【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和5年8月3日(2023.8.3)

【国際公開番号】WO2021/020845
【公表番号】特表2022-542670(P2022-542670A)
【公表日】令和4年10月6日(2022.10.6)
【年通号数】公開公報(特許)2022-184
【出願番号】特願2022-504629(P2022-504629)
【国際特許分類】
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
【FI】
C07K 16/46 ZNA
C07K 16/28
A61P 35/00
A61K 39/395 N
C12P 21/08
C12N 15/13
C12N 15/62 Z

【手続補正書】
【提出日】令和5年7月26日(2023.7.26)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）抗４－１ＢＢ抗体又はその抗原結合断片、及び
（ｂ）抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片
を含み、抗４－１ＢＢ抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号１、２、又は３のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ１；
配列番号４、５、又は６のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ２；
配列番号７、８、９、１０、又は１１のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ３；
配列番号１２又は１３のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ１；
配列番号１４又は１５のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ２；及び
配列番号１６又は１７のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ３
を含む、抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項２】
抗４－１ＢＢ抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、又は２９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び
配列番号３０、３１、３２、３３、３４、又は８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項１に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項３】
抗４－１ＢＢ抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号５６、５７、５８、５９、６０、又は６１のアミノ酸配列を含む重鎖；及び
配列番号６２、６３、又は６４のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１又は２に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項４】
抗４－１ＢＢ抗体又はその抗原結合断片が、抗４－１ＢＢ抗体の抗４－１ＢＢ　ｓｃＦｖである、請求項１又は２に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項５】
抗４－１ＢＢ　ｓｃＦｖが、重鎖可変領域と、軽鎖可変領域との間に、ペプチドリンカーを更に含む、請求項４に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項６】
抗ＥＧＦＲ抗体が、セツキシマブである、請求項１～５のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項７】
抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片が：
配列番号６５のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ１；
配列番号６６のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ２；
配列番号６７のアミノ酸配列を含むＨ－ＣＤＲ３；
配列番号６８のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ１；
配列番号６９のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ２；及び
配列番号７０のアミノ酸配列を含むＬ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項８】
抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片が：
配列番号７１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項９】
抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片が：
配列番号７３又は７４のアミノ酸配列を含む重鎖；及び
配列番号７５のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１０】
抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片が、抗ＥＧＦＲ抗体の抗ＥＧＦＲ　ｓｃＦｖである、請求項１～８のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１１】
抗ＥＧＦＲ　ｓｃＦｖが、重鎖可変領域と、軽鎖可変領域との間に、ペプチドリンカーを更に含む、請求項１０に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１２】
（ａ）抗ＥＧＦＲ抗体の完全長形態、及び
抗４－１ＢＢ抗体のｓｃＦｖ、又は、
（ｂ）抗４－１ＢＢ抗体の完全長形態、及び
抗ＥＧＦＲ抗体のｓｃＦｖ
を含む、請求項１、２及び６～８のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。

【請求項１３】
配列番号７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３又は８４のアミノ酸配列を含むポリペプチド；及び
　配列番号７５のアミノ酸配列を含むポリペプチド
を含む、請求項１、２及び６～８のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１４】
配列番号７９のアミノ酸配列を含むポリペプチド；及び
　配列番号７５のアミノ酸配列を含むポリペプチド
を含む、請求項１、２及び６～８のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１５】
　請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの治療又は防止のための薬学的組成物。
【請求項１６】
　がんが、ＥＧＦＲの発現により特徴づけられる、請求項１５に記載の薬学的組成物。
【請求項１７】
　請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、免疫応答を増強するための薬学的組成物。
【請求項１８】
　がんの治療又は防止における使用のための、請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項１９】
　がんが、ＥＧＦＲの発現により特徴づけられる、請求項１８に記載の使用のための抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項２０】
　免疫応答の増強における使用のための、請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体。
【請求項２１】
請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体をコードするポリヌクレオチド。
【請求項２２】
請求項２１に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。
【請求項２３】
請求項２１に記載のポリヌクレオチドを含む、組換え細胞。
【請求項２４】
請求項２１に記載のポリヌクレオチドを細胞に発現させることを含む、請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗４－１ＢＢ／抗ＥＧＦＲ二重特異性抗体を調製する方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１２１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１２１】
１．２．　４－１ＢＢに対するｓｃＦｖ抗体の調製
　重鎖可変領域の４４位におけるアミノ酸残基「Ｇ」を、「Ｃ」で置換し、軽鎖可変領域の１０３位におけるアミノ酸残基「Ｇ」を、「Ｃ」で置換した、実施例１．１の表６～１３に示された、４－１ＢＢに対する完全ヒトモノクローナル抗体の可変領域を使用して、（Ｎ’）－ＶＬ－リンカー－ＶＨ－（Ｃ’）の構造を伴う抗４－１ＢＢ　ｓｃＦｖ抗体を調製した。ｓｃＦｖ内の、このような「Ｇ」から「Ｃ」へのアミノ酸置換は、ｓｃＦｖを、

１つの標的特異的部分として含む、二重特異性抗体の安定性の増大に寄与しうる。調製された抗４－１ＢＢ　ｓｃＦｖのアミノ酸配列を、以下の表１４～１９に例示するが、当業者は、以下の実施形態において、（ＧＧＧＧＳ）２、（ＧＧＧＧＳ）３、（ＧＧＧＧＳ）４、又は（ＧＳ）９など、多様な種類のペプチドリンカーの適用を含む、アミノ酸配列の変化又は修飾を適用して、具体的な目的を満たすことができる。

[表 14]

1A10 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域(VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域(VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQRNSMREFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 24)

[表 15]

1A10 M4 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域(VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域(VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMREFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 25)

[表 16]

1A10 M12 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域(VL)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 34)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域(VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMREFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 25)

[表 17]

1A12 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTA PKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC ATWDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPGK CLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDAAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 27)

[表 18]

1A12 M1 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTA PKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC ATWDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 34)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPGK CLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 28)

[表 19]

AB41 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')
軽鎖可変領域 (VL)	DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASQTISDYLHWYQQKPDQAPKL LIKYASQSISGIPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQDGHS FPPTFGCGTKLEIKR (配列番号 88)
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
重鎖可変領域 (VH)	QVQLQQSGAEVIKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQC LEWIGEINPGNGHTNYNEKFKSRATLTGDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 29)

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３２】

調製される二重特異性抗体の中で、一部のいくつかの例示的二重特異性抗体の調製において使用される、重鎖、軽鎖、ｓｃＦｖ、及びＤＮＡセグメントの配列を、表２２～３０に例示する。下記に提示される抗体では、安定性及び力価の改善、免疫原性の低下などの目的で、アミノ酸配列内に、１つ以上の点突然変異を適用することができる。

[表 22]

EGFR(NA)×1A10 二重特異性抗体 1			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 85)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 33)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMS WVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQRNSMR EFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 24)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGG GSQSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYV TWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKCL EWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGQRNSMREFDYWGQGTL VTVSS (配列番号 76)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 23]

EGFR(NA)×1A10 二重特異性抗体 2			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 33)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMS WVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQRNSMR EFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 24)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGK CLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDGQRNSMREFDYWGQG TLVTVSS (配列番号 77)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 24]

EGFR(NA)×1A10 M4 二重特異性抗体			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 33)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMS WVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMR EFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 25)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGK CLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMREFDYWGQG TLVTVSS (配列番号 78)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 25]

EGFR(NA)×1A10 M12 二重特異性抗体			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号 74）
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS（配列番号 86）
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL（配列番号 34）
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS（配列番号 87）
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMS WVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMR EFDYWGQGTLVTVSS（配列番号 25）
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGK CLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMREFDYWGQG TLVTVSS（配列番号 79）
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号 75）

[表 26]

EGFR(NA)×1A12 二重特異性抗体 1			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 85)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 33)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMS WVRQAPGKCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAKHGGQKPTT KSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 27)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGG GSQSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYV TWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPGKCL EWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDAAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYGMD GWGQGTLVTVSS (配列番号 80)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 27]

EGFR(NA)×1A12 二重特異性抗体 2			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 33)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMS WVRQAPGKCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAKHGGQKPTT KSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 27)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPG KCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDAAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYG MDGWGQGTLVTVSS (配列番号 81)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 28]

EGFR(NA)×1A12 M1 二重特異性抗体			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 74)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 34)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMS WVRQAPGKCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGGQKPTT KSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 28)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPG KCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYG MDGWGQGTLVTVSS (配列番号 82)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 29]

EGFR(WT)×1A10 M12 二重特異性抗体			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 73)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 34)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMS WVRQAPGKCLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMR EFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 25)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGK CLEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDAQRNSMREFDYWGQG TLVTVSS (配列番号 83)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

[表 30]

EGFR(WT)×1A12 M1 二重特異性抗体			アミノ酸配列(N'→C')
重鎖成分	(1)抗 EGFR 抗体の重鎖		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 73)
	(2)リンカー		GSGSGSGSGSGSGSGSGS (配列番号 86)
	(3)抗 4-1BB 抗体の scFv	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTW YQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCGTKLT VL (配列番号 34)
		リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)
		VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMS WVRQAPGKCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGGQKPTT KSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 28)
	重鎖成分 ((1)+(2)+(3))		QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINK DNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGS GSGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNN YVTWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVFGCG TKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPG KCLEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYG MDGWGQGTLVTVSS (配列番号 84)
軽鎖成分	抗 EGFR 抗体の軽鎖		DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 75)

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１６６】
得られた結果を、図１１に示す。図１１に示される通り、抗ＥＧＦＲ／抗４－１ＢＢ二重特異性抗体は、ヒトＥＧＦＲ／ＭＣ３８腫瘍において、セツキシマブと比較して、優れた抗腫瘍効果を示した。ＥＴ（ＷＴ）×１Ａ１０　Ｍ１２及びＥＴ（ＮＡ）×１Ａ１０

Ｍ１２で治療された大半のマウスは、治癒した。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１６８】
　得られた結果を、図１２に示す。図１２に示される通り、ヒトＥＧＦＲ／ＭＣ３８腫瘍の発症は、観察されなかった。加えて、Ｂ１６Ｆ１０腫瘍の増殖も、ＥＧＦＲ（ＷＴ）×１Ａ１０　Ｍ１２治療及びＥＧＦＲ（ＮＡ）×１Ａ１０　Ｍ１２治療により抑制された。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
202102084500000１.app