＨＣの制限に非依存的に抗原を認識するエクトドメインを含む。多くの異なるペプチドを、キメラ抗原受容体のエクトドメインとしてＴ細胞中に導入することができる。例として、本明細書において記載される抗体コンストラクトのうちのいずれかを含む、ナノボディー、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、または抗体フラグメントが挙げられる。

【０２６９】

ナチュラルキラー細胞（ＮＫ細胞）は、自然免疫機能において役割を果たす末梢血リンパ球である。ＮＫ細胞は、健康な細胞と、ウイルスに感染した細胞または癌性細胞との間を区別することを担う多様な活性化受容体および阻害性受容体を発現する。Ｔ細胞とは異

なり、ＮＫ細胞は、抗原非依存的な様式において、標的細胞に対するそれらの細胞傷害性効果を発揮する。結果として、ＮＫ細胞は、抗原プライミングを必要とせず、特異的な抗原の不在下において、強力な細胞傷害性を示すことができる。ＣＡＲは、特定の抗原特異性を、ＮＫ細胞などの免疫エフェクター細胞に導入することができる。したがって、本発明の組成物は、ＮＫ細胞を含む医薬組成物を含み、これは、初代細胞および少なくとも１つの抗原結合ドメイン（ＡＢＣＢ５）により操作された細胞株の両方であり、ＣＡＲ－ＮＫ細胞として言及される。

【０２７０】

本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかを、また本明細書において記載されるＣＡＲコンストラクトを生成するために用いることができる。例えば、抗ＡＢＣＢ５抗体のV_HおよびV_Lドメインを、細胞内シグナル伝達ドメインに融合させて、従来の組み換え技術を用いてＣＡＲコンストラクトを生成することができる。いくつかの例において、抗ＡＢＣＢ５のV_HおよびV_Lドメインは、ペプチドリンカーを介して接続されて、ｓｃＦｖフラグメントを形成してもよい。

【０２７１】

本明細書において開示されるＣＡＲコンストラクトは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインを含んでもよい。いくつかの例において、ＣＡＲは、免疫受容抑制性チロシンモチーフ（immunoreceptor tyrosine-based activation motif：ＩＴＡＭ）を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。かかる細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζ、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２８シグナル伝達ドメイン、ＣＤ３ゼータシグナルドメイン、およびこれらの任意の組み合わせからのものであってよい。

【０２７２】

本明細書において開示されるＣＡＲコンストラクトは、膜貫通－ヒンジドメインを含んでもよく、これは、好適な細胞表面受容体、例えば、ＣＤ２８またはＣＤ８から得ることができる。あるいは、人工ポリペプチドから構成される膜貫通ドメインを用いてもよい。

【０２７３】

細胞内シグナルドメインは、ＴまたはＮＫ細胞のエフェクター機能の発揮のために必要なシグナルを伝達する。より具体的には、細胞外ドメインが標的ＡＢＣＢ５に結合する場合、細胞内シグナルドメインは、細胞の活性化のために必要なシグナルを伝達する。細胞内シグナルドメインは、例えばＴＣＲ複合体を通してシグナルを伝達するドメイン、および共刺激シグナルを伝達するためのドメインを含む。共刺激分子の例として、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ１３４、ＯＸ－４０、ＣＤ４０およびＩＣＯＳが挙げられる。

【０２７４】

また、ＣＡＲの分泌を促進するために、リーダー配列またはシグナルペプチドを用いてもよい。例えば、ＧＭ－ＣＳＦ受容体のリーダー配列を用いてもよい。加えて、構造は、好ましくは、スペーサードメインを通して一緒に連結された細胞外ドメインおよび膜貫通ドメインから構成される。より具体的には、好ましい態様によるＣＡＲは、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとの間にスペーサードメインを含む。スペーサードメインは、ＣＡＲと標的ＡＢＣＢ５との間の連結を促進するために用いられる。

【０２７５】

操作されたＴまたはＮＫ細胞は、二重特異性であってもよい、すなわち、二重特異性ＣＡＲまたは複数の異なるＣＡＲを発現してもよく、ここで、それらのアフィニティーは、２つの区別し得るエピトープまたは抗原についてのものである。二重特異性ＣＡＲ－ＴまたはＮＫは、癌細胞上のまたは癌ＥＣＭにおける潜在的な結合部位の数を増大させるために、あるいは、癌細胞を、ＴまたはＮＫ－ＣＡＲに対して特異的なリガンドを発現する他の免疫エフェクター細胞に局在化させるために、用いることができる。がん治療における使用のために、二重特異性ＣＡＲは、標的腫瘍細胞または腫瘍ＡＢＣＢ５に対して、およびエフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞またはマクロファージに対して、結合することができる。本開示の操作されたＴまたはＮＫ細胞は、二重特異性ＣＡＲまたは同じ

ＴまたはＮＫ細胞により発現される複数のＣＡＲを含んでもよい。このことは、ＴまたはＮＫ細胞が、ＡＢＣＢ５または抗原の２つの異なるエピトープを同時に標的とすることを可能にする。

【０２７６】

また提供されるのは、本明細書において開示されるような抗ＡＢＣＢ５　ＣＡＲのいずれかをコードする単離された核酸分子およびベクター、ならびに当該核酸分子またはベクターを含む、宿主免疫細胞（例えば、Ｔ細胞およびナチュラルキラー細胞）などの宿主細胞である。ＡＢＣＢ５特異的な抗体結合フラグメントを含む抗ＡＢＣＢ５　ＣＡＲを発現する免疫細胞は、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞により媒介される疾患の処置のために用いることができる。

【０２７７】

本明細書において記載されるようなＡＢＣＢ５に結合することができる抗体は、当該分野において公知の任意の方法により作製することができる。所望される場合、目的の抗体（モノクローナルまたはポリクローナル）（例えば、ハイブリドーマにより産生される）を、配列決定してもよく、ポリヌクレオチド配列を、次いで、発現または伝播のためのベクター中にクローニングしてもよい。目的の抗体をコードする配列は、宿主細胞中でベクター中で維持されてもよく、宿主細胞を、次いで、増殖させて、将来の使用のために凍結することができる。代替において、ポリヌクレオチド配列は、抗体を「ヒト化する」ため、またはアフィニティー（アフィニティー成熟）、もしくは抗体の他の特徴を改善するための遺伝子操作のために用いてもよい。例えば、抗体がヒトにおける臨床治験および処置において用いられる場合、免疫応答を回避するために、定常領域を、ヒト定常領域により類似するように操作してもよい。標的抗原に対するより大きなアフィニティーおよびＡＢＣＢ５の活性を阻害することにおけるより大きな有効性を得るために、抗体配列を遺伝子操作することが望ましい場合もある。１つ以上のポリヌクレオチドの変更が行われてもよく、これは、なお標的抗原に対するその結合特異性を維持することは、当業者には明らかであろう。

【０２７８】

抗体は、合成のものとして、単離されたものとして、言及される。句「単離された抗体または抗体フラグメント」とは、異なる抗原性の特異性を有する他の抗体を実質的に含まない、抗体または抗体フラグメントを指す（例えば、標的抗原に対して特異的に結合する単離された抗体は、標的抗原に対して特異的に結合しない抗体をを、実質的に含まない）。さらに、単離された抗体または抗体フラグメントは、他の細胞材料および／または化学物質を実質的に含まなくてもよい。本発明の態様による単離された抗体は、合成であってもよい。合成抗体とは、天然に存在する抗体である。抗体は、ヒト免疫グロブリン配列から誘導されるが、一方で、合成ＣＤＲおよび／または合成フレームワークを組み込むファージディスプレイなどの系を用いて作製しても、抗体特性を改善するためにin vitroでの変異誘発に供して、ヒト抗体生殖系列レパートリー内でin vivoで天然に存在しない抗体をもたらしてもよい。

【０２７９】

他の態様において、標的抗原（例えば、ＡＢＣＢ５）に特異的な抗体は、従来のハイブリドーマ技術によって作製され得る。ＫＬＨなどの担体タンパク質に任意に結合された全長標的抗原またはそのフラグメントまたはエピトープを使用して、その抗原に結合する抗体を生成するために宿主動物を免疫化することができる。宿主動物の免疫付与のルートおよびスケジュールは、一般に、本明細書にさらに記載されるように、抗体の刺激および産生のための確立された従来の技術と一致している。マウス、ヒト化、およびヒト抗体の産生のための一般的な技法は当該技術分野において知られており、本明細書に記載されている。ヒトを含む任意の哺乳類の動物対象またはそれに由来する抗体産生細胞は、ヒトを含む哺乳類の動物のハイブリドーマ細胞株の産生の基礎として役立つように操作され得ることが企図される。典型的には、宿主動物は、本明細書に記載のものを含む、ある量の免疫原を腹腔内、筋肉内、経口、皮下、足底内、および／または皮内に接種される。技術は、

例えば、マウスなどのＡＢＣＢ５ノックアウト動物において、行ってもよい。このことは、ＡＢＣＢ５抗体のより多様な集団をもたらし得る。ノックアウト動物は、例えばＣＲＩＳＰＲ　ｃａｓ技術を用いて作製することができる。抗体は、ＡＢＣＢ５に対する免疫が増強されたヒトから単離してもよい。

【０２８０】

ハイブリドーマは、Kohler, B. and Milstein, C. (1975) Nature 256:495-497の一般的な体細胞ハイブリダイゼーション技法を使用して、またはBuck, D. W., et al., In Vitro, 18:377-381 (1982)によって改変されたように、リンパ球および不死化骨髄腫細胞から調製され得る。X63-Ag8.653およびSalk Institute, Cell Distribution Center, San Diego, Calif., USAからのものを含むがこれらに限定されない利用可能な骨髄腫株は、ハイブリダイゼーションに使用され得る。一般に、この技法は、ポリエチレングリコールなどの融合因子を使用して、または当業者に周知である電気的手段によって、骨髄腫細胞およびリンパ球様細胞を融合させることを含む。融合後、細胞は融合培地から分離され、ヒポキサンチン－アミノプテリン－チミジン（ＨＡＴ）培地などの選択的な増殖培地で増殖させて、ハイブリダイズしていない親細胞を排除する。血清の補充の有無に関わらず、本明細書に記載の培地のいずれも、モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを培養するために使用され得る。細胞融合技法の別の代替手段として、ＥＢＶ不死化Ｂ細胞を使用して、本明細書に記載の抗ＡＢＣＢ５モノクローナル抗体を生産することができる。ハイブリドーマは、必要に応じて拡大およびサブクローン化され、上清は、従来の免疫アッセイ手順（例として、ラジオ免疫アッセイ、酵素免疫アッセイ、または蛍光免疫アッセイ）によって抗免疫原活性についてアッセイされる。

【０２８１】

抗体の供給源として使用され得るハイブリドーマは、ＡＢＣＢ５活性を妨害することが可能なモノクローナル抗体を生産する親ハイブリドーマのすべての誘導体、子孫細胞を包含する。かかる抗体を生産するハイブリドーマは、既知の手順を使用してｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで増殖させ得る。モノクローナル抗体は、必要に応じて、硫酸アンモニウム沈殿、ゲル電気泳動、透析、クロマトグラフィー、および限外濾過などの従来の免疫グロブリン精製手順によって、培養培地または体液から単離され得る。望ましくない活性は、それが存在する場合、例えば、固相に付着した免疫原で作られた吸着剤上に調製物を流し、免疫原から所望の抗体を溶出または放出することによって除去され得る。免疫される種において免疫原性であるタンパク質、例として、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、または、二官能性または誘導体化剤、例えば、マレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル（システイン残基を介した結合）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（リシン残基を介する）、グルタルアルデヒド、無水コハク酸、ＳＯＣｌ、またはＲ１Ｎ＝Ｃ＝ＮＲ（ＲおよびＲ１は異なるアルキル基である）を使用する大豆トリプシンインヒビターに抱合された標的アミノ酸配列を含む標的抗原またはフラグメントによる宿主動物の免疫付与は、抗体の集団（例として、モノクローナル抗体）を生成し得る。

【０２８２】

他の態様において、完全ヒト抗体は、特定のヒト免疫グロブリンタンパク質を発現するように操作された市販のマウスを使用することによって得ることができる。より望ましい（例として、完全ヒト抗体）またはより確固たる免疫応答を生産するように設計されたトランスジェニック動物もまた、ヒト化またはヒト抗体の生成に使用され得る。かかる技術の例は、Amgen, Inc（Fremont, CA）のXenomouse（登録商標）およびMedarex, Inc.（Princeton, NJ）のHuMAb-Mouse（登録商標）およびTC Mouse（商標）またはHarbour Antibodies BV（オランダ）のH2L2マウスである。別の代替手段において、抗体は、ファージディスプレイまたは酵母技術によって組換え的に作製され得る。例えば、米国特許第５，５６５，３３２号；第５，５８０，７１７号；第５，７３３，７４３号；および第６，２６５，１５０号；およびWinter et al., (1994) Annu. Rev. Immunol. 12:433-455を参照。代替的に、ファージディスプレイ技術（McCafferty

et al., (1990) Nature 348:552-553）を使用して、免疫されていないドナーからの免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーから、in vitroでヒト抗体および抗体フラグメントを生産することができる。

【０２８３】

「全長抗体」は、本明細書において用いられる場合、２つの全長抗体重鎖および２つの全長抗体軽鎖を有する抗体を指す。全長抗体重鎖（ＨＣ）は、重鎖可変領域（ＶＨ）ならびに定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３）からなる。全長抗体軽鎖（ＬＣ）は、軽鎖可変領域（ＶＬ）および定常ドメイン（ＣＬ）からなる。全長抗体は、一方または両方の重鎖において、Ｃ末端リジン（Ｋ）を欠失していてもよい。全長抗体は、上の方法のうちの任意のものまたは当該分野において公知の他の方法を用いて調製することができる。

【０２８４】

全長二重特異性抗体は、例えば、セルフリー環境においてin vitroで、または共発現を用いて、区別し得る特異性を有する、２つの抗体半分子のヘテロ二量体形成に有利な各々の半分子における重鎖ＣＨ３境界面で置換を導入することにより、２つの一特異性二価抗体の間のＦａｂ半分子の交換を用いて、作製することができる。交換反応は、ジスルフィド結合異性化反応およびＣＨ３ドメインの解離－会合の結果である。親一特異性抗体のヒンジ領域における重鎖ジスルフィド結合は、還元される。結果として生じる、親一特異性抗体のうちの１つの遊離のシステインは、第２の親一特異性抗体分子のシステイン残基と共に、重鎖間ジスルフィド結合のうちの１つを形成し、同時に、親抗体のＣＨ３ドメインは、解離－会合により放出および再形成する。両腕のＣＨ３ドメインを、ホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を優先するように操作してもよい。結果として生じる生成物は、２本の腕（arm）または半分子を有する二重特異性抗体であり、これらは、各々、区別し得るエピトープに結合することができる。

【０２８５】

「ホモ二量体化」とは、本明細書において抗体に関して用いられる場合、同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖の相互作用を指す。「ホモ二量体」とは、本明細書において抗体に関して用いられる場合、同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖を有する抗体を指す。

【０２８６】

「ヘテロ二量体化」とは、本明細書において抗体に関して用いられる場合、非同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖の相互作用を指す。「ヘテロ二量体」とは、本明細書において抗体に関して用いられる場合、非同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖を有する抗体を指す。

【０２８７】

「ノブ・イン・ホール（knob-in-hole）」戦略（例えば、ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ２００６／０２８９３６を参照）は、全長二重特異性抗体を作製するために用いることができる。簡単に述べると、ヒトＩｇＧにおいてＣＨ３ドメインの境界を形成する選択されたアミノ酸を、ヘテロ二量体形成を促進するために、ＣＨ３ドメイン相互作用に影響を及ぼす位置において変異させてもよい。小さい側鎖（ホール）を有するアミノ酸は、第１の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖中に導入され、大きな側鎖（ノブ）を有するアミノ酸は、第２の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖中に導入される。２つの抗体の共発現の後で、ヘテロ二量体は、「ホール」を有する重鎖と、「ノブ」を有する重鎖との優先的な相互作用の結果として形成される。

【０２８８】

１つのＣＨ３表面における正に荷電される残基および第２のＣＨ３表面における負に荷電される残基を置換することにより静電相互作用を用いて重鎖ヘテロ二量体化を促進することなどの他の戦略は、米国特許公開番号ＵＳ２０１０／００１５１３３；米国特許公開番号ＵＳ２００９／０１８２１２７；米国特許公開番号ＵＳ２０１０／０２８６３７または米国特許公開番号ＵＳ２０１１／０１２３５３２において記載されるとおりに用いても

よい。

【０２８９】

本明細書において記載される方法に加えて、二重特異性抗体は、in vitroで、セルフリー環境において、国際特許出願番号ＷＯ２０１１／１３１７４６において記載される方法に従って、ジスルフィド結合異性化を可能にするために還元条件下において、２つの一特異性ホモ二量体抗体のＣＨ３領域において非対称の変異を導入して、２つの親一特異性ホモ二量体抗体から二重特異性ヘテロダイマー抗体を形成することにより、作製することができる。当該方法において、第１の一特異性二価抗体および第２の一特異性二価抗体は、ＣＨ３ドメインにおいて、ヘテロ二量体の安定性を促進する特定の置換を有するように操作される；抗体は、ヒンジ領域中のシステインがジスルフィド結合異性化を受けるために十分な還元条件下において、一緒にインキュベートされ；それにより、二重特異性抗体を生じる。インキュベーション条件を、任意に、非還元性に修復してもよい。用いてもよい例示的な還元剤は、２－メルカプトエチルアミン（２－ＭＥＡ）、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリトリトール（ＤＴＥ）、グルタチオン、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、Ｌ－システインおよびベータ－メルカプトエタノールであり、好ましくは、２－メルカプトエチルアミン、ジチオスレイトールおよびトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィンからなる群より選択される還元剤である。例えば、少なくとも２０℃の温度における、少なくとも９０分にわたる、少なくとも２５ｍＭの２－ＭＥＡの存在下における、または少なくとも０．５ｍＭのジチオスレイトールの存在下における、５～８のｐＨでの、例えば、７．０のｐＨでのまたは７．４のｐＨでのインキュベーションが用いられてもよい。

【０２９０】

インタクトの抗体（全長抗体）の抗原結合フラグメントは、定型的な方法を介して調製され得る。例えば、Ｆ（ａｂ’）２フラグメントは、抗体分子のペプシン消化によって生産され得、Ｆａｂフラグメントは、Ｆ（ａｂ’）２フラグメントのジスルフィド架橋を還元することによって生成され得る。

【０２９１】

ヒト化抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、および二重特異性抗体などの遺伝子学的に操作された抗体は、例として、従来の組換え技術を介して生産され得る。一例において、標的抗原に特異的なモノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を使用して（例として、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することが可能であるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離され、配列決定され得る。ハイブリドーマ細胞は、かかるＤＮＡの好ましい供給源として役立つ。一度単離されると、ＤＮＡは、１以上の発現ベクターに配置され得、次いで、さもなければ免疫グロブリンタンパク質を生産しない、大腸菌細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ヒトＨＥＫ２９３細胞、または骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトされ、組換え宿主細胞におけるモノクローナル抗体の合成を得る。例として、ＰＣＴ公開番号ＷＯ８７／０４４６２を参照。次いで、ＤＮＡは、例えば、相同のマウス配列の代わりにヒト重鎖および軽鎖定常ドメインのコード配列を置換すること（Morrison et al., (1984) Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851）、または非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列のすべてまたは一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合させることによって改変され得る。そのようにして、「キメラ」または「ハイブリッド」抗体などの遺伝子学的に操作され、標的抗原の結合特異性を有する抗体は調製され得る。

【０２９２】

「キメラ抗体」の産生のために開発された技法は、当該技術分野において周知である。例として、Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851；Neubergeret al. (1984) Nature 312, 604; and Takeda et al. (1984) Nature 314:452を参照。

【０２９３】

ヒト化抗体を構築するための方法もまた、当該技術分野において周知である。例として、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989)を参照。一例において、親非ヒト抗体のV_HおよびV_Lの可変領域は、当該技術分野において知られている方法に従って三次元分子モデリング分析に供される。次いで、正しいＣＤＲ構造の形成に重要であると予測されるフレームワークアミノ酸残基が、同じ分子モデリング分析を使用して同定される。並行して、親非ヒト抗体のアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を有するヒトV_HおよびV_L鎖は、検索クエリとして親V_HおよびV_L配列を使用して、任意の抗体遺伝子データベースから同定される。次いで、ヒトV_HおよびV_Lアクセプター遺伝子は選択される。

【０２９４】

選択されたヒトアクセプター遺伝子内のＣＤＲ領域は、親非ヒト抗体またはその機能的バリアントからのＣＤＲ領域で置き換えられ得る。必要に応じて、ＣＤＲ領域との相互作用に重要であると予測される親鎖のフレームワーク領域内の残基を使用して、ヒトアクセプター遺伝子の対応する残基を置き換えることができる。

【０２９５】

単鎖抗体は、重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列と軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を連結することにより、組換え技術を介して調製され得る。好ましくは、可撓性リンカーが２つの可変領域の間に組み込まれる。代替的に、単鎖抗体の産生について記載された技法を適合させてファージまたは酵母ｓｃＦｖライブラリーを生産することができ、ＡＢＣＢ５に特異的なｓｃＦｖクローンを定型的な手順に従ってライブラリーから同定することができる。陽性クローンは、ＡＢＣＢ５活性を阻害するクローンを同定するためにさらなるスクリーニングに供することができる。

【０２９６】

当該技術分野において知られ、本明細書に記載の方法に従って得られた抗体は、当該技術分野において周知である方法を使用して特徴付けられ得る。例えば、１つの方法は、抗原が結合するエピトープを同定すること、すなわち「エピトープマッピング」である。タンパク質上のエピトープの場所をマッピングおよび特徴付けるための当該技術分野において知られている多くの方法があり、これは、抗体－抗原複合体の結晶構造の解明、競合アッセイ、遺伝子フラグメント発現アッセイ、および合成ペプチドベースのアッセイを含む。一例において、エピトープマッピングは、タンパク質分解および質量分析とカップリングされたＨ／Ｄ－Ｅｘ（水素重水素交換）を用いて達成することができる。追加の例において、エピトープマッピングを使用して、抗体が結合する配列を決定することができる。エピトープは、線状のエピトープである（すなわち、単一の一続きのアミノ酸に含まれる）か、または必ずしも単一の一続き（一次構造の線状配列）に含まれるとは限らないアミノ酸の三次元相互作用によって形成される立体配座エピトープであり得る。様々な長さ（例として、少なくとも４～６アミノ酸長）のペプチドを単離または合成（例として、組換え）して、抗体との結合アッセイに使用することができる。別の例において、抗体が結合するエピトープは、標的抗原配列に由来する重複ペプチドを使用し、抗体による結合を決定することにより、系統的なスクリーニングで決定され得る。遺伝子フラグメント発現アッセイに従って、標的抗原をコードするオープンリーディングフレームは、ランダムに、または特定の遺伝子構築によって断片化され、抗原の発現フラグメントと試験される抗体との反応性が決定される。

【０２９７】

遺伝子フラグメントは、例えば、ＰＣＲによって生産され、次いで、放射性アミノ酸の存在下で、ｉｎ ｖｉｔｒｏで転写され、タンパク質に翻訳され得る。次いで、放射性標識された抗原フラグメントに対する抗体の結合は、免疫沈澱およびゲル電気泳動によって決定される。あるエピトープは、ファージ粒子の表面に表示されるランダムペプチド配列の大きなライブラリー（ファージライブラリー）を使用することによって同定することもできる。代替的に、重複するペプチドフラグメントの定義されたライブラリーを、単純な結合アッセイで試験抗体への結合について試験することができる。追加の例において、抗

原結合ドメインの変異誘発、ドメインスワッピング実験、およびアラニン系統的変異導入法（scanning mutagenesis）を実施し、エピトープ結合に必要な、充分な、および／または要される残基を同定することができる。例えば、ドメインスワッピング実験は、標的抗原の変異体を使用して実施することができ、ここで、ＡＢＣＢ５ポリペプチドの様々なフラグメントは、密接に関連しているが抗原的に別個のタンパク質からの配列で置き換えられている（交換されている）。変異体ＡＢＣＢ５に対する抗体の結合を評価することにより、抗体結合に対する特定の抗原フラグメントの重要性を評価することができる。

【０２９８】

代替的に、同じ抗原に結合することが知られている他の抗体を使用して競合アッセイを実施し、抗体が他の抗体と同じエピトープに結合するかどうかを決定することができる。競合アッセイは当業者に周知である。いくつかの例において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、下に例示されるような組み換え技術により、調製される。

【０２９９】

本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖および軽鎖をコードする核酸は、１つの発現ベクターにクローン化することができ、各ヌクレオチド配列は、好適なプロモーターに作動可能に連結されている。一例において、重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列の各々は、別個のプロモーターに作動可能に連結されている。代替的に、重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列は、重鎖および軽鎖の両方が同じプロモーターから発現されるように、単一のプロモーターと作動可能に連結され得る。必要に応じて、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）は、重鎖と軽鎖のコード配列の間に挿入され得る。

【０３００】

いくつかの例において、抗体の２つの鎖をコードするヌクレオチド配列は、２つのベクターにクローン化され、これは、同じまたは異なる細胞に導入され得る。２つの鎖が異なる細胞で発現される場合、それらの各々は、それを発現する宿主細胞から単離され得、単離された重鎖および軽鎖は、抗体の形成を可能にする好適な条件下で混合およびインキュベートされ得る。

【０３０１】

一般に、抗体の１つまたはすべての鎖をコードする核酸配列は、当該技術分野において知られている方法を使用して、好適なプロモーターと作動可能に連結して好適な発現ベクターにクローン化され得る。例えば、ヌクレオチド配列およびベクターは、好適な条件下で、制限酵素と接触させて、互いに対になり、リガーゼと一緒に結合することができる各分子上に相補的末端を作製することができる。代替的に、合成核酸リンカーは遺伝子の末端に連結され得る。これらの合成リンカーは、ベクターにおける特定の制限部位に対応する核酸配列を含む。発現ベクター／プロモーターの選択は、抗体を生産することにおける使用のための宿主細胞のタイプに依存するであろう。

【０３０２】

本明細書に記載の抗体の発現のために、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）中間初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスＬＴＲ、ＨＩＶ－ＬＴＲ、ＨＴＬＶ－１ ＬＴＲなどのウイルスＬＴＲ、サルウイルス４０（ＳＶ４０）初期プロモーター、大腸菌ｌａｃ ＵＶ５プロモーター、および単純ヘルペスｔｋウイルスプロモーターを含むが、これらに限定されない、様々なプロモーターを使用することができる。

【０３０３】

調節可能なプロモーターも使用することができる。かかる調節可能なプロモーターは、大腸菌由来のｌａｃリプレッサーを転写モジュレーターとして使用して、ｌａｃオペレーターを有する哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節するもの［Brown, M. et al.,Cell, 49:603-612 (1987)］、テトラサイクリンリプレッサー（ｔｅｔＲ）を使用するもの［Gossen, M., and Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551 (1992);Yao, F. et al., Human Gene Therapy, 9:1939-1950 (1998); Shockelt, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)］を

含む。他のシステムは、ＦＫ５０６ダイマー、アストラジオールを使用したＶＰ１６またはｐ６５、ＲＵ４８６、ジフェノールムリスレロン、またはラパマイシンを含む。誘導システムは、Invitrogen、ClontechおよびAriadなどから入手可能である。

【０３０４】

オペロンにリプレッサーを含む調節可能なプロモーターを使用することができる。一態様において、大腸菌由来のｌａｃリプレッサーは、転写モジュレーターとして機能して、ｌａｃオペレーターを有する哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節することができる（M. Brown et al., Cell, 49:603-612 (1987)）；Gossen and Bujard (1992)；（M. Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)）は、テトラサイクリンリプレッサー（ｔｅｔＲ）を、転写アクチベーター（ＶＰ１６）と組み合わせて、ｔｅｔＲ－哺乳動物細胞転写アクチベーター融合タンパク質ｔＴａ（ｔｅｔＲ－ＶＰ１６）を作製し、ヒトサイトメガロウイルス（ｈＣＭＶ）主要前初期プロモーターに由来するｔｅｔＯを有する最小限のプロモーターと組み合わせ、哺乳動物の細胞における遺伝子発現を制御するためのｔｅｔＲ－ｔｅｔオペレーターシステムを作製した。一態様にいて、テトラサイクリン誘導性スイッチが使用される。テトラサイクリンオペレーターがＣＭＶＩＥプロモーターのＴＡＴＡ要素の下流に正しく配置されている場合、ｔｅｔＲ－哺乳動物細胞転写因子融合誘導体ではなく、テトラサイクリンリプレッサー（ｔｅｔＲ）が、単独で、哺乳動物細胞における遺伝子発現を調節する強力なトランスモジュレーターとして機能し得る（Yao et al., Human Gene Therapy）。このテトラサイクリン誘導性スイッチの１つの具体的な利点は、その調節可能な効果を達成するために、場合によっては細胞に対して毒性であり得るテトラサイクリンリプレッサー－哺乳動物細胞トランスアクチベーターまたはリプレッサー融合タンパク質の使用を必要としないことである（Gossen et al., Natl.Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992); Shockett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)）。

【０３０５】

加えて、ベクターは、例えば、以下のいくつかまたはすべてを含み得る：哺乳動物細胞における安定または一過性のトランスフェクタントの選択のためのネオマイシン遺伝子などの選択可能なマーカー遺伝子；高レベルの転写のためのヒトＣＭＶの前初期遺伝子からのエンハンサー／プロモーター配列；ｍＲＮＡの安定性のためのＳＶ４０からの転写終結およびＲＮＡプロセシングシグナル；ＳＶ４０ポリオーマ複製起点および正しいエピソーム複製のためのＣｏｌＥ１；内部リボソーム結合部位（ＩＲＥＳ）、多用途のマルチクローニングサイト；およびセンスおよびアンチセンスＲＮＡのin vitro転写用のＴ７およびＳＰ６ ＲＮＡプロモーター。導入遺伝子を含むベクターを生産するための好適なベクターおよび方法は周知であり、当該技術分野で利用可能である。

【０３０６】

本明細書に記載の方法を実行するのに有用なポリアデニル化シグナルの例は、ヒトコラーゲンＩポリアデニル化シグナル、ヒトコラーゲンＩＩポリアデニル化シグナル、およびＳＶ４０ポリアデニル化シグナルを含むが、これらに限定されない。

【０３０７】

抗体のいずれかをコードする核酸を含む１以上のベクター（例として、発現ベクター）は、抗体を生産するための好適な宿主細胞に導入され得る。宿主細胞は、抗体またはその任意のポリペプチド鎖の発現に好適な条件下で培養され得る。かかる抗体またはそのポリペプチド鎖は、従来の方法、例として、アフィニティー精製を介して、培養された細胞によって（例として、細胞または培養上清から）回収され得る。必要に応じて、抗体のポリペプチド鎖は、抗体の産生を可能にする好適な条件下で好適な期間インキュベートされ得る。

【０３０８】

いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体を調製するための方法は、本明細書にも記載されるように、抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖および軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターを含む。組換え発現ベクターは、従来の方法、例として、リン酸カルシウム媒介

性トランスフェクションによって、好適な宿主細胞に導入され得る。抗体を形成する２つのポリペプチド鎖の発現を可能にする好適な条件下で、陽性の形質転換体宿主細胞を選択および培養することができ、これは細胞または培養培地から回収することができる。必要に応じて、宿主細胞から回収された２つの鎖を、抗体の形成を可能にする好適な条件下でインキュベートすることができる。

【０３０９】

一例において、２つの組換え発現ベクターが提供され、１つは抗ＡＢＣＢ５抗体の重鎖をコードし、もう１つは抗ＡＢＣＢ５抗体の軽鎖をコードする。２つの組換え発現ベクターの両方は、従来の方法、例として、リン酸カルシウム媒介性トランスフェクションによって、好適な宿主細胞に導入され得る。代替的に、発現ベクターの各々は、好適な宿主細胞に導入され得る。抗体のポリペプチド鎖の発現を可能にする好適な条件下で、陽性の形質転換体を選択および培養することができる。２つの発現ベクターが同じ宿主細胞に導入される場合、そこで生産された抗体は、宿主細胞または培養培地から回収され得る。必要に応じて、ポリペプチド鎖は、宿主細胞または培養培地から回収し、次いで抗体の形成を可能にする好適な条件下でインキュベートされ得る。２つの発現ベクターが異なる宿主細胞に導入されるとき、それらの各々は、対応する宿主細胞または対応する培養培地から回収され得る。次いで、２つのポリペプチド鎖は、抗体の形成に好適な条件下でインキュベートされ得る。

【０３１０】

標準的な分子生物学技法を使用して、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞をトランスフェクトし、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、そして培養培地から抗体を回収する。例えば、いくつかの抗体は、プロテインＡまたはプロテインＧ結合マトリックスによるアフィニティークロマトグラフィーによって単離され得る。

【０３１１】

本明細書に記載の抗ＡＢＣＢ５抗体抗体の重鎖、軽鎖、またはその両方をコードする核酸のいずれか、それを含むベクター（例として、発現ベクター）；およびベクターを含む宿主細胞は、本開示の範囲内である。

【０３１２】

本明細書において記載されるような抗体、コードする核酸または核酸セット、それを含むベクター、または本明細書に記載のベクターを含む宿主細胞は、薬学的に許容し得る担体（賦形剤）と混合して、標的疾患を処置することにおける使用のための医薬組成物を形成し得る。「許容し得る」は、担体が組成物の活性成分と適合性でなければならず（そして好ましくは、活性成分を安定化することが可能であり）、処置される対象に有害であってはならないことを意味する。薬学的に許容し得る賦形剤（担体）は、当該技術分野において周知であるバッファーを含む。

【０３１３】

本方法で使用される医薬組成物は、凍結乾燥された製剤または水溶液の形態で、薬学的に許容し得る担体、賦形剤、または安定剤を含み得る。許容し得る担体、賦形剤、または安定剤は、使用される投薬量および濃度でレシピエントに対して非毒性であり、以下を含み得る：ホスファート、シトラート、および他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム塩化物；ヘキサメトニウム塩化物；塩化ベンザルコニウム、ベンズエトニウム塩化物；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、またはデキストランを含む単糖類、二糖類、および他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩を形成する対イオン；金

属複合体（例として、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／またはTWEEN（登録商標）、PLURONICS（登録商標）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤。

【０３１４】

いくつかの例において、本明細書に記載の医薬組成物は、抗体（またはコードする核酸）を含むリポソームを含み、これは、Epstein, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688 (1985)；Hwang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030 (1980)；および米国特許第４，４８５，０４５号および第４，５４４，５４５号に記載されるような当該技術分野において知られている方法によって調製され得る。増強された循環時間を有するリポソームは、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロールおよびＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発法によって生成され得る。リポソームは、定義された孔径のフィルターを通して押し出され、所望の直径を有するリポソームを生産する。

【０３１５】

抗体またはコードする核酸（単数または複数）はまた、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルションにおいて、例えば、コアセルベーション技法によって、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタシレート）マイクロカプセル）に封入され得る。

【０３１６】

他の例において、本明細書に記載の医薬組成物は、徐放性フォーマットで製剤化され得る。徐放性調製物の好適な例は、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、このマトリックスは、成形品の形態（例として、フィルムまたはマイクロカプセル）である。

【０３１７】

他の例において、本明細書において記載される医薬組成物は、持続放出形式において処方することができ、これは、特定のプロテアーゼ生物学の技術を実行することにより、例えば、抗体の抗原結合部位のペプチドマスキングにより、腫瘍微小環境におけるProbody（商標）またはConditionally Active Biologics（商標）などの１つまたは複数のプロテアーゼによる選択的なプロテアーゼの切断能力を可能にすることにより、組織または腫瘍に対する選択的な結合に影響を及ぼす。活性化は、正常な微小環境において可逆性であるように処方してもよい。

【０３１８】

ｉｎ ｖｉｖｏ投与に使用される医薬組成物は、滅菌されていなければならない。これは、例えば、滅菌濾過膜を通じた濾過によって容易に達成される。治療用抗体組成物は、一般に、滅菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルに入れられる。

【０３１９】

本明細書に記載の医薬組成物は、経口、非経口または直腸投与、または吸入または吹送による投与のために、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、溶液または懸濁液、または坐薬などの単位剤形であり得る。

【０３２０】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬担体、例として、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガム、および、他の医薬希釈剤（例として、水）などの従来の錠剤成分と混合され、本発明の化合物またはその非毒性の薬学的に許容し得る塩の均一な混合物を含む固体の予備製剤組成物を形成し得る。これらの予備製剤組成物を均一であると呼ぶとき、それは、組成物が錠剤、丸薬およびカプセルなどの同

等に有効な単位剤形に容易に細分され得るように、活性成分が組成物全体に均等に分散されることを意味する。次いで、この固体予備製剤組成物は、０．１～約５００ｍｇの本発明の活性成分含む上記のタイプの単位剤形に細分される。新規組成物の錠剤または丸薬は、コーティングされるか、さもなければ配合されて、持続的な作用の利点を与える剤形を提供し得る。例えば、錠剤または丸薬は、内部投薬量および外部投薬量の構成要素を含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。２つの構成要素は、胃での壊に抵抗し、内部構成要素がインタクトで十二指腸へ通過するか、または放出が遅れることを可能にするように役立つ腸内層によって分離され得る。様々な材料は、かかる腸内層またはコーティングに使用され得、かかる材料は、数多のポリマー酸およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよびセルロースアセタートなどの材料との混合物を含む。

【０３２１】

好適な界面活性剤は、とりわけ、ポリオキシエチレンソルビタン（例として、Tween（登録商標）２０、４０、６０、８０または８５）および他のソルビタン（例として、Ｓｐａｎ（商標）２０、４０、６０、８０または８５）などの非イオン性薬剤を含む。界面活性剤を有する組成物は、便宜上、０．０５％と５％との間の界面活性剤を含み、０．１％と２．５％との間であり得る。必要に応じて、他の成分、例えばマンニトールまたは他の薬学的に許容し得るビヒクルを加えることができることが理解されよう。

【０３２２】

好適なエマルションは、Intralipid（商標）、Liposyn（商標）、Infonutrol（商標）、Lipofundin（商標）およびLipiphysan（商標）などの市販の脂肪エマルションを使用して調製され得る。活性成分は、予め混合されたエマルション組成物に溶解され得るか、または代替的に、油（例として、大豆油、サフラワー油、綿実油、ゴマ油、トウモロコシ油または扁桃油）およびリン脂質（例として、卵リン脂質、大豆リン脂質または大豆レシチン）および水と混合時に形成されるエマルションに溶解され得る。エマルションの浸透圧を調整するために、他の成分、例えば、グリセロールまたはグルコースを加えることができることが理解されよう。好適なエマルションは、典型的には２０％まで、例えば５％と２０％との間の油を含む。脂質エマルジョンは、０．１～１．０．ｉｍ、特に０．１～０．５．ｉｍの脂質の液滴を含んでもよく、５．５～８．０の範囲におけるｐＨを有する。

【０３２３】

エマルション組成物は、抗体をIntralipid（商標）またはその構成要素（大豆油、卵リン脂質、グリセロールおよび水）と混合することによって調製されたものであり得る。

吸入または吹送のための医薬組成物は、薬学的に許容し得る水性または有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、および粉末を含む。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容し得る賦形剤を含み得る。いくつかの態様において、組成物は、局所的または全身的効果のために経口または経鼻呼吸ルートによって投与される。

【０３２４】

好ましくは滅菌された薬学的に許容し得る溶媒中の組成物は、ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接呼吸することができるか、または噴霧デバイスをフェイスマスク、テントまたは断続的な陽圧呼吸機に取り付けることができる。溶液、懸濁液または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口的または経鼻的に投与され得る。

【０３２５】

本明細書において記載される抗体、ならびにコードしている核酸または核酸のセット、これらを含むベクター、またはベクターを含む宿主細胞のうちのいずれかは、がんまたは他の悪性腫瘍および任意の他のＡＢＣＢ５媒介性の障害を処置するために用いることができる。

【０３２６】

本明細書に開示の方法を実行するために、本明細書に記載の有効量の医薬組成物は、例

として、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑液嚢内、髄腔内、経口、吸入または局所ルートによる、ボーラスとして、またはある期間にわたる連続的な注入によって、静脈内投与などの好適なルートを介して処置を必要とする対象（例として、ヒト）に投与され得る。ジェット噴霧器および超音波噴霧器を含む、液体製剤用の市販の噴霧器は、投与に有用である。液体製剤は直接噴霧することができ、凍結乾燥粉末は再構成後に噴霧することができる。代替的に、本明細書に記載の抗体は、フッ化炭素製剤および定量吸入器を使用してエアロゾル化するか、または凍結乾燥および製粉された粉末として吸入することができる。

【０３２７】

本明細書に記載の方法によって処置される対象は、哺乳動物、より好ましくはヒトであり得る。哺乳動物は、家畜、スポーツ動物、ペット、霊長目の動物、ウマ、イヌ、ネコ、マウスおよびラットを含むが、これらに限定されない。処置を必要とするヒト対象は、がんを有するリスクがある、またはこれを有する疑いのあるヒト患者であり得る。標的疾患または障害を有する対象は、定型的な健康診断、例として、臨床検査、臓器機能検査、ＣＴスキャン、または超音波によって特定され得る。かかる標的疾患／障害のいずれかを有すると疑われる対象は、疾患／障害の１以上の症状を示し得る。疾患／障害のリスクがある対象は、その疾患／障害の１以上のリスク因子を有する対象であり得る。

【０３２８】

本明細書において記載される方法および組成物は、がんを処置するために用いてもよい。本明細書において記載される方法および組成物により処置してもよいがんの例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：肺癌、メラノーマ、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌（breast cancer）、大腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌（thyroid cancer）、血液癌、リンパ腫、白血病、皮膚癌、卵巣癌、膀胱癌、尿路上皮癌、頭部頸部癌、がんの転移巣、および高い遺伝子変異数のために診断される全ての型のがん。特定の態様において、がんは、高い遺伝子変異数を有する。多様ながんを有するかまたはそれについてのリスクがある対象は、従来の医学的手順により同定することができる。

【０３２９】

いくつかの例において、ヒト患者は、マイクロサテライト高安定性（ＭＳＩ－Ｈ）またはミスマッチ修復欠損（ｄＭＭＲ）を有し、これは、軟部組織癌、神経膠芽腫、食道癌およびＥＧＪ癌、乳癌（breast carcinoma）、非小細胞肺癌、 卵巣表面上皮癌（ovarian surface epithelial carcinoma）、原発不明癌、小細胞肺癌、非上皮性卵巣癌、膵臓腺癌、他の女性生殖器悪性腫瘍、ぶどう膜メラノーマ、後腹膜または腹膜の肉腫、甲状腺癌（thyroid carcinoma）、子宮肉腫、胆管細胞癌、前立腺の腺癌、肝細胞癌、神経内分泌腫瘍、子宮頸癌、大腸腺癌、小腸悪性腫瘍、胃の腺癌および子宮内膜癌において見出される。

【０３３０】

本明細書に使用されるとき、「有効量」は、単独で、または１以上の他の活性剤と組み合わせて、対象に治療的な効果を与えるのに必要な各活性剤の量を指す。いくつかの態様において、治療的な効果は、ＡＢＣＢ５活性の低下および／または腫瘍殺傷の増強である。抗体の量が治療的な効果を達成したかどうかの決定は、当業者には明らかであろう。当業者によって認識されるように、有効量は、処置される特定の状態、状態の重症度、年齢、体調、サイズ、性別および体重を含む個々の患者パラメーター、処置期間、併用治療の性質（もしあれば）、特定の投与のルート、および医療従事者の知識および専門知識内の同様の因子に応じて変わる。これらの因子は当業者に周知であり、定型的な実験法のみで対処することができる。一般に、個々の構成要素またはそれらの組み合わせの最大用量、すなわち、健全な医学的判断による最高の安全用量を使用することが好ましい。

【０３３１】

半減期などの経験的考察は、一般的に投薬量の決定に貢献する。例えば、ヒト化抗体または完全ヒト抗体などのヒト免疫系に適合する抗体を使用して、抗体の半減期を延長し、抗体が宿主の免疫系によって攻撃されるのを防ぐことができる。投与の頻度は、治療の過

程にわたって決定および調整することができ、一般に、必ずしもそうではないが、標的疾患／障害の処置および／または抑制および／または寛解および／または遅延に基づく。代替的に、抗体の連続的徐放性製剤が適切であり得る。徐放を達成するための様々な製剤およびデバイスは、当該技術分野において知られている。

【０３３２】

一例において、本明細書に記載の抗体の投薬量は、抗体の１以上の投与（単数または複数）を受けた個体において経験的に決定され得る。個体には、抗体の漸増投薬量が与えられる。抗体の有効性を評価するために、疾患／障害の指標を追跡することができる。

【０３３３】

一般に、本明細書に記載される抗体のいずれかの投与について、初期候補投薬量は、約２ｍｇ／ｋｇであり得る。本開示の目的のために、典型的な毎日、１週間ごと、１週間ごと、または３週間ごとの投薬量は、上に言及された因子に応じて、およそ、０．１μｇ／ｋｇ～３μｇ／ｋｇ～３０μｇ／ｋｇ～１００μｇ／ｋｇ～３００μｇ／ｋｇ～０．６ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、～１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇまたはそれより大きいもののいずれかの範囲であり得る。状態に応じて、数日、数週間、数カ月間またはそれ以上の反復投与の場合、症状の所望の抑制が起こるまで、または標的疾患または障害、またはその症状を緩和するのに充分な治療レベルが達成されるまで、処置が持続される。例示の投薬レジメンは、３週間ごとに約３ｍｇ／ｋｇの初期用量、これに続き６週間ごとに約１ｍｇ／ｋｇの抗体の維持用量、またはこれに続き３週間毎に約１ｍｇ／ｋｇの維持用量を投与することを含む。しかしながら、従事者が達成したい薬物動態学的崩壊のパターンに応じて、他の投薬レジメンが有用であり得る。例えば、例えば、少なくとも１つのさらなる抗がん剤と組み合わせた３週間ごとに１回の１ｍｇ／ｋｇの投薬が企図される。いくつかの態様において、約３μｇ／ｍｇ～約２ｍｇ／ｋｇの範囲の投薬（約３μｇ／ｍｇ、約１０μｇ／ｍｇ、約３０μｇ／ｍｇ、約１００μｇ／ｍｇ、約３００μｇ／ｍｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、および約３ｍｇ／ｋｇなど）が使用され得る。いくつかの態様において、投薬頻度は、毎週、２週間ごと、３週間ごと、４週間ごと、５週間ごと、６週間ごと、７週間ごと、８週間ごと、９週間ごと、または１０週間ごとに１回であるか、または、毎月、２か月ごと、または３か月ごとに１回、またはそれよりも長い期間に１回である。この治療の進行は、従来の技法およびアッセイによって容易にモニタリングされる。投薬レジメン（使用される抗体を含む）は、経時的に変化し得る。

【０３３４】

いくつかの態様において、正常な体重の成人の患者について、約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量を投与してよい。いくつかの例において、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体の投与量は、１０ｍｇ／ｋｇであってよい。具体的な投与レジメン、すなわち、用量、タイミングおよび反復は、特定の個体、およびその個体の病歴、ならびに個々の剤特性（剤の半減期、および当該分野において周知の他の考慮点など）に依存するであろう。

【０３３５】

本開示の目的のために、本明細書に記載の抗体の適切な投薬量は、用いる特定の抗体（単数）、抗体（複数）、および／または非抗体ペプチド（またはその組成物）、疾患／障害のタイプおよび重症度、抗体が予防または治療目的のどちらで投与されるか、以前の治療、患者の病歴および抗体に対する応答、および主治医の裁量に依存する。典型的には、臨床医は、所望の結果を達成する投薬量に達するまで、抗体を投与する。いくつかの態様において、所望の結果は、腫瘍のサイズの減少、無進行の生存期間および／または全体的な生存期間の延長である。投薬量が所望の結果をもたらしたかどうかを決定する方法は、当業者に明らかであろう。１以上の抗体の投与は、例えば、レシピエントの生理学的状態、投与の目的が治療的または予防的であるかどうか、および熟練した従事者に知られている他の因子に応じて、連続的または断続的であり得る。抗体の投与は、事前に選択された期間にわたって本質的に連続的であり得るか、または一連の間隔を置いた投与であり得、例として、標的疾患または障害の発症前、発症中、または発症後のいずれかのものであり

得る。

【０３３６】

本明細書に使用されるとき、「処置する」という用語は、障害、疾患の症状、または疾患または障害に対する素因を治癒（cure）、治癒（heal）、緩和、軽減、変更、治療、寛解、または改善すること、またはこれに影響を与えることを目的として、標的疾患または障害、疾患／障害の症状、または疾患／障害に対する素因を有する対象への１以上の活性剤を含む組成物の適用または投与を指す。標的疾患／障害を緩和することは、疾患の発症または進行を遅延させること、または疾患の重症度を減少させることを含む。

【０３３７】

疾患を緩和することは必ずしも治癒的な結果を必要としない。本明細書に使用されるとき、標的疾患または障害の発症を「遅延させる」とは、疾患の進行を延期（defer）、妨害、遅延（slow）、遅延（retard）、安定化、および／または延期（postpone）することを意味する。この遅延は、病歴および／または処置されている個体に応じて、様々な長さの時間のものであり得る。疾患の発症を「遅延させる」または緩和する、または疾患の発病を遅延させる方法は、該方法を使用しない場合と比較して、所与の時間枠において疾患の１以上の症状を発症する可能性を減少させ、および／または所与の時間枠において症状の程度を減少させる方法である。かかる比較は典型的には、統計的に有意な結果をもたらすのに充分な数の対象を使用した臨床研究に基づく。

【０３３８】

疾患の「発症」または「進行」は、疾患の初期症状および／またはその後の進行を意味する。疾患の発症は、当該技術分野において周知である標準的な臨床技法を使用して検出および評価され得る。しかしながら、発症は、検出不可能であり得る進行も指す。本開示の目的のために、発症または進行は、症状の生物学的経過を指す。「発症」は、発生、再発、および発症を含む。本明細書に使用されるとき、標的疾患または障害の「発病」または「発生」は、初期の発病および／または再発を含む。

【０３３９】

いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体は、標的の活性をin vivoで少なくとも２０％（例として、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％以上）阻害するのに充分な量で、処置を必要とする対象に投与される。他の態様において、抗体は、標的の活性レベルを少なくとも２０％（例として、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％以上）減少させるのに有効な量で投与される。

【０３４０】

処置される疾患のタイプまたは疾患の部位に応じて、医学の当業者に知られている従来の方法を使用して、対象に医薬組成物を投与することができる。この組成物はまた、他の従来のルート、例として、非経口的に、局所的に、経口的に、吸入スプレーによって、経直腸的に、経鼻的に、口腔内に、膣内に、または移植されたリザーバを介して投与され得る。本明細書に使用される「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、腹腔内、腫瘍内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技法を含む。加えて、それは、１ヶ月、３ヶ月、または６ヶ月のデポ注射可能または生分解性の材料および方法を使用するなどして投与の注射可能なデポルートを介して対象に投与することができる。いくつかの例において、医薬組成物は、眼内または硝子体内に投与される。

【０３４１】

注射可能な組成物は、植物油、ジメチルアクタミド、ジメチルホルムアミド、エチルラクタート、エチルカーボネート、イソプロピルミリスタート、エタノール、およびポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）などの様々な担体を含み得る。静脈内注射の場合、水溶性抗体を点滴法で投与することができ、それにより、抗体および生理学的に許容し得る賦形剤を含む医薬製剤が注入される。生理学的に許容し得る賦形剤は、例えば、５％デキストロース、０．９％生理食塩水、リンガー溶液、または他の好適な賦形剤を含み得る。筋肉内調製物、例として、抗体の好適な可溶

性塩形態の滅菌製剤は、注射用水、０．９％生理食塩水、または５％グルコース溶液などの医薬賦形剤に溶解および投与することができる。

【０３４２】

一態様において、抗体は、部位特異的または標的化された局部送達技法を介して投与される。部位特異的または標的化された局部送達技法の例は、抗体の様々な移植可能なデポ源、または注入カテーテル、留置カテーテル、または針カテーテルなどの局部送達カテーテル、合成グラフト、外来ラップ、シャントおよびステント、または他の移植可能なデバイス、部位特異的担体、直接注射、または直接適用を含む。

【０３４３】

ポリヌクレオチドを含む治療組成物（例として、本明細書に記載の抗体をコードするもの）は、遺伝子治療プロトコルにおける局部投与のために、約１００ｎｇ～約２００ｍｇの範囲で投与されてもよい。いくつかの態様において、約５００ｎｇ～約５０ｍｇ、約１μｇ～約２ｍｇ、約５μｇ～約５００μｇ、および約２０μｇ～約１００μｇまたはそれよりも大きいＤＮＡの濃度範囲もまた、遺伝子治療プロトコル中に使用され得る。

【０３４４】

いくつかの態様において、１つより多くの抗体、または抗体と別の好適な治療剤との組み合わせを、処置を必要とする対象に投与してもよい。抗体はまた、その剤の有効性を増強および／または補完するために役立つ他の剤と組み合わせて用いることができる。

【０３４５】

さらなる治療剤と共投与される場合、各々の剤についての好適な治療有効投与量は、相加的作用または相乗作用に起因して、より低くなり得る。

本明細書において記載される方法の有効性は、当該分野において公知の任意の方法により評価することができ、医学的専門家には明らかであろう。例えば、抗体ベースの免疫療法の有効性は、対象の生存あるいは対象またはその組織もしくは試料におけるがんの負荷量により評価することができる。いくつかの態様において、抗体ベースの治療は、対象における治療の安全性または毒性に基づいて、例えば、対象の全体的な健康および／または有害事象もしくは重篤な有害事象の存在により評価される。

【０３４６】

本明細書において開示される抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかはまた、ＡＢＣＢ５（例えば、ＡＢＣＢ５＋細胞）の存在をin vitroまたはin vivoで検出するために用いることができる。かかる検出方法から得られる結果は、診断目的（例えば、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞に関連する疾患を診断すること）、または科学研究目的（例えば、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞の生体活性および／もしくは調節を研究すること）のために用いることができる。

【０３４７】

診断用途などのアッセイ用途のために、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体は、in vivoまたはin vitroのいずれかでＡＢＣＢ５（例えば、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞）の存在を検出するために、検出可能な標識（例えば、造影剤などのイメージング剤）に抱合体化されていてもよい。本明細書において用いられる場合、本明細書に使用されるとき、「抱合され」または「付着され」は、２つの実体が、好ましくは２つの実体間の関連付けの治療的／診断的利益が実現されるのに充分なアフィニティーで関連付けられることを意味する。２つの実体間の関連付けは、直接、またはポリマーリンカーなどのリンカーを介したものであり得る。抱合または付着は、共有結合または非共有結合、ならびに捕捉（例として、一方の実体が他方の上または内部にあるか、またはいずれかまたは両方の実体がミセルなどの第３の実体の上または内部にあること）などの他の形態の関連付けを含み得る。

【０３４８】

さらに、本発明の抱合体は、１つ以上の多型またはアモルファス結晶形態を有してもよく、したがって、本発明の範囲内に含まれることが意図される。加えて、抱合体は、例えば、水（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒と、溶媒和物を形成してもよい。本明細書において用いられる場合、用語「溶媒和物」とは、本発明の抱合体と１つ以上の溶

媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を含む。ある場合において、例えば、１つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれる場合、溶媒和物を単離することが可能であろう。用語「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含することを意図される。好適な溶媒の非限定的な例として、エタノエート、メタノエートなどが挙げられる。

【０３４９】

本発明は、その範囲内において、本発明の抱合体の多型および溶媒和物を含むことを意図される。したがって、本発明の処置の方法において、用語「投与すること」は、本明細書において記載される症候群、障害または疾患を、本発明の抱合体またはその多型もしくは溶媒和物により処置するか、寛解させるかまたはこれを予防するための手段を包含すべきであり、これは、特段に開示されない場合であっても、明白に本発明の範囲内に含まれるであろう。

【０３５０】

別の態様において、本発明は、医薬としての使用のための、本発明の抱合体に関する。一例において、本明細書において記載されるような抗ＡＢＣＢ５抗体は、検出可能なラベルに付着させることができ、これは、直接的または間接的に検出可能なシグナルを放出することが可能な化合物であり、アプタマーをin vitroまたはin vivoで検出、測定、および／認定することができる。かかる「検出可能なラベル」の例は、蛍光ラベル、化学発光ラベル、比色ラベル、酵素マーカー、放射性同位体、およびビオチンなどのアフィニティータグを含むが、これらに限定されない。かかるラベルは、従来の方法によってアプタマーに直接的または間接的に抱合することができる。

【０３５１】

いくつかの態様において、検出可能なラベルは、in vivoでＡＢＣＢ５$^{+}$細胞をイメージングするのに好適な薬剤であり、これは、放射性分子、放射性医薬品、または酸化鉄粒子であり得る。in vivoイメージングに好適な放射性分子は、^{122}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{18}Ｆ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{211}Ａｔ、^{225}Ａｃ、^{177}Ｌｕ、^{153}Ｓｍ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{67}Ｃｕ、^{213}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、および^{67}Ｇａを含むが、これらに限定されない。in vivoイメージングに好適な例示の放射性医薬品は、^{111}Ｉｎオキシキノリン、^{131}Ｉヨウ化ナトリウム、^{99m}Ｔｃメブロフェニン、および^{99m}Ｔｃ赤血球、^{123}Ｉヨウ化ナトリウム、^{99m}Ｔｃエキサメタジム、^{99m}Ｔｃマクロアグリゲートアルブミン、^{99m}Ｔｃメドロネート、^{99m}Ｔｃメルティアチド、^{99m}Ｔｃオキシドロネート、^{99m}Ｔｃペンテテート、^{99m}Ｔｃ過テクネチウム酸、^{99m}Ｔｃセスタミビ、^{99m}Ｔｃ硫黄コロイド、^{99m}Ｔｃテトロホスミン、タリウム－２０１、およびキセノン－１３３を含む。レポート（reporting）薬剤はまた、組織試料中のＡＢＣＢ５$^{+}$細胞によって媒介される疾患を検出するのに有用である色素、例として、フルオロフォアであり得る。

【０３５２】

in vitroで診断アッセイを実施するために、抗ＡＢＣＢ５抗体を、ＡＢＣＢ５を含むと疑われる試料、例えば、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞と接触させることができる。抗体および試料は、抗体のＡＢＣＢ５抗原に対する結合を可能にするために、好適な条件下で好適な期間インキュベートされ得る。次いで、かかる相互作用は、定型的な方法、例として、ＥＬＩＳＡ組織学的染色またはＦＡＣＳを介して検出され得る。

【０３５３】

in vivoで診断アッセイを実施するために、ラベル（例えば、イメージング剤または造影剤）で抱合された好適な量の抗ＡＢＣＢ５抗体を、検査を必要とする対象に投与することができる。ラベルされた抗体の存在は、定型的な方法によってラベルから放出されたシグナルに基づいて検出することができる。

【０３５４】

本開示はまた、本明細書において開示される治療的または診断的適用のためのキットを提供する。かかるキットは、抗ＡＢＣＢ５抗体、例えば、本明細書において開示されるも

ののうちのいずれかを含む１つ以上の容器を含んでもよい。
いくつかの態様において、キットは、本明細書に記載の方法のいずれかに従う使用のための説明書を含み得る。含まれる説明書は、本明細書に記載のもののように、標的疾患を処置する、発病を遅延させる、または標的疾患を緩和するための抗ＡＢＣＢ５抗体の投与の記載を含み得る。キットは、その個体が標的疾患を有するかどうかを同定することに基づいて、処置に好適な個体を選択することの記載をさらに含み得る。さらに他の態様において、説明書は、標的疾患のリスクのある個体に抗体を投与することの記載を含む。
【０３５５】
抗ＡＢＣＢ５抗体の使用に関する説明書は、一般に、意図される処置のための投薬量、投薬スケジュール、および投与のルートに関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例として、複数用量パッケージ）またはサブ単位用量であり得る。本発明のキットで提供される説明書は、典型的には、ラベルまたは添付文書（例として、キットに含まれる紙シート）に書かれた説明書であるが、機械可読の説明書（例として、磁気または光学記憶ディスクで運ばれる説明書）もまた許容し得る。
【０３５６】
ラベルまたは添付文書は、組成物が、がんなどの疾患または障害を処置する、発病を遅延させる、および／または該疾患または障害を緩和するために使用されることを示す。説明書は、本明細書に記載の方法のいずれかを実行するために提供され得る。
本発明のキットは、好適なパッケージングにある。好適なパッケージングは、バイアル、瓶、ジャー、柔軟なパッケージング（例として、密封されたマイラーまたはプラスチックバッグ）等を含むが、これらに限定されない。吸入器、経鼻投与デバイス（例として、噴霧器）またはミニポンプなどの注入デバイスなどの特定のデバイスと組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。キットは、滅菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有するバイアルであり得る）。容器はまた、滅菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有するバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも１の活性剤は、本明細書に記載のもののような抗ＡＢＣＢ５抗体である。
【０３５７】
キットは、任意に、バッファーおよび解釈情報などの追加の構成要素を提供し得る。通常、キットは、容器と、容器上または容器に関連付けられたラベルまたは添付文書（単数または複数）を含む。いくつかの態様において、本発明は、上記のキットの内容物を含む製品を提供する。
【０３５８】
また本明細書において提供されるのは、試料中のＡＢＣＢ５$^{+}$細胞を検出すること、および／またはＡＢＣＢ５$^{+}$細胞の単離における使用のための、キットである。かかるキットは、本明細書において記載される抗ＡＢＣＢ５抗体のうちのいずれかを含んでもよい。いくつかの場合において、抗ＡＢＣＢ５抗体は、本明細書において開示されるもののような検出可能な標識と抱合体化されていてもよい。あるいは、または加えて、キットは、抗ＡＢＣＢ５抗体に結合することができる二次抗体を含んでもよい。キットは、ＡＢＣＢ５$^{+}$細胞を検出するために抗ＡＢＣＢ５抗体を用いるための指示を、さらに含んでもよい。
【０３５９】
例
例１－抗ＡＢＣＢ５　Ａｂ１００オリジナル／第１世代抗体
Ａｂ１００の初期ＳＤＳ－ＰＡＧＥ特徴づけ（Bio-Rad Protean（商標）ステインフリーゲル）
方法：プロセス開発は、included 安定な細胞株の作製／発現（CHOvolution（商標）CHO K1 SEFEX）、フェッドバッチ（GlycanTuneTM C+ feed）、バイオリアクター１０リットル、実行（run）０１／０２、およびMabselect（プロテインＡアフィニティークロマトグラフィー）／Sephadex（ＰＢＳに対するゲルろ過）カラムを介した

精製。結果として生じる抗体を、ＡＢ１００として言及する。
【０３６０】
結果：Ａｂ１００（精製された抗体）を、構造を決定するために特徴づけた。抗体バッチの純度、安定性、変性などの基礎評価を、変性（９６℃、５分）および還元（１００ｍＭのＤＴＴ）条件下におけるＳＤＳ－ＰＡＧＥにより行った（図１を参照）。したがって、品質管理のためのゲル電気泳動を用いた抗体の検出（精製された抗体Ａｂ１００）は、インタクトな抗体を示した。
【０３６１】
ＥＬＩＳＡ結合研究
直鎖状ペプチドＥＬＩＳＡ（２０μＭのペプチド）
Ａｂ１００のＡＢＣＢ５についての特異性。抗体を作製するために用いられたＡＢＣＢ５ペプチドに対して行ったＥＬＩＳＡを試験した。直鎖状ペプチドＥＬＩＳＡ結合研究は、特異性および／または交差反応性を評価するための、相同（ＡＢＣＢ１、４、１１）およびオルソロガスな（マウスＡＢＣＢ５）タンパク質の、ＡＢＣＢ５直鎖状エピトープペプチド（第３の細胞外ループ）および対応するペプチドセグメントに対する、定量的結合の比較評価であった（図２を参照）。配列がわずかに異なる３つのヒト相同タンパク質を、特異性を示すために用いた。Ａｂ１００は、３つの対照のいずれかに対して、いかなる認識可能な程度にも結合しなかった。抗体は、マウスＡＢＣＢ５（ヒトと比較して１つのアミノ酸置換）に対する結合を示さず、これは、毒性研究について望ましい特性である。霊長類配列は、エピトープ配列がヒトエピトープに対して同一であるので、試験しなかった。スクランブルされたペプチドを、陰性対照として用いた。試験されたペプチドのうちの全ては、全て合成により細胞外ループに似せて作出された直鎖状ペプチドである。Ｘ軸は、Ａｂ濃度である。Ｙ軸は、ＥＬＩＳＡの最適密度である（シグナルは結合を表す）。アイソタイプ抗体による非特異的なシグナルを減算し、これが、非特異的なアイソタイプ抗体が示されていない理由である。
【０３６２】
ＡＢＣＢ５組み換えタンパク質ＥＬＩＳＡ
ＡＢＣＢ５組み換えヒトタンパク質のＥＬＩＳＡ結合研究は、組み換えＡＢＣＢ５タンパク質に対する特異的結合の評価であった（図３を参照）。示されるものは組み換え完全タンパク質に結合し、これは、ペプチドに対してのみならず、また完全なタンパク質に対しても良好な結合を示す。アイソタイプは、ここで、対照として含まれる。
【０３６３】
環状（ビオチン化された）ペプチドＥＬＩＳＡ（２００ｎＭのペプチド）
ペプチドエピトープの環状バージョンを、直鎖状ペプチドから作製し、三次元構造を作出した。環状バージョンは、より良好にループに類似し得る。したがって、環状（ビオチン化された）ペプチドのＥＬＩＳＡ結合研究は、固定（ストレプトアビジンでプレコートされたプレート上での）のためのＮ末端ビオチン修飾を有する、ネイティブな環状ＡＢＣＢ５ペプチド（両端におけるさらなるシステインの間のジスルフィド結合による環化）の、特異的結合およびアフィニティーを評価した（図４Ａ～４Ｂを参照）。データをまた、下の表において数値的に示す：

【表９】

4A (Ab 対照減算なし)

	Ab100
Bmax	4.43
Kd (ug/mL)	4.935 (33.06 nM)
95% Cl Kd	4.008～6.096
R 二乗(曲線フィット)	0.9966

4B (BSA 対照を減算した)

	Ab100
Bmax	2.83
Kd (ug/mL)	6.164 (41.3 nM)
95% Cl Kd	4.987～7.656
R 二乗(曲線フィット)	0.9899

【０３６４】

フローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）結合研究－ＡＢＣＢ５＋亜集団を有するヒト腫瘍細胞株

ヒト腫瘍細胞株における細胞ＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価を、ＦＡＣＳ分析を用いて行った。検出は、ＡＰＣ標識された二次抗ヒト抗体により起こった（図５Ａ～５Ｄを参照）。図５Ａ～５Ｄは、抗体の２つの異なる濃度（暗色のバーは２５ｕｇ／ｍＬであり；より明色のバーは１２．５ｕｇ／ｍＬである）での、癌細胞の集団内でのＡＢＣＢ５＋細胞のパーセンテージを示す。図５Ａは、メルケル細胞癌細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図５Ｂは、Ｇ３６１メラノーマ細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図５Ｃは、Ａ３７５メラノーマ細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図５Ｄは、ＨＴ－２９大腸癌細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。様々な細胞株のゲートされた集団の％における様々なレベルは、集団内のＡＢＣＢ５＋細胞の様々な数を反映する。データは、抗体が、細胞の様々な集団における細胞表面ＡＢＣＢ５を特異的に認識することができることを示す。

【０３６５】

免疫蛍光（ＩＦ）染色－ヒト腫瘍細胞株ｗ／ＡＢＣＢ５＋亜集団

ヒト腫瘍細胞株における細胞ＡＢＣＢ５に対する特異的結合の評価および可視化を行った。５つの腫瘍細胞株に対する抗ＡＢＣＢ５抗体の結合を試験し、データを、図６において示す。図６Ａ～６Ｅは、癌細胞の集団内のＡＢＣＢ５＋細胞の染色を示す（再びＡＢＣＢ５を示す）。図６Ａは、メルケル細胞癌細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図６Ｂは、Ｇ３６１メラノーマ細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図６Ｃは、Ａ３７５メラノーマ細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図６Ｄは、ＨＴ－２９大腸癌細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。図６Ｅは、Ａ５４９　ＮＳＣＬＣ細胞の集団における特異的ＡＢＣＢ５＋染色細胞を示す。

【０３６６】

抗体媒介性細胞傷害性（抗腫瘍）エフェクター機能

腫瘍細胞株に対する平均効力／有効性を決定するために、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）レポーターバイオアッセイを行った（図７Ａ～７Ｂを参照）。細胞のパネルにおいて、Ａｂ１００による処置（図７Ａ）またはアイソタイプ対照（図７Ｂ）に対する応答におけるＡＤＣＣの誘導の倍増率を測定した。

腫瘍細胞株に対する平均効力／有効性を決定するために、抗体依存性細胞貪食（ＡＤＣＰ）レポーターバイオアッセイを行った（図８Ａ～８Ｂを参照）。細胞のパネルにおいて

、Ａｂ１００による処置（図８Ａ）またはアイソタイプ対照（図８Ｂ）に対する応答におけるＡＤＣＰの誘導の倍増率を測定した。

【０３６７】

（細胞ベースの）ｐＡｋｔ／Ａｋｔ ＥＬＩＳＡ－ヒト腫瘍細胞株ｗ／ＡＢＣＢ５＋亜集団

Ａｂ１００の細胞内シグナル伝達能力を評価するために、ＡＢ１００またはアイソタイプ対照により処置された細胞（Ｇ３６１－図９ＡまたはＡ３７５－図９Ｂ）におけるＡｋｔ１に対するｐＡｋｔ１の比を測定した。結果を、図９Ａ～９Ｂにおいて示す。観察されたリン酸化における変化は、ＡＢＣＢ５抗体が細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす能力を反映した。特異的抗体を用いてＡＢＣＢ５を遮断することは、リン酸化に関与する下流の反応を阻害する。したがって、比は、Ａｂ１００処置に対する応答において減少する。Ａｂは、対照と比較した比を著しく低下させた。

【０３６８】

例２－抗ＡＢＣＢ５のin vivo抗腫瘍有効性試験（マウスモデル）

実験１－図１０を参照

研究において用いられた腫瘍モデルは、Ａ３７５ヒト細胞由来腫瘍異種移植片（ＣＤＸ）メラノーマ（腫瘍予防モデル）であった。それは、抗体は、確立した腫瘍が発達する前に送達されるので、腫瘍予防モデルとして言及される。10^7個の細胞を、ｓ．ｃ．で投与した。マウス株は、ＮＭＲＩ（免疫免疫無防備状態ヌードマウスモデル）ｎｕ／ｎｕ（メス）であった。試験項目は、ｍＡｂ：Ａｂ１００、Ａｂ２およびアイソタイプ対照、ならびに抗体－薬物－抱合体（ＡＤＣ）を含んだ。ｍＡｂについては、以下の投与スキームに従った：Ａｂ１００について、６．４＆３．２ｍｇ／ｋｇ－第１～５日／週、４週間－ｉ．ｐ．（ｎ＝８）、Ａｂ２について、６．４ｍｇ／ｋｇ－第１～５日／週、４週間－ｉ．ｐ．（ｎ＝８）、およびアイソタイプ対照について、６．４ｍｇ／ｋｇ－第１～５日／週、４週間－ｉ．ｐ．（ｎ＝８））。抗体－薬物抱合体については、以下の投与スキームに従った：２．５ｍｇ／ｋｇ－１ｘ／週、４週間－ｉ．ｖ．（ｎ＝８）、およびアイソタイプ対照について、２．５ｍｇ／ｋｇ－１ｘ／週、４週間－ｉ．ｖ．（ｎ＝８）。

【０３６９】

ＤＡＲは、抗体に対する薬物の量を測定し、送達されるべき薬物の量についての有用な評価であり得る。黒色の矢印は、Ａｂが投与された日数を指し、赤色の矢印は、腫瘍播種日数を示す。図１０において表されるデータは、Ａｂ１００およびＡｂ２（薬物に抱合体化されていない）が、マウスにおいて、未処置およびアイソタイプ対照と比較して、腫瘍容積を著しく減少させたことを示す。ＡＤＣについての観察された腫瘍容積の減少は、最大であった。Ａｂ－薬物抱合体は、マウスにおいて、未処置およびアイソタイプ対照と比較して、腫瘍容積を著しく減少させた。

【０３７０】

実験２

ＣＴ２６．ｗｔ（ＣＲＬ－２６３８）マウス同一遺伝子大腸癌（腫瘍予防モデル）を、本研究において用いた。10^6個の細胞は、ｓ．ｃ．で投与した。マウス株は、Ｂａｌｂ／ｃ（メス）であった。試験項目は、抗体－薬物－抱合体およびアイソタイプ対照を含んだ。試験項目については、以下の投与スキームに従った：Ａｂ１０１－薬物抱合体については、４ｍｇ／ｋｇ－第１／３／７／１０／１３／１５／１７日（ｎ＝７）および２ｍｇ／ｋｇ－第１／３／７／１０／１３／１５／１７日（ｎ＝７）、およびアイソタイプ対照については、４ｍｇ／ｋｇ－第１／３／７／１０／１３／１５／１７日（ｎ＝７）および２ｍｇ／ｋｇ－第１／３／７／１０／１３／１５／１７日（ｎ＝７）、全てのｉ．ｖ．データは、Ａｂ１０１－薬物抱合体が、大腸癌のin vivoマウスモデルにおいて腫瘍容積を著しく減少させたことを示した。２～４ｍｇ／ｋｇの抗体の、著しい用量の差異が観察された。

【０３７１】

実験３

抗体および抗体－薬物－抱合体を研究するために、Ａ３７５（ＣＲＬ－１６１９）ヒト

ＣＤＸメラノーマ（全体的な生存分析）を用いた。10^7個の細胞をｓ．ｃ．で投与した。マウス株は、ＮＭＲＩ　ｎｕ／ｎｕ（メス）であった。試験項目は、複数の抗体－薬物－抱合体を含んだ。データは、Ａｂ１０１、Ａｂ４４およびＡｂ４２に基づく複数の抗体－薬物－抱合体が、未処置およびアイソタイプ対照と比較して、メラノーママウスにおける生存時間を著しく延長した。

【０３７２】

実験４

ＣＴ２６．ｗｔ（ＣＲＬ－２６３８）マウス同一遺伝子大腸癌（腫瘍予防モデル）を10^6個の細胞ｓ．ｃ．により用いた。マウス株は、Ｂａｌｂ／ｃ（メス）であった。試験項目は、Ａｂ１０１、Ａｂ４４およびアイソタイプ対照による抗体－薬物－抱合体を含んだ。データは、Ａｂ１０１およびＡｂ４４（薬物に対して抱合体化されたＡｂ）が、マウスにおいて、未処置およびアイソタイプ対照と比較して、絶対的な腫瘍容積を著しく増大させた。

本明細書において開示される多数の他の抗体に対して、さらなる実験を行った。データのうちの一部を、図１１～２４において示す。

【０３７３】

別段に記述されない限り、本明細書において記載される濃度または濃度範囲などの任意の数値は、全ての場合において用語「約」により修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、数値は、典型的には、列記される値の±１０％を含む。例えば、１ｍｇ／ｍＬの濃度は、０．９ｍｇ／ｍＬ～１．１ｍｇ／ｍＬを含む。同様に、１％～１０％の濃度範囲（ｗ／ｖ）は、０．９％（ｗ／ｖ）～１１％（ｗ／ｖ）を含む。本明細書において用いられる場合、数値範囲の使用は、文脈が明らかに他を示さない限り、当該範囲内の全ての可能な部分範囲、全ての個々の数値範囲および値のフラクションを明示的に含む。

【０３７４】

別段に示さない限り、要素のシリーズに先行する用語「少なくとも」は、当該シリーズ中の全ての要素を指すものと理解されるべきである。当業者は、本明細書において記載される本発明の特異的な態様に対する多くの均等物を、認識するか、従来の実験のみを用いて確認することができる。かかる均等物は、本発明により包含されることが意図される。

【０３７５】

また、当業者により理解されるであろうとおり、本明細書において用いられる用語「約（about）」、「約（approximately）」、「一般に」、「実質的に」などは、好ましい発明の構成成分の寸法または特徴を指す場合、記載される寸法／特徴は、厳密な境界またはパラメーターではなく、それらからのマイナーなバリエーションであって、機能的に同じであるかまたは類似するものを除外しないことを示すことが、理解されるべきである。最低でも、数値的パラメーターを含むかかる参照は、バリエーションを含み、これは、当該分野において受け入れられる数学的および産業的原則（例えば、切り上げ（rounding）、測定または他の系統の誤差、製作公差など）を用いて、最小の桁を変化させないであろう。

【０３７６】

本発明の実施は、別段に示されない限り、従来の分子生物学の技術（組み換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学を使用し、これらは、当該分野における技術の範囲内である。かかる技術は、文献において完全に説明される。さらなる詳細なしで、当業者は、上の記載に基づいて、本発明をその完全な程度まで利用することができると考えられる。以下の具体的な態様は、したがって、単に説明的なものとして解釈されるべきであり、決して本開示の残りを限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書において引用される全ての刊行物は、本明細書において参照される目的または主題について、参考として援用される。

【０３７７】

いくつかの発明の態様が本明細書に記載および図示されているが、当業者は、機能を実

施するための、および／または結果および／または本明細書に記載の１以上の利点を得るための様々な他の手段および／または構造を容易に想定するであろうし、かかるバリエーションおよび／または改変の各々は、本明細書に記載の発明の態様の範囲内であると考えられる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載のすべてのパラメーター、寸法、材料、および構成が例示的であることを意味し、実際のパラメーター、寸法、材料、および／または構成が、発明の教示が使用される特定の用途（単数または複数）に依存するであろうことを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載の特定の発明の態様に対する多くの均等物を認識するか、または定型的な実験法のみを使用して確認することができる。したがって、上記の態様は例としてのみ提示され、添付の特許請求の範囲およびそれに対する均等物の範囲内で、発明の態様は、具体的に記載および請求される以外の方法で実行できることを理解されたい。本開示の発明の態様は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法の各々を対象とする。加えて、かかる特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法が相互に矛盾しない場合、かかる特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法の２以上の任意の組み合わせが、本開示の発明の範囲内に含まれる。

【０３７８】

本明細書に定義および使用されるすべての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文書における定義、および／または定義された用語の通常の意味を制御するように理解されるべきである。

本明細書に開示のすべての参考文献、特許、および特許出願は、各々が引用されている主題に関して参照により組み込まれ、いくつかのケースにおいて、文書の全体を包含することがある。

本明細書および特許請求の範囲において、本明細書に使用される不定冠詞「ａ」および「ａｎ」は、反対に明確に示されない限り、「少なくとも１」を意味すると理解されるべきである。

【０３７９】

本明細書および特許請求の範囲において、本明細書に使用される「および／または」という句は、そのように結合された要素、すなわち、いくつかのケースにおいては結合的に存在し、他のケースにおいては分離的に存在する要素の「いずれかまたは両方」を意味すると理解されるべきである。「および／または」でリストされた複数の要素は、同じ方法で解釈するべきであり、すなわち、そのように結合された要素の「１以上」である。「および／または」節によって具体的に識別される要素以外の他の要素は、具体的に識別される要素に関連するかどうかに関わらず、任意に存在し得る。よって、非限定例として、「Ａおよび／またはＢ」への参照は、「含む」などのオープンエンドの言葉と併せて使用されるとき、一態様において、Ａのみ（任意にＢ以外の要素を含む）；別の態様において、Ｂのみ（任意にＡ以外の要素を含む）；さらに別の態様において、ＡおよびＢの両方（任意に他の要素を含む）等を参照し得る。

【０３８０】

本明細書および特許請求の範囲において、本明細書に使用される「または」は、上に定義された「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リストにおける項目を区切るとき、「または」または「および／または」は包括的であると解釈されるものとする。すなわち、要素の数またはリストの少なくとも１を含むが、複数も含み、および、任意に、追加のリストされていない項目も含むものと解釈される。「１つのみ」または「正確に１つ」、または特許請求の範囲で使用されるときの「からなる」など、反対に明確に示される用語のみが、要素の数またはリストの正確に１つの要素を含むことを指すであろう。一般に、本明細書に使用される「または」という用語は、「いずれか」、「１つ」、「１つのみ」、または「正確に１つ」などの排他性の用語が先行するときにのみ、排他的代替（すなわち、「一方または他方、しかし両方ではない」）を示すと解釈されるものとする。「本質的にからなる」は、特許請求の範囲で使用されるとき、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有するものとする。

【０３８１】
本明細書および特許請求の範囲において、本明細書に使用される、１以上の要素のリストに関連する「少なくとも１」という句は、要素のリストにおける任意の１以上の要素から選択される少なくとも１の要素を意味するが、要素のリスト内に具体的にリストされている各々およびすべての要素の少なくとも1を必ずしも含まず、要素のリストにおける要素の任意の組み合わせを除外しないと理解されるべきである。この定義はまた、「少なくとも１」という句が参照する要素のリスト内で具体的に識別される要素以外の要素が、具体的に識別されるそれらの要素に関連するかどうかに関わらず、任意に存在できることも可能にする。よって、非限定例として、「ＡおよびＢの少なくとも１」（または、同等に「ＡまたはＢの少なくとも１」、または同等に「Ａおよび／またはＢの少なくとも１」）は、一態様において、少なくとも１（任意に２以上を含む）のＡ（Ｂが存在しない）（および任意にＢ以外の要素を含む）；別の態様において、少なくとも１（任意に２以上を含む）のＢ（Ａが存在しない）（および任意にＡ以外の要素を含む）；さらに別の態様において、少なくとも１（任意に２以上を含む）のＡおよび少なくとも１（任意に２以上を含む）のＢ（および任意に他の要素を含む）等を参照し得る。
【０３８２】
また、反対のことが明確に示されていない限り、複数のステップまたは行為を含む本明細書に記載の任意の方法において、方法のステップまたは行為の順序は、必ずしも方法のステップまたは行為が記載されている順序に限定されないことも理解されたい。
【０３８３】
請求の範囲において、ならびに本明細書において、全ての移行句「含むこと（comprising）」、「含むこと（including）」、「含むこと（carrying）」、「有すること（having）」、「含むこと（containing）」、「含むこと（involving）」、「保持すること（holding）」、「～から構成される（composed of）」などは、オープンエンド型である、すなわちそれを含むがそれに限定されないことを意味するものと理解されるべきである。移行句「～からなること（consisting of）」および「～から本質的になる（consisting essentially of）」のみが、それぞれクローズ型またはセミクローズ型の移行句であるべきであり、このことは、米国特許庁特許審査便覧（United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures）、セクション２１１１．０３において記載されるとおりである。この文書においてオープンエンド型移行句（例えば、含むこと（comprising）」）を用いて記載される態様はまた、代替的態様において、オープンエンド型移行句により記載される特徴「からなること（consisting of）」および「から本質的になる（consisting essentially of）」としても企図されることが、理解されるべきである。例えば、本開示が、「ＡおよびＢを含む組成物」を記載する場合、本開示はまた、代替的態様である「ＡおよびＢからなる組成物」および「ＡおよびＢから本質的になる組成物」を企図する。

【図面】

【図１】

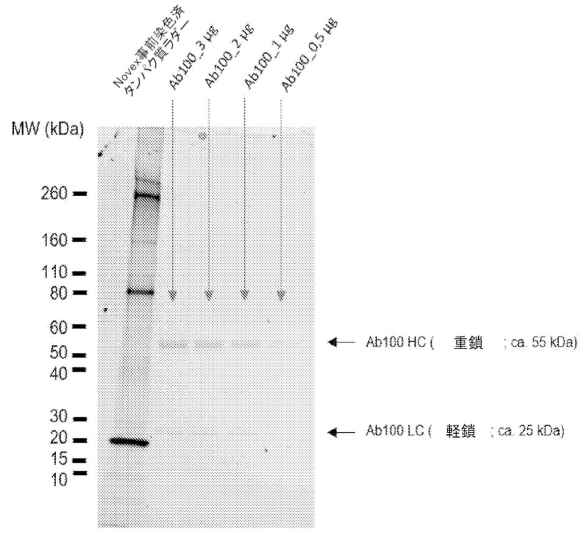


図 1

【図２】

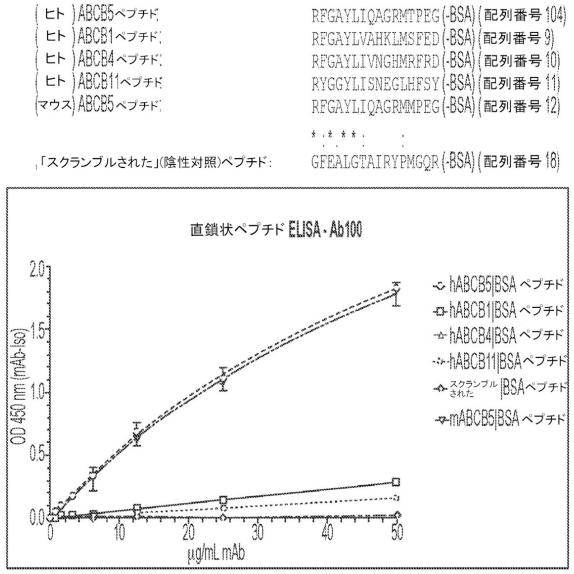


図 2

【図３】

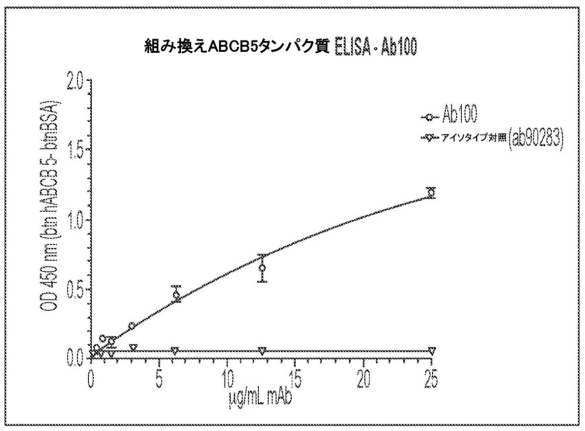


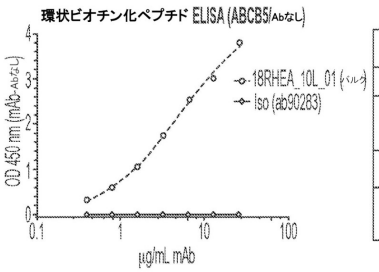
図 3

【図４】

(ヒト)ABCB5ペプチド: (ビオチン) CRFGAYLIQAGRMTPEGC 配列番号 24

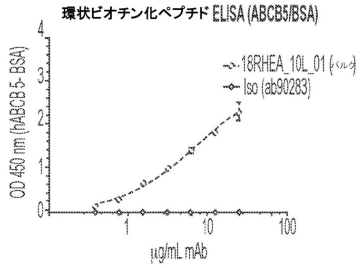
「スクランブルされた」(陰性対照)ペプチド: (ビオチン) CGFEALGTAIRYPMGQRC 配列番号 25

(注意：スクランブルされた陰性対照ペプチドへの結合は示されない。
通常はプレート上のシグナルはバックグラウンドレベル)



	Ab100
Bmax	4.43
Kd [μg/mL]	4.935 (33.06 nM)
95% CI Kd	4.008～6.096
R二乗 (曲線のフィット)	0.9966

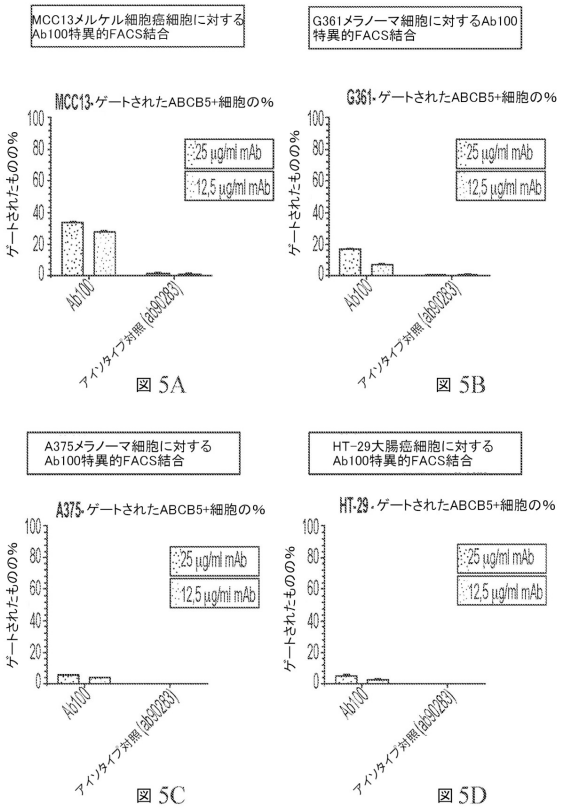
図 4A



	Ab100
Bmax	2.83
Kd [μg/mL]	6.164 (41.30 nM)
95% CI Kd	4.987～7.656
R二乗 (曲線のフィット)	0.9899

図 4B

【図５】



【図６】

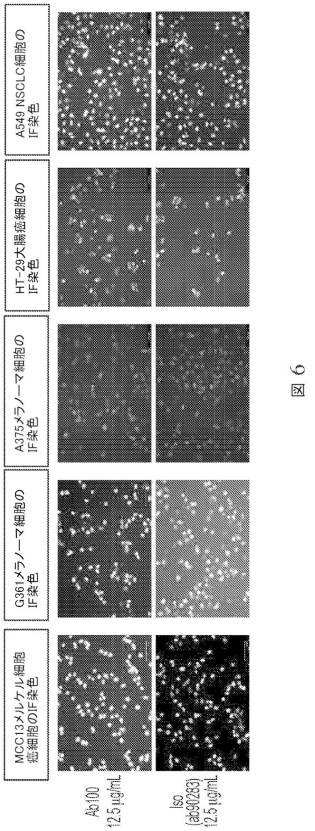


図 6

【図７】

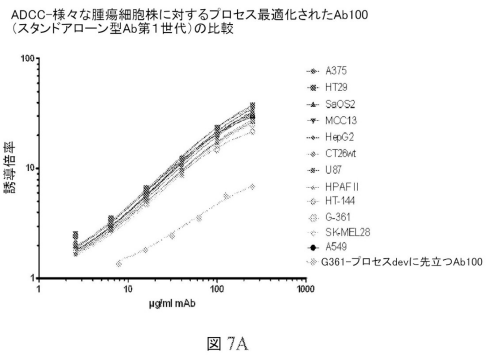


図 7A

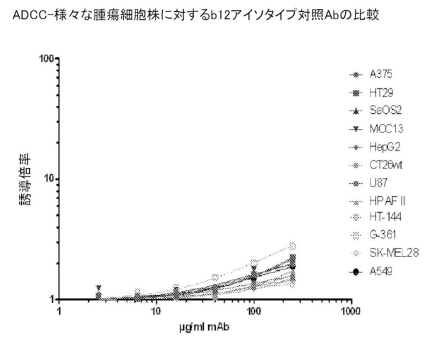


図 7B

【図８】

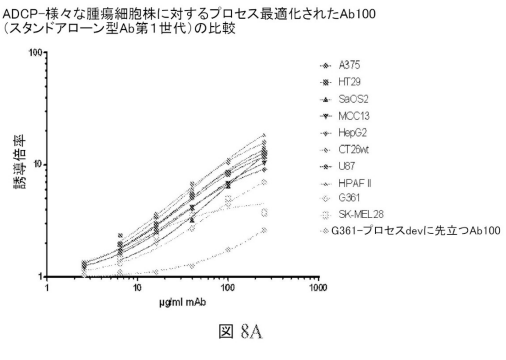


図 8A

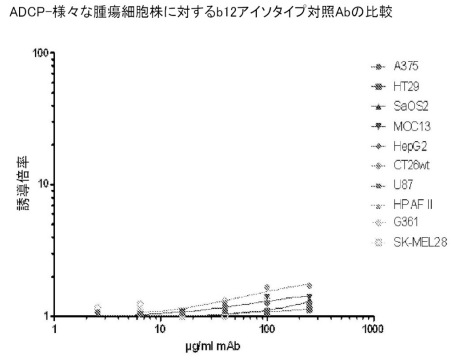


図 8B

【図９】

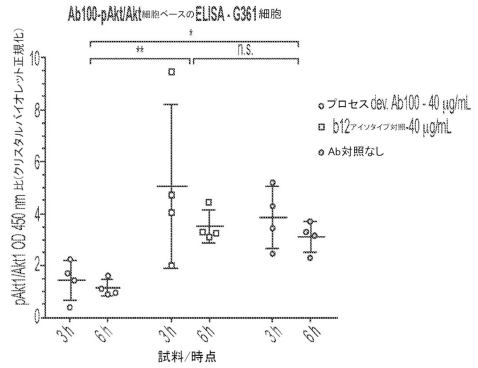


図 9A

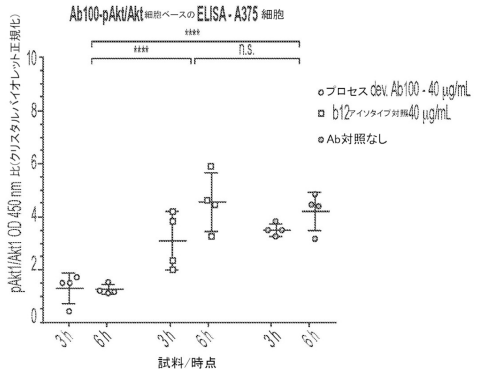


図 9B

【図１０】

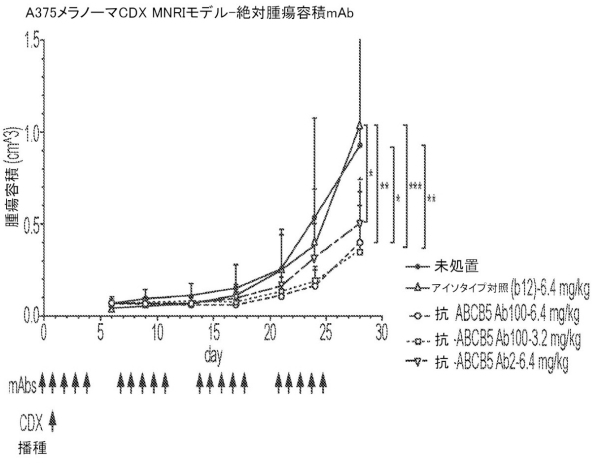


図 10

【図１１】

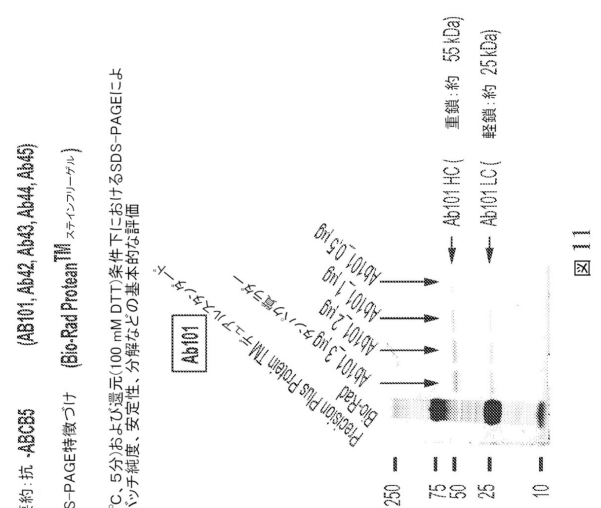


図 11

【図１２】

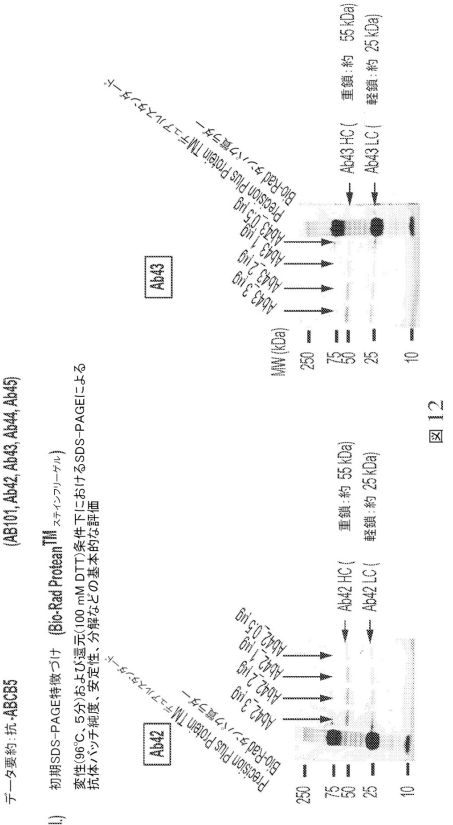


図 12

【図１３】

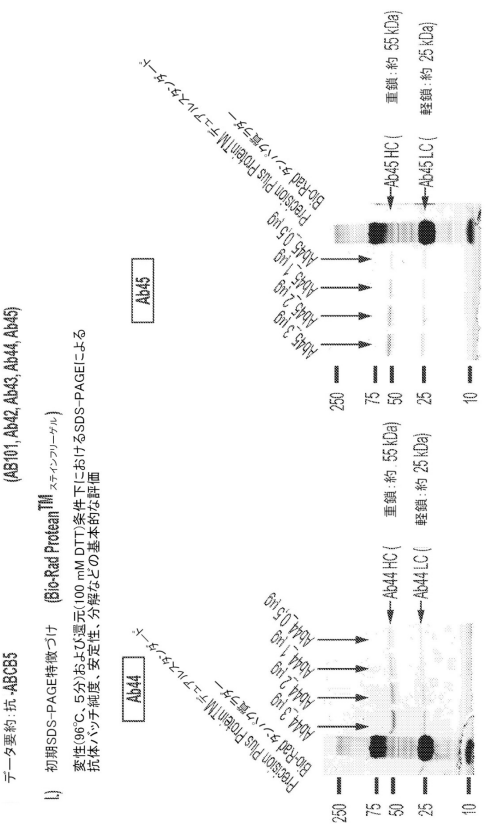


図 13

【図１４】

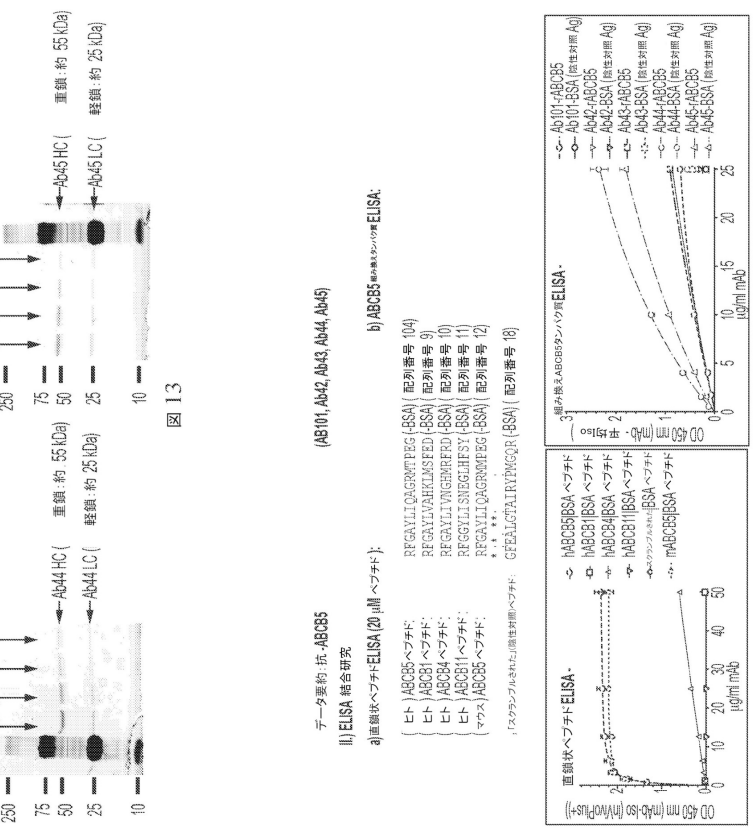


図 14

【図１５】

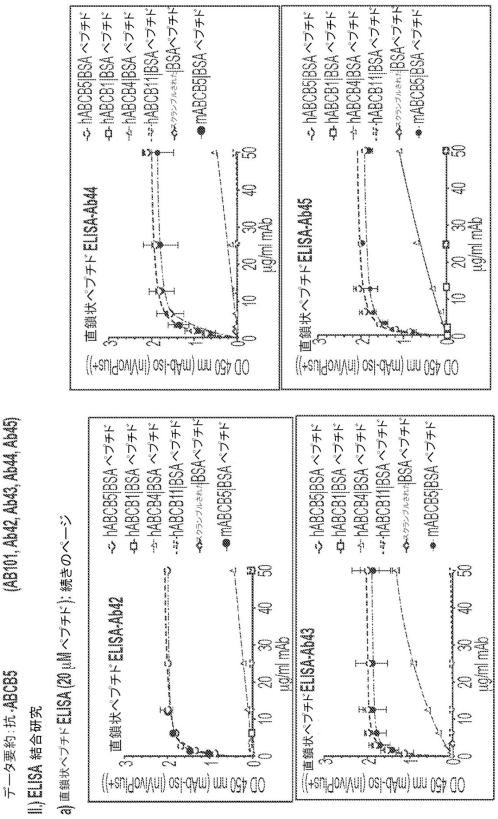
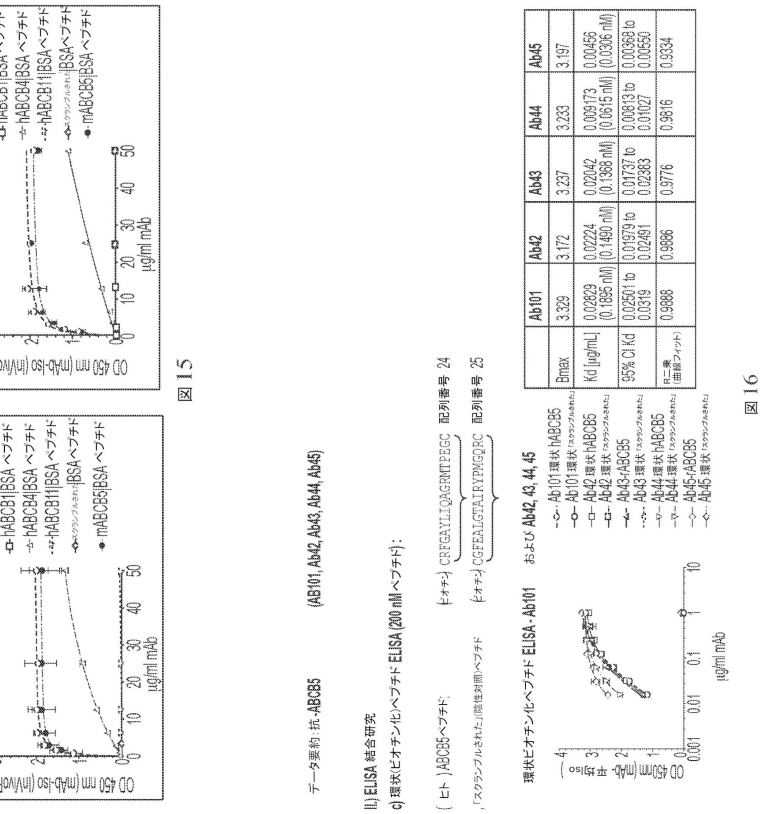


図 15

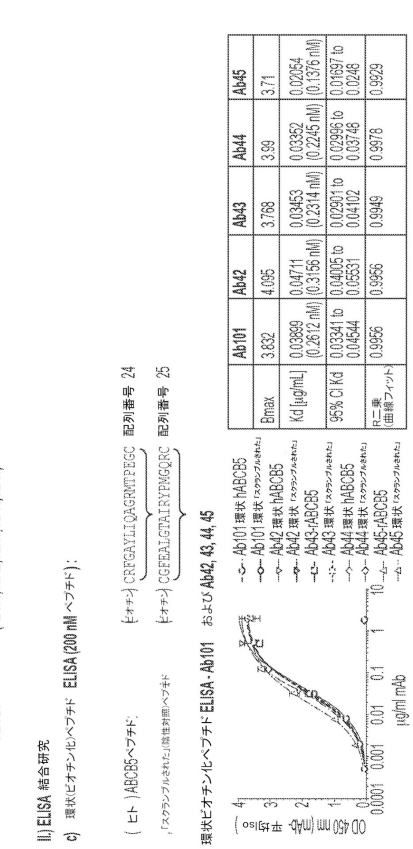
【図１６】



	Ab101	Ab42	Ab43	Ab44	Ab45
Bmax	3.329	3.172	3.237	3.233	3.197
Kd [µg/mL]	0.02829 (0.1895 nM)	0.02224 (0.1490 nM)	0.02042 (0.1368 nM)	0.009173 (0.01615 nM)	0.00456 (0.0306 nM)
95% CI Kd	0.02501 to 0.03319	0.01979 to 0.02491	0.01737 to 0.02383	0.00813 to 0.01027	0.003693 to 0.00550
R二乗 (曲線フィット)	0.9888	0.9886	0.9776	0.9816	0.9334

図 16

【図１７】



	Ab101	Ab42	Ab43	Ab44	Ab45
Bmax	3.632	4.095	3.768	3.99	3.71
Kd [μg/mL]	0.03869 (0.2612 nM)	0.04711 (0.3166 nM)	0.03453 (0.2314 nM)	0.03352 (0.2245 nM)	0.02054 (0.1376 nM)
95% CI Kd	0.03341 to 0.04544	0.04005 to 0.05531	0.02901 to 0.04102	0.02996 to 0.03745	0.01697 to 0.0246
R二乗 (曲線フィット)	0.9956	0.9956	0.9949	0.9978	0.9929

図１７

【図１８】

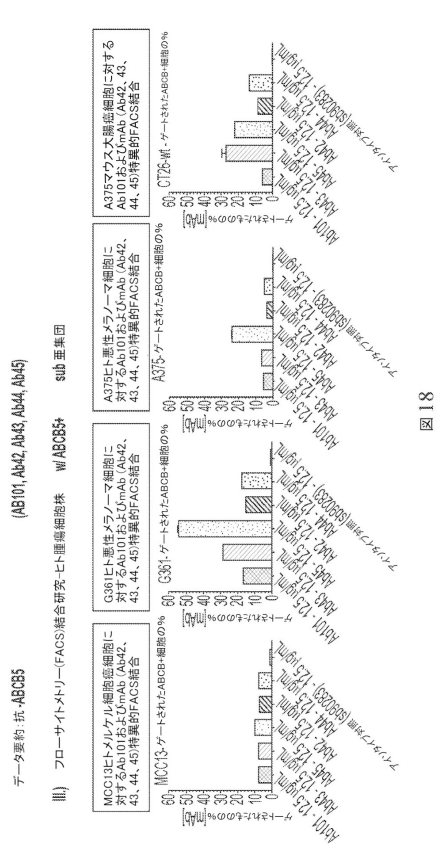


図１８

【図１９】

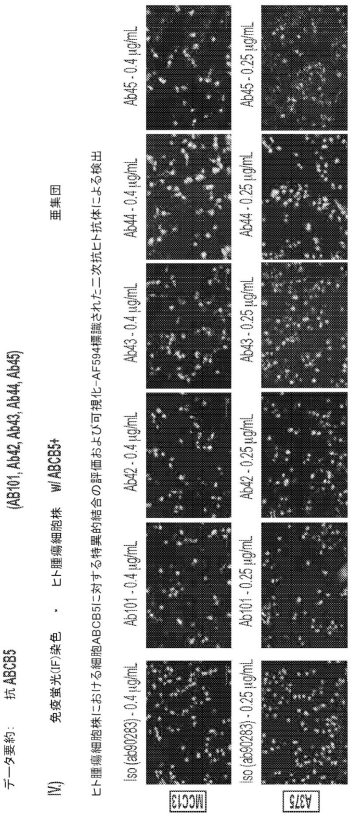


図１９

【図２０】

図２０

【図２１】

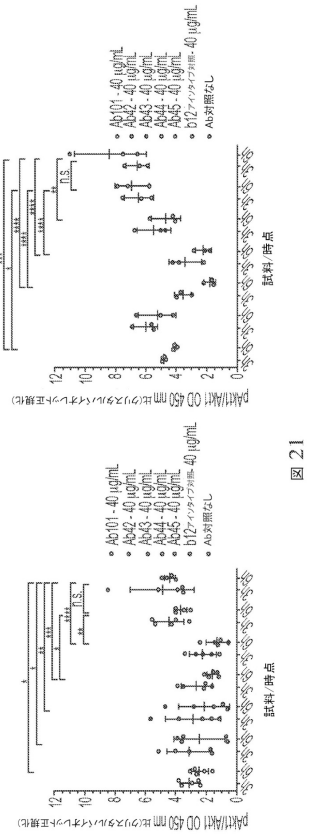


図 23

【図２２】

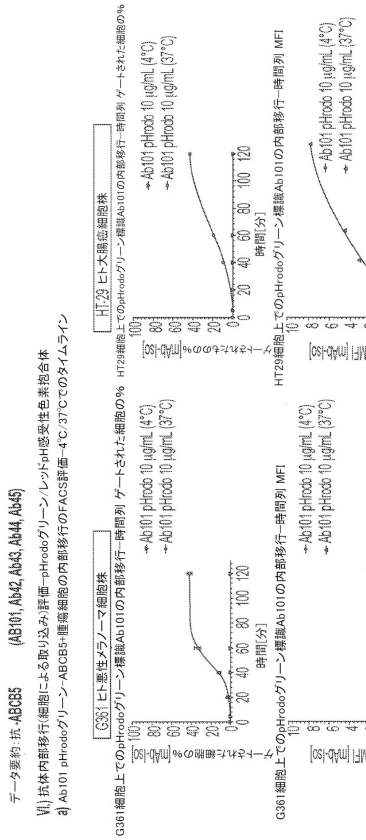


図 22

【図２３】

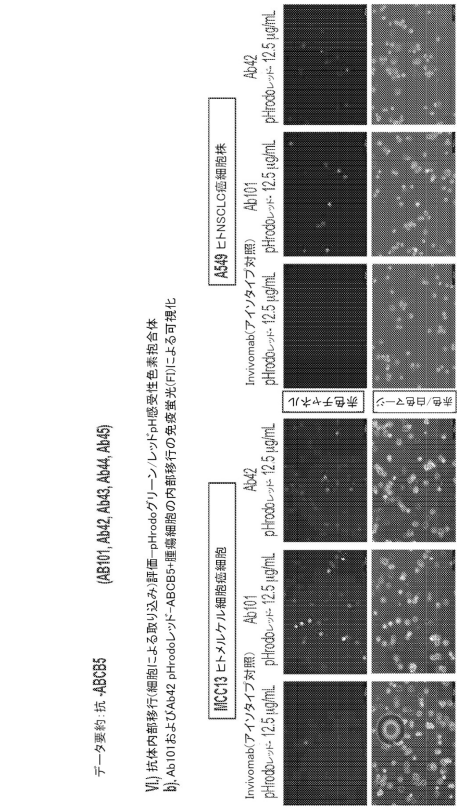


図 23

【図２４】

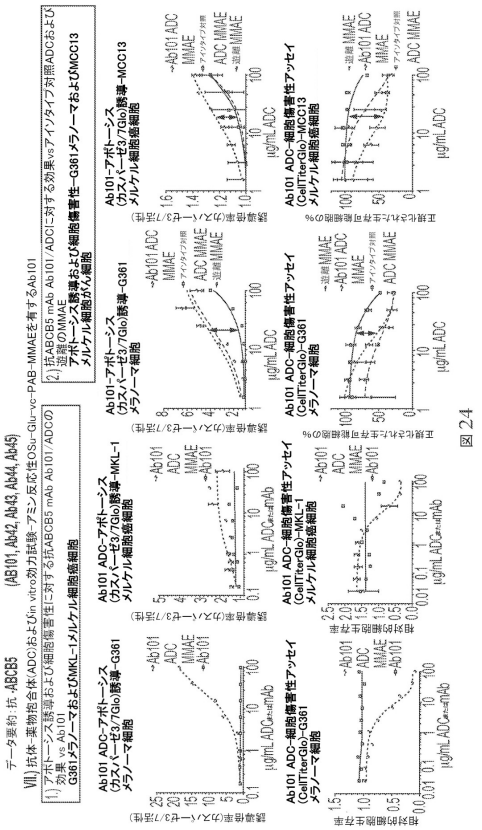


図 24

【配列表】
20235241020000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/030342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/85 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

DATABASES: EPODOC, WPIAP, MEDLINE, PATENW, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, . Keywords: ATP binding cassette subfamily B member 5, ABCB5, ATP binding cassette B5, p-glycoprotein ABCB subfamily B member 5, ATP binding cassette transporter subfamily B member 5, ATP binding cassette transporter MDR-TAP member 5, antibody, immunoglobulin, anti-ABCB5, drug conjugate, immunoconjugate, MMAE, +auristatin, dolastatin, linker, bispecific, +CD16, +CD3, immune effector cell, chimeric antigen receptor, CAR_T, T_CAR, CAR immune_cell, CAR T_cell+, cancer or tumo?r or carcinoma and like terms. GENOMEQUEST: All protein databases. [SEQ49,57,66 and SEQ73,77,79], [SEQ116 and SEQ46], [SEQ55,64,71 and SEQ80,78,81], [SEQ117 and SEQ47], [SEQ(109 or 110) with (111 or 112) with SEQ(66 or 113)], [SEQ(114 or 115) with SEQ(77 or78) with SEQ(79 or 81)], [SEQ(49 or 50) with SEQ(57 or 58 or 59 = consensus SEQ111) with SEQ66], [SEQ55 with SEQ(64 or 65) with SEQ71], [SEQ56 with SEQ[64 with SEQ72], [SEQ(73 or 74 = consensus seq114) with SEQ77 and SEQ79], [SEQ(75 or 76 or 80) with SEQ78 and SEQ81]. Applicant and/or Inventor searches of the patent and non-patent literature was performed using Patentscope, PubMed, and in internal databases provided by IP Australia.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 July 2021	26 July 2021
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Monica Graham AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833179

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2021/030342
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/065711 A1 (ADIMAB, INC.) 10 June 2010 (D1: see abstract, summary of the invention, page 12 lines 12-21, page 13 lines 23-31, page 14 line 3–page 16 line 9, Examples 2-4, SEQ ID NOs: 6-9 and claims).	3-7, 20-22, 24, 27-41, 49-53, 56-61, 63 and 66
X	Frank, NY. et al. "Regulation of Progenitor Cell Fusion by ABCB5 P-glycoprotein, a Novel Human ATP-binding Cassette Transporter" J Biol Chem. 2003 Nov 21;278(47):47156-65. doi: 10.1074/jbc.M308700200. Epub 2003 Sep 7. PMID: 12960149. (D2: see page 47157 left column last paragraph)	3-7, 21, 22, 49, and 56
X	WO 2016/179576 A1 (BIOXCEL CORPORATION) 10 November 2016 (D3: see abstract, paragraphs [0039], [0052]-[0064], [00124], SEQ ID NO: 10 and claims)	3-5, 20-22, 27-29, 49 and 56-63
X	WO 2001/094400 A2 (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.) 13 December 2001 (D4: see page 17 lines 20-30, SEQ ID NO. 19)	3-5, 7 and 21
X	WO 2008/127656 A1 (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.) 23 October 2008 (D5: see abstract, page 1 lines 16 – page 6 line 14, page 12 lines 4-12, page 13 line 31-page 14 line 15, page 39 lines 16-28, page 45 line 3-page 47 line 16 claims).	3-7, 20-23, 27-35, 37, 39-41, 49-53, 56-61, 63, 64, 66 and 67
A	Gao, Y. et al. "Efficient inhibition of multidrug-resistant human tumors with a recombinant bispecific anti-P-glycoprotein x anti-CD3 diabody" Leukemia. 2004 Mar;18(3):513-20. doi: 10.1038/sj.leu.2403267. PMID: 14981526. (D6: see whole document)	42-48
P,X	WO 2020/198611 A1 (CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION; TICEBA GMBH) 01 October 2020 (D7: see Table 3)	3-7, 21, 22, 56 and 61.

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2021/030342

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2010/065711 A1	10 June 2010	WO 2010065711 A1	10 Jun 2010
WO 2016/179576 A1	10 November 2016	WO 2016179576 A1	10 Nov 2016
		US 2018134771 A1	17 May 2018
WO 2001/094400 A2	13 December 2001	WO 0194400 A2	13 Dec 2001
		CA 2411101 A1	13 Dec 2001
		EP 1290028 A2	12 Mar 2003
		EP 1290028 B1	23 Dec 2009
		EP 2182005 A1	05 May 2010
		EP 2182005 B1	25 Mar 2015
		EP 2230253 A1	22 Sep 2010
		EP 2230253 B1	07 Aug 2013
		EP 2298799 A1	23 Mar 2011
		EP 2298799 B1	15 Nov 2017
		EP 3333182 A1	13 Jun 2018
		HK 1143823 A1	14 Jan 2011
		HK 1257165 A1	18 Oct 2019
		US 2002037522 A1	28 Mar 2002
		US 6846883 B2	25 Jan 2005
		US 2005049185 A1	03 Mar 2005
		US 7465554 B2	16 Dec 2008
		US 2009162873 A1	25 Jun 2009
		US 8076091 B2	13 Dec 2011
		US 2010145030 A1	10 Jun 2010
		US 8425876 B2	23 Apr 2013
		US 2012034196 A1	09 Feb 2012
		US 8507273 B2	13 Aug 2013
		US 2013287785 A1	31 Oct 2013
		US 9561264 B2	07 Feb 2017
WO 2008/127656 A1	23 October 2008	WO 2008127656 A1	23 Oct 2008
		AU 2008239633 A1	23 Oct 2008
		AU 2008239633 B2	29 May 2014
		CA 2718573 A1	23 Oct 2008

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2021/030342

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		EP 2155248 A1	24 Feb 2010
		EP 2155248 B1	10 Jun 2015
		EP 2644205 A1	02 Oct 2013
		EP 2644205 B1	13 Jun 2018
		EP 3431103 A1	23 Jan 2019
		JP 2010534191 A	04 Nov 2010
		JP 5889527 B2	22 Mar 2016
		JP 2016188248 A	04 Nov 2016
		JP 6268237 B2	24 Jan 2018
		JP 2018052979 A	05 Apr 2018
		JP 6530044 B2	12 Jun 2019
		JP 2014133770 A	24 Jul 2014
		US 2009117117 A1	07 May 2009
		US 7928202 B2	19 Apr 2011
		US 2011165149 A1	07 Jul 2011
		US 8697072 B2	15 Apr 2014
		US 2014302031 A1	09 Oct 2014
		US 9266946 B2	23 Feb 2016
		US 2016136297 A1	19 May 2016
		US 9855342 B2	02 Jan 2018
WO 2020/198611 A1	01 October 2020	WO 2020198611 A1	01 Oct 2020
		US 2021095254 A1	01 Apr 2021

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/030342

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

The following sequences were searched: [SEQ49,57,66 and SEQ73,77,79], [SEQ116 and SEQ46], [SEQ55,64,71 and SEQ80,78,81], [SEQ117 and SEQ47], [SEQ(109 or 110) with SEQ(111 or 112) with SEQ(66 or 113)], [SEQ(114 or 115) with SEQ(77 or78) with SEQ(79 or 81)], [SEQ(49 or 50) with SEQ(57 or 58 or 59 = consensus SEQ111) with SEQ66], [SEQ55 with SEQ(64 or 65) with SEQ71], [SEQ56 with SEQ64 with SEQ72], [SEQ(73 or 74 = consensus seq114) with SEQ77 and SEQ79] and [SEQ(75 or 76 or 80) with SEQ78 and SEQ81]

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19		4H045
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00		
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	C	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	39/395	D	
A61P 35/04 (2006.01)		A61K	39/395	E	
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	39/395	L	
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	39/395	M	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	39/395	T	
A61K 38/07 (2006.01)		A61K	39/395	Y	
A61K 38/06 (2006.01)		A61P	35/00		
A61K 35/12 (2015.01)		A61P	35/04		
A61K 35/17 (2015.01)		A61P	43/00	121	
A61K 49/00 (2006.01)		A61K	47/68		
A61P 35/02 (2006.01)		A61K	45/00		
A61K 39/44 (2006.01)		A61K	48/00		
G01N 33/53 (2006.01)		A61K	38/07		
		A61K	38/06		
		A61P	43/00	111	
		A61K	35/12		
		A61K	35/17		
		A61K	49/00		
		A61P	35/02		
		A61K	39/44		
		G01N	33/53	D	

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

(71)出願人 522425507
レアセル ゲーエムベーハー ウント コー．カーゲー
ＲＨＥＡＣＥＬＬ ＧＭＢＨ ＆ ＣＯ．ＫＧ
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ６９１２０、イム ノイエンハイマー フェルト ５１７
Ｉｍ Ｎｅｕｅｎｈｅｉｍｅｒ Ｆｅｌｄ ５１７， ６９１２０ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ， Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人 100102842
弁理士 葛和 清司
(72)発明者 フランク，マーカス，エイチ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３８、ケンブリッジ、ブルーアー ストリート ９
(72)発明者 ガンス，クリストフ
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ディー－６９１２０、イム ノイエンハイマー フェルト ５１７、ケア オブ ティセバ ゲーエムベーハー、ティシュー アンド セル バンキング
(72)発明者 マスロ，クリストフ
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ６９１２０、イム ノイエンハイマー フェルト ５１７、ケア オブ レアセル
(72)発明者 クルス，マーク アンドレアス
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ディー－６９１２０、イム ノイエンハイマー フェルト ５１

７、ケア オブ ティセバ ゲーエムベーハー、ティシュー アンド セル バンキング
(72)発明者 レケンベイル，ジャン
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ６９１２０、イム ノイエンハイマー フェルト ５１７、ケア オブ レアセル

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA93Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44 CA46
4C076 AA11 AA22 AA29 AA31 AA36 AA53 AA95 BB01 BB11 BB13
BB15 BB16 BB21 BB22 BB24 BB25 BB29 CC27 CC29 CC41 DD34
DD55 EE03 EE23 EE24 EE30 EE41 EE59 FF31 FF68
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 AA19 BA01 BA15 BA16 BA23 CA59
MA02 MA05 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55
MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA65 MA66 NA05 NA10 NA13 NA14
ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC022 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA16 AA26 BB31 BB36 BB41 BB43 CC22 CC23
DD62 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG06 GG08 GG10 HH11
JJ02 JJ03 JJ11 KA03 KA04 KA05 KA27 KA36 KB56 KB82 LL18
4C087 AA01 AA02 AA03 BB43 BB65 MA02 NA05 NA10 NA14 ZB26
ZB27 ZC02 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20
EA50 FA74