(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-523192
(P2021-523192A)
(43)公表日　令和3年9月2日(2021.9.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4C076
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18	ZNA	4C084
C07K 19/00	(2006.01)	C07K	19/00		4C085
C07K 14/76	(2006.01)	C07K	14/76		4C086
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 178 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-564068 (P2020-564068)
(86)(22)出願日　令和1年5月14日 (2019.5.14)
(85)翻訳文提出日　令和3年1月12日 (2021.1.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/032307
(87)国際公開番号　WO2019/222283
(87)国際公開日　令和1年11月21日 (2019.11.21)
(31)優先権主張番号　62/671,344
(32)優先日　平成30年5月14日 (2018.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/671,349
(32)優先日　平成30年5月14日 (2018.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

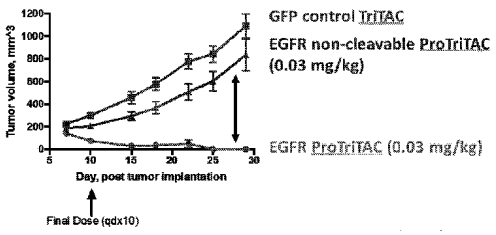
(71)出願人　517403846
ハープーン　セラピューティクス，インク．
アメリカ合衆国　９４０８０　カリフォルニア州　サウスサンフランシスコ　オイスター・ポイント・ブールバード　１３１　スイート　３００
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　リン，シュオイェン，ジャック
アメリカ合衆国　９４０８０　カリフォルニア州　サウスサンフランシシコ　オイスター・ポイント・ブールバード　１３１　スイート　３００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫グロブリン分子の条件的活性化のための結合部分

(57)【要約】
結合分子のその標的への結合をマスクするための非ＣＤＲループと、バルク血清タンパク質を結合するためのＣＤＲとを含む結合部分が本明細書に開示される。上記結合部分を含有する条件的に活性な標的結合タンパク質も提供される。本明細書に開示される上記結合タンパク質を含む医薬組成物、およびそのような製剤を使用する方法もさらに提供される。
【選択図】図７

FIG. 7



【特許請求の範囲】
【請求項１】
非ＣＤＲループおよび切断可能なリンカーを含む結合部分であって、ここで、前記結合部分は、結合分子のその標的への結合をマスクすることができ、ここで、前記結合分子は、免疫グロブリン分子または非免疫グロブリン分子を含む、
結合部分。
【請求項２】
前記結合部分は、天然ペプチド、合成ペプチド、操作された足場、または操作されたバルク血清タンパク質である、請求項１に記載の結合部分。
【請求項３】
前記操作された足場は、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、免疫グロブリン様足場、ＤＡＲＰｉｎ、シスチンノットペプチド、リポカリン、３ヘリックスバンドル足場、プロテインＧ関連アルブミン結合モジュール、またはＤＮＡあるいはＲＮＡのアプタマー足場を含む、請求項１または２に記載の結合部分。
【請求項４】
前記結合部分はバルク血清タンパク質に結合することができる、請求項１－３のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項５】
前記非ＣＤＲループは、可変ドメイン、定常ドメイン、Ｃ１セットドメイン、Ｃ２セットドメイン、Ｉドメイン、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項１－４のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項６】
前記結合部分は相補性決定領域（ＣＤＲ）をさらに含む、請求項１－５のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項７】
前記結合部分はバルク血清タンパク質に結合することができる、請求項６に記載の結合部分。
【請求項８】
前記バルク血清タンパク質は半減期延長タンパク質である、請求項７に記載の結合部分。
【請求項９】
前記バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４、ＩｇＧ３、ＩｇＡ単量体、第ＸＩＩＩ因子、フィブリノゲン、ＩｇＥ、または五量体ＩｇＭである、請求項７または８に記載の結合部分。
【請求項１０】
前記結合部分は免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位を含む、請求項１－９のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項１１】
前記免疫グロブリン軽鎖はＩｇκ遊離軽鎖である、請求項１０に記載の結合部分。
【請求項１２】
前記ＣＤＲは、前記バルク血清タンパク質または前記免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位を提供する、請求項６－１１のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項１３】
前記免疫グロブリン分子は標的抗原結合ドメインである、請求項１－１２のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項１４】
前記結合部分は前記標的抗原結合ドメインに結合される、請求項１３に記載の結合部分。
【請求項１５】
前記結合部分は、前記標的抗原結合ドメインに共有結合される、請求項１３または１４

に記載の結合部分。
【請求項１６】
前記結合部分は、前記結合部分と前記標的抗原結合ドメインとの間の特異的な分子間相互作用を介して、前記標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる、請求項１３、１４、または１５に記載の結合部分。
【請求項１７】
前記非ＣＤＲループは、前記結合部分の前記標的抗原結合ドメインへの結合に特異的な結合部位を提供する、請求項１３－１６のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項１８】
前記切断可能なリンカーが切断されると、前記結合部分が前記標的抗原結合ドメインから分離され、前記標的抗原結合ドメインがその標的に結合する、請求項１３－１７のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項１９】
前記標的抗原ドメインは腫瘍抗原に結合する、請求項１３－１８のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項２０】
前記腫瘍抗原は、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ－２、ＨＥＲ－３、ｃ－Ｍｅｔ、ＦｏＩＲ、ＰＳＭＡ、ＣＤ３８、ＢＣＭＡ、およびＣＥＡ．５Ｔ４、ＡＦＰ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＨ－６、ＣＡＩＸ、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ３、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＧＰＣ３、ｇｐＡ３３、ＦＬＴ－３、ｇｐＮＭＢ、ＨＰＶ－１６　Ｅ６、ＨＰＶ－１６　Ｅ７、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＳＬＣ３９Ａ６、ＭＡＧＥ、メソテリン、Ｍｕｃ１、Ｍｕｃ１６、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＣＤＨ－３、ＣＤＨ－１７、ＥＰＨＢ２、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ６、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＲＬＲ、ＰＳＣＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、ＳＬＣ４４Ａ４、ＳＬＩＴＲＫ５、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＥＡＰ１、ＴＩＭ１、Ｔｒｏｐ２、またはＷＴ１を含む、請求項１９に記載の結合部分。
【請求項２１】
前記標的抗原ドメインは免疫チェックポイントタンパク質に結合する、請求項１３－１８のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項２２】
前記免疫チェックポイントタンパク質は、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、２Ｂ４、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１５５、ＩＣＯＳ、ＨＶＥＭ、ＣＤ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＯＸ４０、ＤＮＡＭ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８、ＣＤ４０、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ４８、ＣＤ７０、Ａ２ＡＲ、ＣＤ３９、ＣＤ７３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、またはＶＩＳＴＡである、請求項２１に記載の結合部分。
【請求項２３】
前記標的抗原結合ドメインはＴ細胞に結合する、請求項１３－１８のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項２４】
前記標的抗原結合ドメインはＣＤ３に結合する、請求項１３－１８のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項２５】
前記切断可能なリンカーは切断部位を含む、請求項１－２４のいずれか１つに記載の結合部分。
【請求項２６】
前記切断部位はプロテアーゼによって認識される、請求項２５に記載の結合部分。
【請求項２７】

プロテアーゼ切断部位は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、メタロプロテイナーゼ、ゼラチナーゼ、またはアスパラギンペプチドリアーゼによって認識される、請求項２６に記載の結合部分。

【請求項２８】

プロテアーゼ切断部位は、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カリクレイン、ｈＫ１、ｈＫ１０、ｈＫ１５、プラスミン、コラゲナーゼ、ＩＶ型コラゲナーゼ、ストロメライシン、第Ｘａ因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼサブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイン、ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、カスパーゼ－３、Ｍｉｒ１－ＣＰ、パパイン、ＨＩＶ－１プロテアーゼ、ＨＳＶプロテアーゼ、ＣＭＶプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエキソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、ＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１４、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）、エンテロキナーゼ、前立腺特異的標的（ＰＳＡ、ｈＫ３）、インターロイキン－１β変換酵素、トロンビン、ＦＡＰ（ＦＡＰ－α）、ジペプチジルペプチダーゼ、あるいはジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ（ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６）、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、好中球エラスターゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、好中球セリンプロテアーゼ４、マスト細胞キマーゼ、マスト細胞トリプターゼ、ジペプチジルペプチダーゼ、およびジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６）によって認識される、請求項２６に記載の結合部分。

【請求項２９】

非ＣＤＲループ、切断可能なリンカー（Ｌ）、第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）、および第２の標的抗原結合ドメイン（Ｔ２）を含む結合部分（Ｍ）を含む、条件的に活性な結合タンパク質であって、ここで、前記第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）は免疫グロブリン分子を含み、前記非ＣＤＲループは前記第１の標的抗原結合ドメインに結合することができ、前記結合部分は、前記第１の標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる、

条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項３０】

前記結合部分は半減期延長タンパク質に結合することができる、請求項２９に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項３１】

前記結合部分は、天然ペプチド、合成ペプチド、操作された足場、または操作された血清バルクタンパク質である、請求項２９または３０に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項３２】

前記操作された足場は、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、免疫グロブリン様足場、ＤＡＲＰｉｎ、シスチンノットペプチド、リポカリン、３ヘリックスバンドル足場、プロテインＧ関連アルブミン結合モジュール、またはＤＮＡあるいはＲＮＡのアプタマー足場を含む、請求項３１に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項３３】

前記非ＣＤＲループは、可変ドメイン、定常ドメイン、Ｃ１セットドメイン、Ｃ２セットドメイン、Ｉドメイン、またはそれらの任意の組み合わせに由来する、請求項２９－３２のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項３４】

前記結合部分は相補性決定領域（ＣＤＲ）をさらに含む、請求項２９－３３のいずれか

１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項３５】
前記結合部分はバルク血清タンパク質に特異的な結合部位を含む、請求項２９－３４のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項３６】
前記バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４、ＩｇＧ３、ＩｇＡ単量体、第ＸＩＩＩ因子、フィブリノゲン、ＩｇＥ、または五量体ＩｇＭである、請求項３５に記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項３７】
前記結合部分は、免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位をさらに含む、請求項２９－３６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項３８】
前記免疫グロブリン軽鎖はＩｇκ遊離軽鎖である、請求項３７に記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項３９】
前記ＣＤＲはバルク血清タンパク質あるいは免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位、またはそれらの任意の組み合わせを提供する、請求項３４－３８のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４０】
前記結合部分は、前記結合部分と前記第１の標的抗原結合ドメインとの間の特異的な分子間相互作用を介して、前記第１の標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる、請求項３４－３９のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４１】
前記非ＣＤＲループは、前記結合部分の前記第１の標的抗原結合ドメインへの結合に特異的な結合部位を提供する、請求項２９－４０のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４２】
前記第１の標的抗原結合ドメインまたは前記第２の標的抗原結合ドメインは腫瘍抗原に結合する、請求項２９－４１のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４３】
前記腫瘍抗原は、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ－２、ＨＥＲ－３、ｃ－Ｍｅｔ、ＦｏＩＲ、ＰＳＭＡ、ＣＤ３８、ＢＣＭＡ、およびＣＥＡ．５Ｔ４、ＡＦＰ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＨ－６、ＣＡＩＸ、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ３、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＧＰＣ３、ｇｐＡ３３、ＦＬＴ－３、ｇｐＮＭＢ、ＨＰＶ－１６　Ｅ６、ＨＰＶ－１６　Ｅ７、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＳＬＣ３９Ａ６、ＭＡＧＥ、メソテリン、Ｍｕｃ１、Ｍｕｃ１６、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＣＤＨ－３、ＣＤＨ－１７、ＥＰＨＢ２、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ６、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＲＬＲ、ＰＳＣＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、ＳＬＣ４４Ａ４、ＳＬＩＴＲＫ５、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＥＡＰ１、ＴＩＭ１、Ｔｒｏｐ２、またはＷＴ１を含む、請求項４２に記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４４】
前記第１の標的抗原結合ドメインまたは前記第２の標的抗原結合ドメインは免疫チェックポイントタンパク質に結合する、請求項２９－４１のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。
【請求項４５】
前記免疫チェックポイントタンパク質は、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、２Ｂ４、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１５５、ＩＣＯＳ、ＨＶＥＭ、ＣＤ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＯＸ４０、ＤＮＡＭ－１

、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８、ＣＤ４０、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ４８、ＣＤ７０、Ａ２ＡＲ、ＣＤ３９、ＣＤ７３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、またはＶＩＳＴＡである、請求項４４に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項４６】

前記第１の標的抗原結合ドメインまたは前記第２の標的抗原結合ドメインは免疫細胞に結合する、請求項２９－４１のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項４７】

前記第１の標的抗原結合ドメインまたは前記第２の標的抗原結合ドメインはＴ細胞に結合する、請求項２９－４６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項４８】

前記第１の標的抗原結合ドメインまたは前記第２の標的抗原結合ドメインはＣＤ３に結合する、請求項２９－４７のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項４９】

前記結合部分（Ｍ）、前記切断可能なリンカー（Ｌ）、前記第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）、および前記第２の標的抗原結合ドメイン（Ｔ２）は、構成Ｍ：Ｌ：Ｔ１：Ｔ２、および構成Ｔ２：Ｔ１：Ｌ：Ｍのうちの１つである、請求項２９－４８のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５０】

前記切断可能なリンカーは切断部位を含む、請求項２９－４９のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５１】

前記切断部位はプロテアーゼによって認識される、請求項５０に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５２】

プロテアーゼ切断部位は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、メタロプロテイナーゼ、ゼラチナーゼ、またはアスパラギンペプチドリアーゼによって認識される、請求項５１に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５３】

プロテアーゼ切断部位は、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カリクレイン、ｈＫ１、ｈＫ１０、ｈＫ１５、プラスミン、コラゲナーゼ、ＩＶ型コラゲナーゼ、ストロメライシン、第Ｘａ因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、サブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイン、ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、カスパーゼ－３、Ｍｉｒ１－ＣＰ、パパイン、ＨＩＶ－１プロテアーゼ、ＨＳＶプロテアーゼ、ＣＭＶプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエキソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、ＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１４、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）、エンテロキナーゼ、前立腺特異的標的（ＰＳＡ、ｈＫ３）、インターロイキン－１β変換酵素、トロンビン、ＦＡＰ（ＦＡＰ－α）、ジペプチジルペプチダーゼ、またはジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６）、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、好中球エラスターゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、好中球セリンプロテアーゼ４、マスト細胞キマーゼ、マスト細胞トリプターゼ、ジペプチジルペプチダーゼ、およびジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６）によって認識される、請求項５１に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５４】

前記結合部分に結合される半減期延長ドメインをさらに含み、ここで、前記半減期延長

ドメインは、前記結合タンパク質にセーフティ・スイッチを提供し、および、前記リンカーが切断されると、前記結合タンパク質は、前記第１の標的抗原結合ドメインから前記結合部分および前記半減期延長ドメインを分離することによって活性化され、したがって、前記結合タンパク質はセーフティ・スイッチから分離される、請求項２９に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５５】

前記リンカーの切断は腫瘍微小環境内にある、請求項５４に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５６】

前記結合部分内の非ＣＤＲループを介して標的抗原結合ドメインに結合された結合部分を含む、条件的に活性な結合タンパク質であって、ここで、前記結合部分は半減期延長ドメインにさらに結合され、かつ切断可能なリンカーを含み、前記標的抗原結合ドメインは免疫グロブリン分子を含み、前記結合タンパク質は、前記リンカーの切断によるその活性化に先立って、延長された半減期を有し、前記結合部分および半減期延長ドメインは、活性化の際に、標的抗原結合ドメインから分離され、および、その活性化状態の前記結合タンパク質は延長された半減期を有していない、
条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５７】

前記リンカーの切断は腫瘍微小環境内にある、請求項５６に記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項５８】

請求項１－５６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質、または前記条件的に活性な結合タンパク質を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、処置方法。

【請求項５９】

前記非ＣＤＲループは、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ヒトＶＨドメイン、ヒト化ＶＨドメイン、または単一ドメイン抗体の少なくとも１つのＣＣ’ループを含む、請求項２９－５６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項６０】

前記結合部分は、ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位を含み、および前記ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位は、以下のモチーフ：ＱＤＧＮＥ、ＱＤＧＮＥＥ、ＤＧＮＥ、およびＤＧＮＥＥの少なくとも１つを含む、請求項２９－５６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項６１】

前記非ＣＤＲループは、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ヒトＶＨドメイン、ヒト化ＶＨドメイン、または単一ドメイン抗体の少なくとも１つのＣＣ’ループを含む、請求項２９－５６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項６２】

前記結合部分は、ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位を含み、および前記ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位は、以下のモチーフ：ＱＤＧＮＥ、ＱＤＧＮＥＥ、ＤＧＮＥ、およびＤＧＮＥＥの少なくとも１つを含む、請求項２９－５６のいずれか１つに記載の条件的に活性な結合タンパク質。

【請求項６３】

前記非ＣＤＲループは、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ヒトＶＨドメイン、ヒト化ＶＨドメイン、または単一ドメイン抗体の少なくとも１つのＣＣ’ループを含む、請求項１－２８のいずれか１つに記載の結合部分。

【請求項６４】

前記結合部分は、ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位を含み、および前記ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位は、以下のモチーフ：ＱＤＧＮＥ、ＱＤＧＮＥＥ、ＤＧＮＥ、およびＤＧＮＥＥの少なくとも１つを含む、請求項１－２８のいずれか１つに記載の結合

部分。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１８年5月１４日に出願された米国仮特許出願第６２／６７１，３４４号；２０１８年5月１４日に出願された第６２／６７１，３４９号；２０１８年１１月6日に出願された第６２／７５６，４２９号；および２０１８年１１月6日に出願された第６２／７５６，４５３号に基づく利益を主張し、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
引用による組み込み
本明細書で言及される公開物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の公開物、特許あるいは特許出願がそれぞれ参照により組み込まれるべく具体的かつ個々に指示されるかのように、および、その全体に記載されるかのように、同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
Ｔ細胞エンゲージャーは、Ｔ細胞を腫瘍細胞に一時的に繋ぎ止め、Ｔ細胞による腫瘍殺傷を媒介する。ブリナツモマブ（ＢＬＩＮＣＹＴＯ（登録商標））などのＴ細胞エンゲージャーは、いくつかの血液悪性腫瘍における臨床活動を示していた。固形腫瘍におけるＴ細胞エンゲージャーの取り入れは、腫瘍と正常組織との間で十分な差次的発現を有する腫瘍抗原の不足によって制限されている。腫瘍微小環境において優先的に活性なＴ細胞エンゲージャーは、より多くの固形腫瘍抗原の安全な標的化を可能にし得る。
【０００４】
循環における治療用分子、診断用分子、またはイメージング分子（ｉｍａｇｉｎｇ ｍｏｌｅｃｕｌｅ）の半減期を延長し、かつ、非特異的結合なしに、意図した位置（例えば、腫瘍細胞）内でその標的に到達する能力を向上させる必要がある。
【発明の概要】
【０００５】
ある実施形態は、非ＣＤＲループおよび切断可能なリンカーを含む結合部分を提供し、ここで、上記結合部分は、その標的への結合分子の結合をマスクする（ｍａｓｋｉｎｇ）ことができ、ここで、上記結合分子は、免疫グロブリン分子または非免疫グロブリン分子を含む。いくつかの実施形態では、上記部分は、天然ペプチド、合成ペプチド、操作された足場（ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｓｃａｆｆｏｌｄ）、または操作されたバルク血清タンパク質（ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｂｕｌｋ ｓｅｒｕｍ ｐｒｏｔｅｉｎ）である。いくつかの実施形態では、上記操作された足場は、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、免疫グロブリン様足場、ＤＡＲＰｉｎ、シスチンノットペプチド、リポカリン、３ヘリックスバンドル足場、プロテインＧ関連アルブミン結合モジュール、またはＤＮＡあるいはＲＮＡのアプタマーの足場（ａｐｔａｍｅｒ ｓｃａｆｆｏｌｄ）を含む。いくつかの実施形態では、上記部分は、バルク血清タンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、可変ドメイン、定常ドメイン、Ｃ１セットドメイン、Ｃ２セットドメイン、Ｉドメイン、またはそれらの任意の組み合わせに由来する。いくつかの実施形態では、上記部分は、相補性決定領域（ＣＤＲ）をさらに含む。いくつかの実施形態では、上記部分は、バルク血清タンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、上記バルク血清タンパク質は、半減期延長タンパク質である。いくつかの実施形態では、上記バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４、ＩｇＧ３、ＩｇＡ単量体、第ＸＩＩ因子、フィブリノゲン、ＩｇＥ、または五量体ＩｇＭである。いくつかの実施形態では、上記バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、第ＸＩＩＩ因子、ま

たはフィブリノゲンである。いくつかの実施形態では、上記結合部分内のＣＤＲは、上記バルク血清タンパク質に特異的な結合部位を提供する。いくつかの実施形態では、結合部分は、上記結合部分と、標的抗原結合ドメインあるいは非免疫グロブリン結合部分との間の特異的な分子間相互作用を介して、その標的抗原結合ドメイン（免疫グロブリン分子など）または非免疫グロブリン結合分子の標的への結合をマスクすることができる。いくつかの実施形態では、結合部分内の非ＣＤＲループは、標的抗原結合ドメイン（免疫グロブリン分子など）あるいは非免疫グロブリン結合分子への結合部分の結合に特異的な結合部位を提供する。

【０００６】

いくつかの実施形態では、結合部分は、免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位を含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン軽鎖は、Ｉｇκ遊離軽鎖（Ｉｇκ　ｆｒｅｅ　ｌｉｇｈｔ　ｃｈａｉｎ）である。いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、バルク血清タンパク質または免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位を提供する。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン分子は、標的抗原結合ドメインである。いくつかの実施形態では、上記結合部分は、標的抗原結合ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、上記結合部分は、標的抗原結合ドメインに共有結合する。いくつかの実施形態では、上記結合部分は、結合部分と標的抗原結合ドメインとの間の特異的な分子間相互作用を介して、標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる。いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、上記結合部分の標的抗原結合ドメインへの結合に特異的な結合部位を提供する。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーが切断されると、結合部分は標的抗原結合ドメインから分離され、標的抗原結合ドメインはその標的に結合する。いくつかの実施形態において、標的抗原ドメインは腫瘍抗原に結合する。いくつかの実施形態では、腫瘍抗原は、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ－２、ＨＥＲ－３、ｃ－Ｍｅｔ、ＦｏＩＲ、ＰＳＭＡ、ＣＤ３８、ＢＣＭＡ、およびＣＥＡ．５Ｔ４、ＡＦＰ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＨ－６、ＣＡＩＸ、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ３、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＧＰＣ３、ｇｐＡ３３、ＦＬＴ－３、ｇｐＮＭＢ、ＨＰＶ－１６　Ｅ６、ＨＰＶ－１６　Ｅ７、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＳＬＣ３９Ａ６、ＭＡＧＥ、メソテリン、Ｍｕｃ１、Ｍｕｃ１６、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＣＤＨ－３、ＣＤＨ－１７、ＥＰＨＢ２、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ６、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＲＬＲ、ＰＳＣＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、ＳＬＣ４４Ａ４、ＳＬＩＴＲＫ５、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＥＡＰ１、ＴＩＭ１、Ｔｒｏｐ２、またはＷＴ１を含む。いくつかの実施形態では、標的抗原ドメインは、免疫チェックポイントタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイントタンパク質は、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、２Ｂ４、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１５５、ＩＣＯＳ、ＨＶＥＭ、ＣＤ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＯＸ４０、ＤＮＡＭ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８、ＣＤ４０、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ４８、ＣＤ７０、Ａ２ＡＲ、ＣＤ３９、ＣＤ７３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、またはＶＩＳＴＡである。いくつかの実施形態では、標的抗原結合ドメインはＴ細胞に結合する。いくつかの実施形態では、標的抗原結合ドメインはＣＤ３に結合する。いくつかの実施形態では、切断可能リンカーは切断部位を含む。いくつかの実施形態では、切断部位は、プロテアーゼによって認識される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸塩プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、メタロプロテイナーゼ、ゼラチナーゼ、またはアスパラギンペプチドリアーゼによって認識される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カリクレイン、ｈＫ１、ｈＫ１０、ｈＫ１５、プラスミン、コラゲナーゼ、ＩＶ型コラゲナーゼ、ストロメライシン、第Ｘａ因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、サブチリシン

様プロテアーゼ、アクチニダイン（ａｃｔｉｎｉｄａｉｎ）、ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、カスパーゼ－３、Ｍｉｒ１－ＣＰ、パパイン、ＨＩＶ－１プロテアーゼ、ＨＳＶプロテアーゼ、ＣＭＶプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン（ｎｅｐｅｎｔｈｅｓｉｎ）、メタロエキソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、ＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ７、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１４、ＡＤＡＭ９、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）、エンテロキナーゼ、前立腺特異的標的（ＰＳＡ、ｈＫ３）、インターロイキン－１β変換酵素、トロンビン、ＦＡＰ（ＦＡＰ－α）、ジペプチジルペプチダーゼ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、好中球エラスターゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、好中球セリンプロテアーゼ４、マスト細胞キマーゼ、およびマスト細胞トリプターゼによって認識される。

【０００７】

ある実施形態は、非ＣＤＲループ、切断可能なリンカー（Ｌ）、第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）、および第２の標的抗原結合ドメイン（Ｔ２）を含む結合部分（Ｍ）を含む条件的に活性な結合タンパク質（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎａｌｌｙ ａｃｔｉｖｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ）を提供し、ここで、上記第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）は、免疫グロブリン分子を含み、ここで、前記非ＣＤＲループは、第１の標的抗原結合ドメインに結合することができ、ここで、前記結合部分は、第１の標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる。いくつかの実施形態では、結合部分は、半減期延長タンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、結合部分は、天然ペプチド、合成ペプチド、操作された足場、または操作された血清バルクタンパク質（ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｓｅｒｕｍ ｂｕｌｋ ｐｒｏｔｅｉｎ）である。いくつかの実施形態では、上記操作された足場は、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、免疫グロブリン様足場、ＤＡＲＰｉｎ、シスチンノットペプチド、リポカリン、３ヘリックスバンドル足場、プロテインＧ関連アルブミン結合モジュール、またはＤＮＡあるいはＲＮＡのアプタマーの足場を含む。いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、可変ドメイン、定常ドメイン、Ｃ１セットドメイン、Ｃ２セットドメイン、Ｉドメイン、またはそれらの任意の組み合わせに由来する。いくつかの実施形態では、結合部分は、相補性決定領域（ＣＤＲ）をさらに含む。いくつかの実施形態では、結合部分は、バルク血清タンパク質に特異的な結合部位を含む。いくつかの実施形態では、上記バルク血清タンパク質は、アルブミン、トランスフェリン、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４、ＩｇＧ３、ＩｇＡ単量体、第ＸＩＩＩ因子、フィブリノゲン、ＩｇＥ、または五量体ＩｇＭである。いくつかの実施形態では、結合部分は、免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位をさらに含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン軽鎖は、Ｉｇκ遊離軽鎖である。いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、バルク血清タンパク質あるいは免疫グロブリン軽鎖に特異的な結合部位、または任意の組み合わせを提供する。いくつかの実施形態では、結合部分は、上記結合部分と第１の標的抗原結合ドメインとの間の特異的な分子間相互作用を介して、第１の標的抗原結合ドメインのその標的への結合をマスクすることができる。いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、結合部分の第１の標的抗原結合ドメインへの結合に特異的な結合部位を提供する。いくつかの実施形態では、第１または第２の標的抗原結合ドメインは腫瘍抗原に結合する。いくつかの実施形態では、腫瘍抗原は以下の少なくとも１つを含む：ＥｐＣＡＭ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１６４２２を含む）、ＥＧＦＲ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ００５３３を含む）、ＨＥＲ－２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０４６２６を含む）、ＨＥＲ－３（例示的なタンパク質配列は含む、ＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２１８６０を含む）、ｃ－Ｍｅｔ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０８５８１を含む）、ＦｏＩＲ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１５２３８を含む）、ＰＳＭＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ

．Ｑ０４６０９を含む）、ＣＤ３８（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２８９０７を含む）、ＢＣＭＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ０２２２３を含む）、およびＣＥＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０６７３１を含む）、５Ｔ４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１３６４１を含む）、ＡＦＰ（例示的なタンパク質配列は含む、含む、ＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０２７７１を含む）、Ｂ７－Ｈ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ５ＺＰＲ３を含む）、ＣＤＨ－６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ９７３２６を含む）、ＣＡＩＸ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１６７９０を含む）、ＣＤ１１７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１０７２１を含む）、ＣＤ１２３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２６９５１を含む）、ＣＤ１３８（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１８８２７を含む）、ＣＤ１６６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１３７４０を含む）、ＣＤ１９（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１５９３１を含む）、ＣＤ２０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１１８３６を含む）、ＣＤ２０５（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｏ６０４４９を含む）、ＣＤ２２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２０２７３を含む）、ＣＤ３０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２８９０８を含む）、ＣＤ３３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２０１３８を含む）、ＣＤ３５２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９６ＤＵ３を含む）、ＣＤ３７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１１０４９を含む）、ＣＤ４４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１６０７０を含む）、ＣＤ５２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ３１３５８を含む）、ＣＤ５６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１３５９１を含む）、ＣＤ７０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ３２９７０を含む）、ＣＤ７１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０２７８６を含む）、ＣＤ７４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０４２３３を含む）、ＣＤ７９ｂ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ４０２５９を含む）、ＤＬＬ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＮＹＪ７を含む）、ＥｐｈＡ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２９３１７を含む）、ＦＡＰ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１２８８４を含む）、ＦＧＦＲ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２１８０２を含む）、ＦＧＦＲ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２２６０７を含む）、ＧＰＣ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ５１６５４を含む）、ｇｐＡ３３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９９７９５を含む）、ＦＬＴ－３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ３６８８８を含む）、ｇｐＮＭＢ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１４９５６を含む）、ＨＰＶ－１６ Ｅ６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０３１２６を含む）、ＨＰＶ－１６ Ｅ７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０３１２９を含む）、ＩＴＧＡ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１７３０１を含む）、ＩＴＧＡ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２６００６を含む）、ＳＬＣ３９Ａ６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１３４３３を含む）、ＭＡＧＥ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＨＣ１５を含む）、メソテリン（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１３４２１を含む）、Ｍｕｃ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１５９４１を含む）、Ｍｕｃ１６（例示的なタンパク質配

列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ８ＷＸ１７を含む）、ＮａＰｉ２ｂ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｏ９５４３６を含む）、Ｎｅｃｔｉｎ－４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９６９１８を含む）、ＣＤＨ－３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ８ＷＸ１７を含む）、ＣＤＨ－１７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｅ５ＲＪＴ３を含む）、ＥＰＨＢ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２９３２３を含む）、ＩＴＧＡＶ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０６７５６を含む）、ＩＴＧＢ６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１８５６４を含む）、ＮＹ－ＥＳＯ－１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ７８３５８を含む）、ＰＲＬＲ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１６４７１を含む）、ＰＳＣＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｏ４３６５３を含む）、ＰＴＫ７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１３３０８を含む）、ＲＯＲ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ０１９７３を含む）、ＳＬＣ４４Ａ４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ５３ＧＤ３を含む）、ＳＬＩＴＲＫ５（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ８ＩＷ５２を含む）、ＳＬＩＴＲＫ６（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＨＹ７を含む）、ＳＴＥＡＰ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＵＨＥ８を含む）、ＴＩＭ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９６Ｄ４２を含む）、Ｔｒｏｐ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０９７５８を含む）、あるいはＷＴ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１９５４４を含む）、またはそれらの任意の組み合わせ。いくつかの実施形態では、第１または第２の標的抗原結合ドメインは免疫チェックポイントタンパク質に結合する。いくつかの実施形態、免疫チェックポイントタンパク質は以下の少なくとも１つである：ＣＤ２７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２６８４２を含む）、ＣＤ１３７（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ０７０１１を含む）、２Ｂ４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ｂＺＷ８を含む）、ＴＩＧＩＴ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ４９５Ａ１を含む）、ＣＤ１５５（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１５１５１を含む）、イコサ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９Ｙ６Ｗ８を含む）、ＨＶＥＭ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｏ４３５５７を含む）、ＣＤ４０Ｌ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２９９６５を含む）、ＬＩＧＨＴ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｏ４３５５７を含む）、ＯＸ４０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．を含む）、ＤＮＡＭ－１（例示的なタンパク質配列は含む、ＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１５７６２を含む）、ＰＤ－Ｌ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＺＱ７を含む）、ＰＤ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ１５１１６を含む）、ＰＤ－Ｌ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９ＢＱ５１を含む）、ＣＴＬＡ－４（例示的なタンパク質配列はＵ
ｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１６４１０を含む）、ＣＤ８（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１０９６６、Ｐ０１７３２を含む）、ＣＤ４０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２５９４２を含む）、ＣＥＡＣＡＭ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１３６８８を含む）、ＣＤ４８（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ０９３２６を含む）、ＣＤ７０（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ３２９７０を含む）、ＡＡ２ＡＲ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２９２７４を含む）、ＣＤ３９（例示的なタンパク質配列はＵｎｉ

ＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ４９９６１を含む）、ＣＤ７３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ２１５８９を含む）、Ｂ７－Ｈ３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ５ＺＰＲ３を含む）、Ｂ７－Ｈ４（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ７Ｚ７Ｄ３を含む）、ＢＴＬＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ７６Ａ９を含む）、ＩＤＯ１（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１４９０２を含む）、ＩＤＯ２（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ６ＺＱＷ０を含む）、ＴＤＯ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ４８７５５を含む）、ＫＩＲ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９９７０６を含む）、ＬＡＧ－３（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｐ１８６２７を含む）、ＴＩＭ－３（ＨＡＶＣＲ２としても知られている、例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ８ＴＤＱ０を含む）、またはＶＩＳＴＡ（例示的なタンパク質配列はＵｎｉＰｒｏｔｋＢ ＩＤ Ｎｏ．Ｑ９Ｄ６５９を含む）。

【０００８】

いくつかの実施形態では、第１または第２の標的抗原結合ドメインは免疫細胞に結合する。いくつかの実施形態では、第１または第２の標的抗原結合ドメインはＴ細胞に結合する。いくつかの実施形態では、第１または第２の標的抗原結合ドメインはＣＤ３に結合する。いくつかの実施形態では、結合部分（Ｍ）、切断可能なリンカー（Ｌ）、第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）、および第２の標的抗原結合ドメイン（Ｔ２）は、構成Ｍ：Ｌ：Ｔ１：Ｔ２、および構成Ｔ２：Ｔ１：Ｌ：Ｍのうち１つである。いくつかの実施形態では、結合部分はアルブミン結合ドメイン（抗Ａｌｂ）を含み、第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）はＣＤ３結合ドメイン（例えば、抗ＣＤ３ｓｃＦＶ）を含み、および、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、抗Ａｌｂ：抗ＣＤ３：Ｔ２の配向（ｏｒｉｅｎｔａｔｉｏｎ）を有している。いくつかの実施形態では、結合部分はアルブミン結合ドメイン（抗Ａｌｂ）を含み、第２の標的抗原結合ドメイン（Ｔ２）はＣＤ３結合ドメイン（例えば、抗ＣＤ３ｓｃＦＶ）を含み、および、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、抗Ａｌｂ：Ｔ１：抗ＣＤ３の配向を有している。Ｔ１ドメインは、ある例において、限定されないが、抗ＥＧＦＲドメイン、抗ＭＳＬＮドメイン、抗ＢＣＭＡドメイン、抗ＥｐＣＡＭドメイン、抗ＰＳＭＡドメイン、または抗ＤＬＬ３ドメインなどの腫瘍抗原結合ドメインである。

【０００９】

いくつかの実施形態では、切断可能リンカーは切断部位を含む。いくつかの実施形態では、切断部位は、プロテアーゼによって認識される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸塩プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、メタロプロテイナーゼ、ゼラチナーゼ、またはアスパラギンペプチドリアーゼによって認識される。いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カリクレイン、ｈＫ１、ｈＫ１０、ｈＫ１５、プラスミン、コラゲナーゼ、ＩＶ型コラゲナーゼ、ストロメライシン、第Ｘａ因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、サブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイン、ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、カスパーゼ－３、Ｍｉｒ１－ＣＰ、パパイン、ＨＩＶ－１プロテアーゼ、ＨＳＶプロテアーゼ、ＣＭＶプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン（ｎｅｐｅｎｔｈｅｓｉｎ）、メタロエキソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、ＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ７、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１４、ＡＤＡＭ９、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）、エンテロキナーゼ、前立腺特異的標的（ＰＳＡ、ｈＫ３）、インターロイキン－１β変換酵素、トロンビン、ＦＡＰ（ＦＡＰ－α）、ジペプチジルペプチダーゼ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、

好中球エラスターゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、好中球セリンプロテアーゼ４、マスト細胞キマーゼ、およびマスト細胞トリプターゼによって認識される。いくつかの実施形態では、条件的に活性なタンパク質は、結合部分に結合された半減期延長ドメインを含み、ここで、上記半減期延長ドメインは、結合タンパク質にセーフティ・スイッチ（ｓａｆｅｔｙ　ｓｗｉｔｃｈ）を提供し、およびここで、リンカーが切断されると、結合部分と半減期延長ドメインを第１の標的抗原結合ドメインから分離することによって、結合タンパク質が活性化され、それにより、結合タンパク質がセーフティ・スイッチから分離される。いくつかの実施形態では、リンカーの切断は腫瘍微小環境内にある。

【００１０】

ある実施形態は、結合部分内の非ＣＤＲループによって標的抗原結合ドメインに結合した結合部分を含む、条件的に活性な結合タンパク質をもたらし、ここで、上記結合部分は、半減期延長ドメインにさらに結合され、切断可能なリンカーを含み、ここで、上記標的抗原結合ドメインは、免疫グロブリン分子を含み、ここで、上記結合タンパク質は、リンカーの切断によるその活性化前に延長された半減期を有しており、およびここで、活性化の際に、結合部分および半減期延長ドメインは標的抗原結合ドメインから分離され、ならびにここで、活性化状態の結合タンパク質は、延長された半減期を有していない。いくつかの実施形態では、リンカーの切断は腫瘍微小環境内にある。

【００１１】

いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ヒトＶＨドメイン、ヒト化ＶＨドメイン、または単一ドメイン抗体の少なくとも１つのＣＣ’ループを含む。いくつかの実施形態では、結合部分は、ＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位を含み、およびＣＤ３ｅドメインに特異的な結合部位は、以下のモチーフ：ＱＤＧＮＥ、ＱＤＧＮＥＥ、ＤＧＮＥ、およびＤＧＮＥＥの少なくとも１つを含む。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

本発明の新規な特徴は、とりわけ、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる例示的実施形態を記載する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを参照することによって得られるであろう。

【００１３】

【図１】相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ならびにＣＤＲ３）と、βストランド（ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’、Ｄ、ＥＦ、ならびにＤＥ）を接続する非ＣＤＲループとを含む、例示的な免疫グロブリンドメインの可変ドメインを例示する。

【図２】本開示の条件的に活性な結合タンパク質の様々なドメインの例示的な構成を提供する。Ａ：バージョン１。Ｂ：バージョン２。

【図３】本開示の例示的な条件的に活性な標的結合タンパク質を示す。

【図４】三重特異性分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ）の活性化および可能性のある作用様式を示す。Ａは、循環中、腫瘍環境中、および循環中のＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示す。Ｂは、抗アルブミン結合部分に拘束されたリンカーにおけるプロテアーゼ切断可能部位（ｐｒｏｔｅａｓｅ　ｃｌｅａｖａｂｌｅ　ｓｉｔｅ）のための例示的な配列を示し、Ｃは、その活性化可能な状態（プロドラッグ）ならびに活性化された状態（活性薬物）のＰｒｏＴｒｉＴＡＣを示すＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示している。

【図５】本明細書に記載される分子を作り、精製するプロセスを例示する。図５のＡは、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の製造のための概略フローチャートを示し、図５のＣは、３つの精製されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示すＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示している。

【図６】Ａにおけるグラフ式の様々なストレス条件に暴露されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子での分析的サイズ排除クロマトグラムを、Ｂの対応するデータと共に示す。Ｂは、図６Ａのためのデータを提供する。

【図７】ＮＳＧマウスのＨＣＴ１１６の結腸直腸腫瘍異種移植モデルにおける、例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のプロテアーゼ依存性の抗腫瘍活性を呈す。

【図８】例示的ＰｒｏＴｒｉＴＡＣおよび対照分子の様々な設計を示す。Ａ：対照＃１；

Ｂ：対照＃２；Ｃ：ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ；および、Ｄ：活性化されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ。

【図９】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣおよび対照分子の薬物動態プロファイルを示す。

【図１０】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の変換および半減期を示す。

【図１１】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびその変換された活性薬物フォーマットの血漿クリアランスを示す。

【図１２】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、その変換された活性薬物フォーマット、および対照の切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のＣＤ３結合能を示す。

【図１３】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、その変換された活性薬物フォーマット、および対照の切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のヒト初代Ｔ細胞結合能を示す。

【図１４】例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、その変換された活性薬物フォーマット、および対照の切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のＴ細胞殺傷可能性を示す。

【図１５】本明細書に記載される結合部分を含有する例示的な三重特異性分子の概略構造を示す（本明細書において、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣまたは活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣとも呼ばれる）。

【図１６】機能的マスキング（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ｍａｓｋｉｎｇ）と半減期延長を組み合わせるプロドラッグ分子のための、例示的な概略構造を示す。Ａは、マスキング部分を含む抗アルブミン部分と、抗アルブミン部分と薬物を接続する切断可能なリンカーとを含む、ＰｒｏＤｒｕｇ分子を示す。Ｂは、リンカーによって結合された２つのペプチドモチーフ（そのうちの１つはマスキング部分を含む）を含む抗アルブミン部分と、アルブミン結合部分を薬物に接続する切断可能なリンカーとを含むＰｒｏＤｒｕｇ分子と示す。Ｃは、切断可能なリンカーによって薬物に結合された修飾アルブミン（マスキング部分を含有）を含むＰｒｏＤｒｕｇ分子を示す。Ｄは、薬物に結合された修飾アルブミン（マスキング部分およびプロテアーゼ切断部位を含有）を含むＰｒｏＤｒｕｇ分子を示す。Ｅは活性化されたＰｒｏＤｒｕｇを示す。各概略構造（図１６のＡ－Ｄ）では、薬物分子は、その標的を結合することから、あるいは望ましくない部位で活性化されることから、もしくは非標的部位で結合することによって薬物シンク（ｄｒｕｇ　ｓｉｎｋ）を作ることから、抗アルブミン部分または修正されたアルブミンによって機能的にマスクされる。

【図１７】機能的マスキングと半減期延長を組み合わせるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のための例示的な概略構造を示す。Ａは、マスキング部分を含む抗アルブミン部分、および抗アルブミン部分とＴ細胞エンゲージャー分子を接続する切断可能なリンカーを含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示す。Ｂは、リンカーによって結合された２つのペプチドモチーフ（そのうちの１つはマスキング部分を含む）を含む抗アルブミン部分と、アルブミン結合部分をＴ細胞エンゲージャー分子に接続する切断可能なリンカーとを含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示す。Ｃは、切断可能なリンカーによってＴ細胞エンゲージャーに結合された修飾アルブミン（マスキング部分を含有する）を含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示す。Ｄは、Ｔ細胞エンゲージャーに結合された修飾アルブミン（マスキング部分およびプロテアーゼ切断部位を含有する）を含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を示す。Ｅは活性化されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣを示す。各概略構造（図１７のＡ－Ｄ）では、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子内の標的結合界面は、抗アルブミン部分または修飾されたアルブミンによって、その標的を結合することから、あるいは望ましくない部位で活性化されることから、もしくは非標的部位で結合することから機能的にマスクされ、それによりシンクを作る。

【図１８】本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＴｒｉＴＡＣ分子の抗腫瘍活性を示す。

【図１９】本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＴｒｉＴＡＣ分子の薬物動態プロファイルを示す。

【図２０】本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子またはＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後の混合異種移植片（ａｄｍｉｘ　ｘｅｎｏｇｒａｆｔ）のそれぞれの腫瘍体積を示す。Ａは、ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣの結果を示す。Ｂは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）の結果を示す。Ｃは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ００１）の結果を示す。

Ｄは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ０４１）の結果を示す。Ｅは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ０４０）の結果を示す。Ｆは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ０４５）の結果を示す。

【図２１】本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子またはＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後の、サイトカインレベル（ＩＦＮ－ガンマ（図２１のＡ）、ＩＬ－６（図２１のＢ）、およびＩＬ－１０（図２１のＣ）を示す。

【図２２】本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける体重変化率を示す。Ａは、３０μｇ／ｋｇの結果を示し；Ｂは、１００μｇ／ｋｇの結果を示し；Ｃは、３００μｇ／ｋｇの結果を示し；Ｄは、１０００μｇ／ｋｇの結果を示し；および、Ｅは、様々な濃度の倍率保護（ｆｏｌｄ　ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ）を提供する。

【図２３】切断不可能または切断可能なリンカーを含有する、様々な濃度の本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける体重変化率を示す。Ａは、３００μｇ／ｋｇの結果を示し；Ｂは、１０００μｇ／ｋｇの結果を示し；Ｃは、様々な濃度の倍率保護を提供する。

【図２４Ａ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２４Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２４Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２４Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の血清中濃度を示す。

【図２４Ｂ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２４Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２４Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２４Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の血清中濃度を示す。

【図２４Ｃ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２４Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２４Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２４Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の血清中濃度を示す。

【図２５Ａ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２５Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２５Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２５Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の血清中濃度を示す。

【図２５Ｂ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２５Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２５Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２５Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の血清中濃度を示す。

【図２５Ｃ】様々な濃度の切断不可能なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（図２５Ｃ）、ＴｒｉＴＡＣ分子（図２５Ａ）、または切断可能なリンカーを含有するＰｒｏｔｒｉＴＡＣ分子（図２５Ｂ）を投与した後のマウスにおける、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の血清中濃度を示す。

【図２６】様々な濃度のＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子あるいはＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）分子を投与した後のカニクイザルにおける、ＡＬＴ（右パネル；図２６のＢ）またはＡＳＴ（左のパネル；図２６のＡ）の血清中濃度を示す。

【図２７Ａ】様々な濃度でＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ分子、またはＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、腫瘍体積を示す。Ａは、ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ（３００μｇ／ｋｇでの）およびＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ（１０μｇ／ｋｇでの）を示す。

【図２７Ｂ】様々な濃度でＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ分子、またはＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、腫瘍体積を示す。Ｂは、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ（３０μｇ／ｋｇおよび１００μｇ／ｋｇでの）を示す。

【図２７Ｃ】様々な濃度でＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ分子、またはＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、腫瘍体積を示す。Ｃは、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ（３００μｇ／ｋｇでの）およびＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（３０μｇ／ｋｇおよび１００μｇ／ｋｇでの）を示す。
【図２７Ｄ】様々な濃度でＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ分子、またはＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、腫瘍体積を示す。Ｄは、ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（３００μｇ／ｋｇおよび１０００μｇ／ｋｇでの）を示す。
【図２８】様々な濃度のＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ、およびＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、ＡＬＴならびにＡＳＴの血清中濃度を示す。
【図２９】本開示の結合部分のＣＣ’ループへのＣＤ３εエピトープの移植を示す。ＨｕＣＤ３ｅ：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０１；ＣＣ１０：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６０；ＣＣ１２：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５９；および、ＣＣ１６：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６１。
【図３０】マトリプターゼによる腫瘍関連プロテアーゼ活性化の際の、結合部分を含有していたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子からの本開示の結合部分の分離を示す。
【図３１】本開示の例示的な結合部分を含有する、活性化を用いた、または活性化を用いない、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のＣＤ３結合を示す。
【図３２】本開示の例示的な結合部分を含有する、活性化を用いた、または活性化を用いない、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の細胞殺傷可能性を示す。
【図３３】本開示の例示的な結合部分内の非ＣＤＲループを探るために実行された、ソフトライブラリ突然変異誘発（ｓｏｆｔ　ｌｉｂｒａｒｙ　ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）アプローチを示す。
【図３４】ＨＳＡ（ヒト血清アルブミン、あるいは本明細書ではアルブミンとも呼ばれる）に対するパニング後、本開示の例示的な結合部分内の非ＣＤＲループを探るために実行された、ソフトライブラリ突然変異誘発アプローチの結果を例示する。
【図３５】立体的マスキングおよび特異的マスキングの両方によって、本開示の結合部分が、それを含有する分子（例えば、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子）の治療域を拡張することができることを例証する。
【図３６】本明細書に記載される抗ＥｐＣＡＭドメインおよび抗ＣＤ３ドメインを含有する本開示の例示的な融合タンパク質を使用する、ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞を用いた代表的なＴ細胞依存性細胞傷害活性アッセイの結果を提供する。
【図３７】本明細書に記載される抗ＥｐＣＡＭドメインおよび抗ＣＤ３ドメインを含有する本開示の例示的な融合タンパク質を使用する、代表的なＴ細胞依存性細胞傷害活性アッセイの結果を提供する。
【図３８】本明細書に記載される抗ＥｐＣＡＭドメインおよび抗ＣＤ３ドメインを含有する本開示の例示的な融合タンパク質を使用する、代表的なＴ細胞依存性細胞傷害活性アッセイの結果を提供する。
【図３９】本明細書に記載される抗ＥｐＣＡＭドメインおよび抗ＣＤ３ドメインを含有する本開示の例示的な融合タンパク質を使用する、代表的なＴ細胞依存性細胞傷害活性アッセイの結果を提供する。
【図４０】本明細書に記載されるヒト化抗ＥｐＣＡＭドメインおよび抗ＣＤ３ドメインを含有する本開示の例示的な融合タンパク質を使用する、代表的なＴ細胞依存性細胞傷害活性アッセイの結果を提供する。
【図４１Ａ】本開示の例示的なＥｐＣＡＭ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＥｐＣＡＭ　ＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、体重変化率を示す。
【図４１Ｂ】本開示の例示的なＥｐＣＡＭ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＥｐＣＡＭ　ＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、体重変化率を示す。
【図４１Ｃ】本開示の例示的なＥｐＣＡＭ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＥｐＣＡＭ　ＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後のマウスにおける、体重変化率を示す。

【発明を実施するための形態】
【００１４】
本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。
【００１５】
ある実施形態では、腫瘍微小環境において条件的に活性であるように設計されたＴ細胞エンゲージャープロドラッグであるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（本明細書ではｐｒｏｔｒｉｓｅｃｉｆｉｃ分子とも呼ばれる）が、本明細書で提供される。場合によっては、これが、腫瘍抗原（例えば、固形腫瘍抗原）の幅広い選択を標的化することができる。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、いくつかの例において、いくつかのプロドラッグアプローチの望ましい属性を組み合わせ、それは限定されないが：立体的マスキングと特異的なマスキングの組み合わせであって、ここで、立体的マスキングは、場合によっては、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子における抗アルブミンドメインによって認識されるアルブミンによるものであり、および、特異的マスキングは、場合によっては、抗アルブミンドメイン（いくつかの例では）と、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の標的抗原結合ドメイン（いくつかの例では、抗ＣＤ３ｓｃＦｖドメインなど）との間の特異的な分子間相互作用によるものである、立体的マスキングと特異的マスキングの組み合わせと；条件的に活性化されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の活性化によって誘導されるプロドラッグ対活性薬物の半減期差（ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ　ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ）によって与えられた、さらなる安全性と；様々な腫瘍標的バインダー（ｔｕｍｏｒ　ｔａｒｇｅｔ　ｂｉｎｄｅｒｓ）を用いてプラグアンドプレイ（ｐｌｕｇ－ａｎｄ－ｐｌａｙ）する能力とを含む。
【００１６】
特定の定義
本明細書で使用される用語は、特定のケースだけを説明することを目的としており、限定することを意図されていない。本明細書で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が他に明白に示していない限り、複数形も含むように意図される。さらに、用語「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」、「有する（ｈａｓ）」、「有する（ｗｉｔｈ）」、またはその変形が、詳細な記載および／または請求項のいずれかで使用される限り、そのような用語は、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」に類似した方法で包括的であるように意図される。
【００１７】
用語「約（ａｂｏｕｔ）」または「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」は、当業者によって決定されるような特定の値の許容可能な誤差範囲内であることを意味し、これは、その値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの制限に部分的に依存している。例えば、「約」とは、任意の値での実践につき１または１を超える標準偏差を意味し得る。特定の値が本出願と請求項に記載されている場合、特段の定めのない限り、「約」との用語は、特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味するものであると仮定されなければならない。
【００１８】
用語「個体」、「患者」、または「被験体」は、互換的に使用される。いずれの用語も、保健従事者（例えば、医師、正看護婦、ナース－プラクティショナー、医師助手、用務係、またはホスピス職員）の監督（例えば、持続的または断続的）によって特徴付けられた状態を必要とせず、またはそれに限定されない。
【００１９】

「単鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」は、本明細書で使用されるように、従来の二重鎖抗体の重鎖の可変ドメインと軽鎖の可変ドメインが結合して１つの鎖を形成する、結合タンパク質を指す。典型的には、リンカーペプチドは２つの鎖の間に挿入され、活性な結合部位の適切なフォールディングおよび生成を可能にする。

【００２０】

「プロテアーゼのための切断部位」、または「プロテアーゼ切断部位」は、本明細書に意味されるように、例えば、マトリックスメタロプロテイナーゼあるいはフューリンなどのプロテアーゼによって切断され得るアミノ酸配列である。そのような部位の例は、メタロプロテイナーゼによって切断され得るＧｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－ＧｌｎまたはＡｌａ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ａｌａ、およびフューリンによって切断されるＡｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇを含む。治療適用では、プロテアーゼ切断部位は、標的細胞（例えば、癌細胞、感染細胞、病原体）によって産生されるプロテアーゼによって切断することができる。

【００２１】

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

【００２２】

「治療剤」は、本明細書で使用されるように、「結合分子」を含む。

【００２３】

用語「結合分子」は、本明細書で使用されるように、標的分子、細胞、複合体、および／または組織に結合することができる任意の分子、またはそれの部分あるいは断片であり、および、上記結合分子は、タンパク質、核酸、炭水化物、脂質、低分子量化合物、およびその断片を含み、その各々が、可溶性タンパク質、細胞表面タンパク質、細胞表面受容体タンパク質、細胞内タンパク質、炭水化物、核酸、ホルモン、あるいは低分子量化合物（小分子薬物）、またはその断片の１つ以上に結合する能力を有する。結合分子は、いくつかの例では、免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質、あるいは非免疫グロブリン結合分子である。「結合分子」はサイトカインを含まない。

【００２４】

用語「免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質」または「免疫グロブリン分子」は、本明細書で使用されるように、免疫グロブリンフォールド、例えば、抗体およびその標的抗原結合フラグメント、抗原受容体、抗原提示分子、ナチュラルキラー細胞上の受容体、抗原受容体アクセサリー分子、白血球上の受容体、ＩｇＳＦ細胞接着分子、成長因子受容体、および受容体チロシンキナーゼ／ホスファターゼを含むタンパク質を含む。

【００２５】

用語「抗体」は、任意のアイソタイプの抗体または免疫グロブリン、抗原への特異的結

合を保持する抗体の断片を含み、それらの例としては、限定されないが、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、およびＦｄの断片、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体（ｓｃＡｂ）、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、単一ドメイン重鎖抗体、単一ドメイン軽鎖抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、および、抗体の抗原結合性（本明細書では抗原結合性とも呼ばれる）部分ならびに非抗体タンパク質を含む融合タンパク質が挙げられる。抗体は、いくつかの例において、例えば、放射性同位元素、検出可能な生成物を生成する酵素、蛍光タンパク質などを用いて検出可能に標識される。抗体は、場合によっては、特異的結合対のメンバー、例えば、ビオチンなど（ビオチン－アビジンの特異的結合対のメンバー）のなどの他の部分にさらに結合する。抗体は、場合によっては、限定されないが、ポリスチレンのプレートまたはビーズを含む固体支持体に結合する。Ｆａｂ’、Ｆｖ、Ｆ（ａｂ’）２、および／または、抗原への特異的結合を保持する他の抗原結合フラグメント、およびモノクローナル抗体が、上記用語によりさらに包含される。本明細書で使用されるように、モノクローナル抗体は、同一の細胞の群によって産生された抗体であり、それらのすべては反復性細胞複製によって単細胞から産生された。すなわち、細胞のクローンは単一の抗体種のみを産生する。ハイブリドーマ生産技術を使用して、モノクローナル抗体を産生することができるが、当業者に既知の他の生産方法も使用することができる（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリに由来する抗体）。抗体は、いくつかの例では、一価または二価である。抗体は、いくつかの例では、Ｉｇ単量体であり、４つのポリペプチド鎖、つまり、ジスルフィド結合によって接続された２つの重鎖と２つの軽鎖からなる「Ｙ字型」分子である。

【００２６】

用語「非免疫グロブリン結合分子」としては、本明細書で使用されるように、限定されないが、成長因子、ホルモン、シグナル伝達タンパク質、炎症性メディエーター、リガンド、受容体、またはその断片、その天然の受容体に結合することができる天然のホルモンあるいはその変異体；相補的配列あるいは可溶性の細胞表面もしくは細胞内の核酸／ポリヌクレオチド結合タンパク質に結合することができる核酸またはポリヌクレオチドの配列、他の炭水化物結合部分、細胞表面あるいは細胞内タンパク質に結合することができる炭水化物結合部分、可溶性または細胞表面あるいは細胞内の標的タンパク質の低分子量化合物（薬物）などの例が挙げられる。非免疫グロブリン結合分子は、場合によっては、凝固因子、血漿タンパク質、融合タンパク質、および造影剤（ｉｍａｇｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）を含む。非免疫グロブリン結合分子はサイトカインを含まない。

【００２７】

「サイトカイン」は、本明細書で意味されるように、細胞間シグナル伝達分子、および活性断片とその部分を指し、それらは哺乳動物体細胞のレギュレーションに関与する。サイトカイン、例えば、インターロイキン、インターフェロン、および形質転換増殖因子の多くのファミリーが含まれている。

【００２８】

本明細書で使用されるように、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子内の「非ＣＤＲループ」は、抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）以外のポリペプチドの領域である。これらの領域は、抗体または抗体フラグメントに由来し得る。これらの領域はまた、突然変異誘発またはポリペプチド合成によってなど、合成的にあるいは人為的に誘導されてもよい。

【００２９】

９つのβストランド（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ラクダ科ＶＨＨ、ｓｄＡｂ）を有するＩｇ、Ｉｇ様、あるいはβサンドイッチの足場では、非ＣＤＲループは、ＡＢ、ＣＣ’Ｃ’’Ｄ、ＥＦループ、またはＣ末端に近位のβストランドを接続するループを指し得る。７つのβストランド（例えば、ＣＨ、ＣＬ、アドネクチン（ａｄｎｅｃｔｉｎ）、Ｆｎ－ＩＩＩ）を有するＩｇ、Ｉｇ様、あるいはβサンドイッチの足場では、非ＣＤＲループは、ＡＢ、ＣＤ、およびＥＦループ、またはＣ末端に近位のβストランドを接続するループを指し得る。他のＩｇ様またはβサンドイッチの足場では、非ＣＤＲループは、Ｈａｌａｂｙの１９９９年の出版物（Ｐｒｏｔ　Ｅｎｇ　Ｄｅｓ　Ｓｅｌ　１２：５６３－５７１）で

確立されたフレームワークを用いて、Ｃ末端あるいは位相的に同等の残基に近位のβストランドを接続するループである。

【００３０】

非βサンドイッチ足場（例えば、ＤＡＲＰｉｎ、アフィマー（ａｆｆｉｍｅｒ）、アフィボディ（ａｆｆｉｂｏｄｙ））では、「非ＣＤＲループ」は、（１）第２の抗原に対する操作された特異性を可能にするための配列ランダム化を受けやすく、かつ（２）立体障害なしに、両方の抗原への足場の同時関与を可能にするために足場上で典型的に使用される一次特異性決定領域から遠位にある、領域を指す。この目的のために、一次特異性決定領域は、Ｓｋｒｌｅｃの２０１５年の出版物（Ｔｒｅｎｄｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，　３３：４０８－４１８）で確立されたフレームワークを使用して定義することができる。上記フレームワークの抜粋が以下に表記される。

【００３１】

【表１】

足場	一次特異性決定領域
アフィボディ	2つのヘリックス中13残基
アフィマー	12-36の残基
アンチカリン	4つのループ(最大24 aa)
アヴィマー	11の残基
センチリン	13の残基
DARPin	各n反復中の7の残基、または 各n反復中の8の残基
フィノマー	RTループおよびn-Srcループ中の6の残基
クニッツドメインペプチド	1-2のループ

【００３２】

「標的抗原結合ドメイン」は、本明細書で使用されるように、特異的抗原を標的とする領域を指す。標的抗原結合ドメインは、例えば、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、可変重鎖抗体（ＶＨＨ）、可変重ドメイン（ＶＨ）あるいは可変軽ドメイン（ＶＬ）、完全長の抗体、または特異的抗原への結合親和性を有する他のペプチドを含む。標的抗原結合ドメインはサイトカインを含まない。

【００３３】

「ＴｒｉＴＡＣ」は、本明細書で使用されるように、条件的に活性化されない三重特異性結合タンパク質を指す。

【００３４】

結合部分、切断可能なリンカー、および条件的に活性な結合タンパク質

本開示は、いくつかの実施形態では、結合分子とそれらの標的との相互作用をマスクすることができる結合部分を提供する。いくつかの実施形態では、本開示の結合部分は、マスキング部分と、プロテアーゼ切断可能なリンカーなどの切断可能なリンカーとを含む。いくつかの実施形態では、この開示の結合部分は、マスキング部分（例えば、修飾された非ＣＤＲループ配列）と切断不可能なリンカーとを含む。図３５に例示されるように、結合部分は、立体的マスキングおよび特異的マスキングの両方により、部分を含む分子の治療域を相乗的に拡張することができる。いくつかの例において、結合分子は、免疫グロブリンフォールドを含む標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質である。いくつかの実施形態において、結合分子は、非免疫グロブリン

タンパク質である。いくつかの実施形態では、結合部分は、立体的マスキング（例えば、大量の血清アルブミン（ｂｕｌｋｙ　ｓｅｒｕｍ　ａｌｂｕｍｉｎ）に結合することによる）、および特異的マスキング（例えば、抗ＣＤ３ｓｃＦｖドメインのＣＤＲに結合する非ＣＤＲループによる）の両方を組み合わせる。場合によっては、結合部分内の非ＣＤＲループの修飾は、アルブミン結合に影響しない。プロテアーゼ切断可能なリンカーは、場合によっては、単一のタンパク質分解事象において、結合部分（本明細書に記載される結合部分、ＣＤ３結合ドメイン、ならびにアルブミン結合ドメインを含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子など）を含むプロドラッグ分子の活性化を可能にし、それにより、腫瘍微小環境中のプロドラッグ分子のより効率的な変換を可能にする。さらに、腫瘍関連タンパク質分解の活性化は、場合によっては、活性化後に最小のオフ腫瘍活性（ｏｆｆ－ｔｕｍｏｒ　ａｃｔｉｖｉｔｙ）を有する活性なＴ細胞エンゲージャー（本明細書に記載される結合部分、ＣＤ３結合ドメイン、およびアルブミン結合ドメインを含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子など）を明らかにする。本開示は、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される結合部分を含むＴ細胞エンゲージャーフォーマット（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ）を拡張した半減期を提供し、それは場合によっては、条件的に活性なＴ細胞エンゲージャーを操作するための新しく改善されたアプローチを表す。

【００３５】

図４のＢは、本明細書に記載される例示的な結合部分（αアルブミン　ｓｄＡｂ）を含む例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子と、プロテアーゼ切断可能なリンカーを切断することによる活性化前後のＰｒｏＴｒｉＴＡＣを示すゲルの概略図を提供し、図４のＡは、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣの可能性のある作用様式を示す。図１５は、操作された非ＣＤＲループを有する、本明細書に記載される結合部分を含有する例示的な三重特異性分子（本明細書ではＰｒｏＴｒｉＴＡＣまたは活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣとも呼ばれる）の概略構造を示す。例示的な三重特異性分子は、切断可能なリンカー（プロテアーゼ切断可能部位を含むリンカーなど、本明細書では基質リンカーとも呼ばれる）およびマスキングドメイン；抗ＣＤ３結合ドメイン；および、場合によっては、非免疫グロブリン分子である抗標的ドメイン（腫瘍抗原に特異的）を含む、抗アルブミンドメインを含有する。場合によっては、抗アルブミンドメインの非ＣＤＲループは、抗標的ドメインを結合し、マスクすることができる。場合によっては、抗アルブミンドメインの非ＣＤＲループは、抗ＣＤ３ドメインを結合し、マスクすることができる。結合部分は、いくつかの実施形態では、結合アルブミンに特異的なＣＤＲループを含む。

【００３６】

第１の実施形態では、標的抗原結合ドメインの結合をマスクし、かつ半減期延長タンパク質などのバルク血清タンパク質に結合することができる結合部分が本明細書で提供される。第１の実施形態の結合部分は、ある例では、それに付着した切断可能なリンカーをさらに含む。切断可能なリンカーは、例えば、プロテアーゼ切断部位またはｐＨ依存性切断部位を含む。切断可能なリンカーは、ある例では、腫瘍微小環境内でのみ切断される。したがって、いくつかの例において、半減期延長タンパク質に結合され、切断可能なリンカーに接続され、および標的抗原結合ドメインさらに結合される第１の実施形態の結合部分は、切断可能なリンカーが腫瘍微小環境内で切断されるまで、循環中の不活性な状態で、標的抗原結合ドメインを維持する。したがって、抗体あるいはその抗原結合性フラグメントなどの標的抗原結合ドメインの半減期は、セーフティ・スイッチとして作用する第１の実施形態の結合部分の使用により体循環中で延長され、上記セーフティ・スイッチは、標的抗原結合部分がリンカーの切断によって条件的に活性化され、かつその標的抗原を結合することができる腫瘍微小環境に到達するまで、不活性な状態で標的抗原結合部分を維持する。

【００３７】

第２の実施形態では、非免疫グロブリン結合分子とその標的との間の相互作用をマスクする結合部分が提供される。第２の実施形態の結合部分は、ある例では、バルク血清タンパク質に結合することができる。いくつかの例では、第２の実施形態の結合部分は、それ

に付着した切断可能なリンカーをさらに含む。切断可能なリンカーは、例えば、プロテアーゼ切断部位またはｐＨ依存性切断部位を含む。切断可能なリンカーは、ある例では、腫瘍微小環境内でのみ切断される。非免疫グロブリン結合分子は、場合によっては、第２の実施形態の結合部分によって不活性な状態で維持され、および、例えば、標的環境内でのリンカーの切断によって活性化される。いくつかの例では、切断可能なリンカーは、腫瘍微小環境内で切断され、そのような場合、腫瘍微小環境が標的環境である。したがって、非免疫グロブリン結合分子の半減期は、セーフティ・スイッチとして作用する第２の実施形態の結合部分の使用により体循環中で延長され、上記セーフティ・スイッチは、非免疫グロブリン結合分子がリンカーの切断によって条件的に活性化される標的環境に到達するまで、非免疫グロブリン結合分子を不活性な状態で維持する。非免疫グロブリン結合分子が造影剤である第２の実施形態のいくつかの例では、前記造影剤は、切断可能なリンカーが切断されると、標的環境内で活性化される。標的環境は、そのような場合、組織または細胞、あるいは造影剤を使用してイメージ化される任意の生物環境である。

【００３８】

上述のセーフティ・スイッチは以下のいくつかの利点をもたらし；その利点は、いくつかの例では、（ｉ）標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子、非免疫グロブリン結合分子の治療域を拡張すること；（ｉｉ）第１または第２の実施形態にかかる結合部分を含む条件的活性タンパク質が体循環中にある場合、標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子、非免疫グロブリン結合分子を不活性な状態で維持することによって、標的媒介性薬物動態を低減すること；（ｉｉｉ）体循環中の好ましくない活性化タンパク質の濃度を低減し、それにより、化学、生成、および対照に関連する不純物、例えば、あらかじめ活性化された薬物製品、内在性ウイルス、宿主細胞タンパク質、ＤＮＡ、溶出物（ｌｅａｃｈａｂｌｅｓ）、消泡剤（ａｎｔｉ－ｆｏａｍ）、抗生物質、毒素、溶媒、重金属の拡散を最小限に抑えること；（ｉｖ）体循環中の好ましくない活性化タンパク質の濃度を低減させ、それにより、産物関連不純物、凝集塊、分解生成物、酸化、脱アミド、変性、ＭＡｂ中のＣ－ｔｅｒｍ　Ｌｙｓの喪失による産物変異体の拡散を最小限に抑えること：（ｖ）循環中の標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子または非免疫グロブリン結合分子の異常な活性化を防ぐこと；（ｖｉ）異常組織（ｄｉｓｅａｓｅｄ　ｔｉｓｓｕｅ）あるいは他の病態生理的状態、例えば、腫瘍、自己免疫疾患、炎症、ウイルス感染、組織リモデリング事象（心筋梗塞、皮膚創傷治癒などの）または外部的傷害（Ｘ線、ＣＴスキャン、紫外線暴露）からの活性種の漏出に関連する毒性を低減すること；および（ｖｉｉ）標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子または非免疫グロブリン結合分子の非特異的結合を低減することを含む。さらに、活性化後、または言い換えれば、セーフティ・スイッチの破壊後、標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子、非免疫グロブリン結合分子は、延長した半減期を提供したセーフティ・スイッチから分離され、したがって、循環から除去される。

【００３９】

加えて、第１、第２、および第３の実施形態の結合部分は、場合によっては、生物の「バイオベター（ｂｉｏｂｅｔｔｅｒ）」バージョンを生成するために使用される。通常、分子（例えば、抗体、あるいはその抗原結合性フラグメント）のバイオベター形態を調製することは、起源分子（ｏｒｉｇｉｎａｔｏｒ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ）をとり、それに特定の改質を行ってパラメータを改善することに関与し、それにより、上記分子を、より効果的な、投与の頻度が少ない、より良く標的化される、および／またはより良く許容される薬物にする。したがって、半減期延長タンパク質に結合され、かつ切断可能なリンカーの切断によって腫瘍微小環境内で条件的に活性化される第１の実施形態の結合部分によってマスクされた標的抗原結合ドメインは、有意により長い血清半減期を標的抗原結合ドメインに与え、および、循環中のその好ましくない活性化の可能性を減少させ、それにより、標的抗原結合ドメインの「バイオベター」バージョンを産生する。同様に、第２の実施形態の結合部分は、場合によっては、非免疫グロブリン結合分子のバイオベターバージョンを生成するために利用される。したがって、様々な実施形態において、免疫グロブリン分

子、非免疫グロブリン結合分子のバイオベターバージョンが提供され、ここで、バイオベター機能は、第１または第２の実施形態の結合部分にそれぞれ起因する。

【００４０】

本明細書に記載される結合部分は、少なくとも１つの非ＣＤＲループを含む。いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは、第１の実施形態の結合部分を標的抗原結合ドメインに結合するための結合部位を提供する。第１の実施形態のいくつかの例では、非ＣＤＲループは、第１の実施形態の結合部分を標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン分子に結合するための結合部位を提供する。第２の実施形態のいくつかの例では、非ＣＤＲループは、第２の実施形態の結合部分を非免疫グロブリン結合分子に結合するための結合部位を提供する。場合によっては、第１の実施形態の結合部分は、例えば、立体的閉鎖（ｓｔｅｒｉｃ　ｏｃｃｌｕｓｉｏｎ）を介して、特異的な分子間相互作用を介して、あるいはその両方の組み合わせを介して標的の結合ドメインの標的抗原への結合をマスクする。第２の実施形態の結合部分も、場合によっては、立体的閉鎖を介して、特異的な分子間相互作用を介して、またはその両方の組み合わせを介して、非免疫グロブリン結合分子のそれらの標的への結合をマスクする。

【００４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される結合部分は、相補性決定領域（ＣＤＲ）をさらに含む。いくつかの例では、結合部分は、免疫グロブリン分子（Ｉｇ分子）に由来するドメインである。Ｉｇは、任意のクラスあるいはサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭなど）のものであってもよい。Ｉｇ分子のポリペプチド鎖は、ループによって結合された一連の平行なβストランドへとフォールディングする。可変領域では、ループのうちの３つは、分子の抗原結合特異性を決定する「相補性決定領域」（ＣＤＲ）を構成する。ＩｇＧ分子は、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも２つの重（Ｈ）鎖と２つの軽（Ｌ）鎖、またはその抗原結合性フラグメントを含む。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではＶＨと省略）と重鎖定常領域とで構成される。重鎖定常領域は、３つのドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３）で構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではＶＬと省略）と軽鎖定常領域とで構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメイン（ＣＬ）で構成される。ＶＨとＶＬの領域は、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる、超可変性の領域へとさらに細分化することができ、その領域は配列おいて超可変であり、および／または抗原認識に関与し、および／または、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる、より保存された領域が散在する構造的に定義されたループを通常形成する。各ＶＨおよびＶＬは、以下の順でアミノ末端からカルボキシ末端まで並べられた、以下の３つのＣＤＲならびに４つのＦＲからなる：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。本開示のいくつかの実施形態では、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、およびＦＲ４のアミノ酸配列の少なくともいくつか、またはすべては、本明細書に記載される結合部分の「非ＣＤＲループ」の部分である。図１に示されるように、免疫グロブリン分子の可変ドメインは、２枚のシートに配置されたいくつかのβストランドを有する。軽鎖および重鎖の免疫グロブリンの両方の可変ドメインは、３つの超可変ループ、あるいは相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。Ｖドメイン（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３）の３つのＣＤＲは、βバレルの一端にクラスター形成する。ＣＤＲは、免疫グロブリンフォールドのβストランドＢ－Ｃ、Ｃ’－Ｃ’’、およびＦ－Ｇを接続するループであるが、免疫グロブリンフォールドのβストランドＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’－Ｄ、およびＥ－Ｆを接続するボトムループと、免疫グロブリンフォールドのＤ－Ｅストランドを接続するトップループは、非ＣＤＲループである。本開示のいくつかの実施形態では、定常ドメインＣＨ１、ＣＨ２、またはＣＨ３の少なくともいくつかのアミノ酸残基は、本明細書に記載された結合部分の「非ＣＤＲループ」の一部である。非ＣＤＲループは、いくつかの実施形態では、ＩｇまたはＩｇ様分子のＣ１セットドメインのＡＢ、ＣＤ、ＥＦ、およびＤＥループ；ＩｇあるいはＩｇ様分子のＣ２セットドメインのＡＢ、ＣＣ’、ＥＦ、ＦＧ、ＢＣ、およびＥＣ’ループ；ＩｇまたはＩｇ様分子のＩ（中間体）セットドメインのＤＥ、ＢＤ、ＧＦ、Ａ（Ａ１Ａ２）Ｂ、およびＥＦループの１つ

以上を含む。

【００４２】

可変ドメイン内では、ＣＤＲは抗原認識と結合の原因となると考えられ、ＦＲ残基はＣＤＲのための足場と考えられる。しかし、ある例では、ＦＲ残基の一部が抗原認識と結合に重要な役割を果たす。Ａｇ結合に影響するフレームワーク領域残基は、２つのカテゴリーに分けられる。１つ目は、抗原を接続するＦＲ残基であり、したがって、結合部位の一部であり、配列においてこれらの残基の一部はＣＤＲに近接している。他の残基は、配列ではＣＤＲから遠いが、分子の３Ｄ構造（例えば、重鎖におけるループ）ではＣＤＲに近接している残基である。

【００４３】

いくつかの実施形態では、非ＣＤＲループは修飾されて、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に特異的な抗原結合性部位を生成する。様々な技術、例えば、部位特異的突然変異誘発、ランダム突然変異誘発、非ＣＤＲループのアミノ酸配列に外来性の少なくとも１つのアミノ酸の挿入、アミノ酸置換が、非ＣＤＲループを修飾するために使用され得ることが企図される。いくつかの例において、抗原ペプチドは非ＣＤＲループに挿入される。いくつかの例において、抗原ペプチドは非ＣＤＲループ代わりに用いられる。修飾は、抗原結合部位を生成するために、場合によっては、たった１つの非ＣＤＲループにある。他の例では、１つを超える非ＣＤＲループが修飾される。例えば、修飾は、図１に示される非ＣＤＲループ（つまりＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ＥＦ、およびＤ－Ｅ）のいずれか１つにある。場合によっては、修飾はＤＥループにある。その他の場合において、修飾はＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’－Ｄ、Ｅ－Ｆループの４つすべてにある。ある例において、本明細書に記載される結合部分は、それらのＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、またはＥＦループを介して、免疫グロブリン分子（例えば、標的抗原結合ドメイン）、非免疫グロブリン結合分子に結合され、および、それらのＢ－Ｃ、Ｃ’－Ｃ’’またはＦ－Ｇループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合される。

【００４４】

ある例において、第１の実施形態の結合部分は、そのＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ならびにＥＦループを介して標的抗原結合ドメインに結合され、および、そのＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合される。ある例において、第１の実施形態の結合部分は、ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ならびにＥ－Ｆループの１つ以上を介して、標的抗原結合ドメインに結合され、および、ＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループの１つ以上を介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合される。ある例において、第１の実施形態の結合部分は、そのＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、またはＥＦループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、そのＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、またはＦＧループを介して、標的抗原結合ドメインに結合される。ある例において、第１の実施形態の結合部分は、そのＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ならびにＥＦループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、そのＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループを介して、標的抗原結合ドメインに結合される。ある例において、第１の実施形態の結合部分は、ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ならびにＥ－Ｆループの１つ以上を介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、ＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループの１つ以上を介して、標的抗原結合タンパク質に結合される。

【００４５】

ある例において、第２の実施形態の結合部分は、ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、ならびにＥ－Ｆループの１つ以上を介して、非免疫グロブリン分子に結合され、および、ＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループの１つ以上を介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合される。ある例において、第２の実施形態の結合部分は、そのＡＢ、ＣＣ’Ｃ’’Ｄ、またはＥＦループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、そのＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、またはＦＧループを介して、非免疫グロブリン分子に結合される。ある例において、第２の実施形態の結合部分は、そのＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ

、ならびにＥＦループを介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、そのＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループを介して、非免疫グロブリン分子に結合される。ある例において、第２の実施形態の結合部分は、ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’、Ｄ、ならびにＥ－Ｆループの１つ以上を介して、アルブミンなどのバルク血清タンパク質に結合され、および、ＢＣ、Ｃ’Ｃ’’、ならびにＦＧループの１つ以上を介して、非免疫グロブリン分子に結合される。結合部分は任意の種類のポリペプチドである。

【００４６】

例えば、ある例では、結合部分は、天然ペプチド、合成ペプチド、あるいはフィブロネクチン足場、または操作されたバルク血清タンパク質である。バルク血清タンパク質は、例えば、アルブミン、フィブリノゲン、またはグロブリンを含む。いくつかの実施形態において、結合部分は操作された足場である。操作された足場は、例えば、ｓｄＡｂ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、免疫グロブリン様足場（Ｈａｌａｂｙ ｅｔ ａｌ．，１９９９．Ｐｒｏｔ Ｅｎｇ １２（７）：５６３－５７１に示唆される）、ＤＡＲＰｉｎ、シスチンノットペプチド、リポカリン、３ヘリックスバンドル足場、プロテインＧ関連アルブミン結合モジュール、またはＤＮＡあるいはＲＮＡのアプタマー足場を含む。

【００４７】

場合によっては、第１の実施形態の結合部分は、少なくとも１つの標的抗原結合ドメインに結合する。さらなる実施形態では、第１の実施形態の結合部分内の非ＣＤＲループは、少なくとも１つの標的抗原結合ドメインに結合部位を与える。標的抗原結合ドメインは、場合によっては、異常細胞（ｄｉｓｅａｓｅｄ ｃｅｌｌ）または異常組織（例えば、腫瘍あるいは癌細胞）の表面上で発現された標的抗原に結合する。標的抗原としては、限定されないが、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ－２、ＨＥＲ－３、ｃ－Ｍｅｔ、ＦｏＩＲ、ＰＳＭＡ、ＣＤ３８、ＢＣＭＡ、およびＣＥＡ．５Ｔ４、ＡＦＰ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＨ－６、ＣＡＩＸ、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ３、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＧＰＣ３、ｇｐＡ３３、ＦＬＴ－３、ｇｐＮＭＢ、ＨＰＶ－１６ Ｅ６、ＨＰＶ－１６ Ｅ７、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＳＬＣ３９Ａ６、ＭＡＧＥ、メソテリン、Ｍｕｃ１、Ｍｕｃ１６、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＣＤＨ－３、ＣＤＨ－１７、ＥＰＨＢ２、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ６、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＲＬＲ、ＰＳＣＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、ＳＬＣ４４Ａ４、ＳＬＩＴＲＫ５、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＥＡＰ１、ＴＩＭ１、Ｔｒｏｐ２、またはＷＴ１を含む。

【００４８】

場合によっては、第１の実施形態の結合部分は、その非ＣＤＲループを介して第１の標的抗原結合ドメインに結合され、上記第１の標的抗原結合ドメインは第２の標的抗原結合ドメインにさらに接続される。第１および第２の標的抗原結合ドメインの例としては、限定されないが、Ｔ細胞エンゲージャー、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー、二重親和性再標的化抗体、可変重ドメイン（ＶＨ））、可変軽ドメイン（ＶＬ）、ＶＨおよびＶＬのドメインを含むｓｃＦｖ、ＶａｌｐｈａおよびＶｂｅｔａのドメインを含む可溶性のＴＣＲ断片、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、またはラクダ科由来のナノボディの可変ドメイン（ＶＨＨ）、非Ｉｇ結合ドメイン、すなわち、アンチカリン（ａｎｔｉｃａｌｉｎｓ）、アフィリン（ａｆｆｉｌｉｎｓ）、アフィボディ（ａｆｆｉｂｏｄｙ）分子、アフィマー（ａｆｆｉｍｅｒｓ）、アフィチン（ａｆｆｉｔｉｎｓ）、アルファボディ（ａｌｐｈａｂｏｄｉｅｓ）、アヴィマー（ａｖｉｍｅｒｓ）、ＤＡＲＰｉｎ、フィノマー（ｆｙｎｏｍｅｒｓ）、クニッツドメインペプチド、およびモノボディ、リガンドまたはペプチドが挙げられる。いくつかの例において、第１または第２の標的抗原結合ドメインはＶＨＨドメインである。いくつかの例において、第１または第２の標的抗原結合ドメインはｓｄＡｂである。いくつかの例では、第１の標的抗原結合ドメインはＥＧＦＲなどの腫瘍抗原に特異的であり、第２の標的抗原結合ドメインはＣＤ３に特異的である。第１の標的抗原結

合ドメインのその標的、例えば、ＥＧＦＲなどの腫瘍抗原への結合は、その非ＣＤＲループを介した第１の実施形態の結合部分によってマスクされる。第１の実施形態の結合部分を含む１つの例示的な条件的な活性タンパク質が、図３に示される。

【００４９】

場合によっては、第２の実施形態の結合部分内の非ＣＤＲループは、非免疫グロブリン結合分子に結合部位を提供する。場合によっては、結合部分は、バルク血清タンパク質のための結合部位を含む。いくつかの実施形態では、結合部分内のＣＤＲは、バルク血清タンパク質に結合部位を提供する。バルク血清タンパク質は、いくつかの例では、グロブリン、アルブミン、トランスフェリン、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４、ＩｇＧ３、ＩｇＡ単量体、第ＸＩＩＩ因子、フィブリノゲン、ＩｇＥ、または五量体ＩｇＭである。

【００５０】

いくつかの実施形態では、結合部分は、免疫グロブリン軽鎖のための結合部位を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、免疫グロブリン軽鎖に結合部位を提供する。免疫グロブリン軽鎖は、いくつかの例では、Ｉｇκ遊離軽鎖またはＩｇλ遊離軽鎖である。

【００５１】

いくつかの例において、結合部分は、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体からのドメインを含む、任意のタイプの結合ドメインを含む。いくつかの実施形態において、結合部分は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、可溶性のＴＣＲ断片、単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）、およびラクダ科由来のナノボディの可変ドメイン（ＶＨＨ）である。他の実施形態において、結合部分は、非Ｉｇ結合ドメイン、すなわち、アンチカリン、アフィリン、アフィボディ分子、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アヴィマー、ＤＡＲＰｉｎ、フィノマー、クニッツドメインペプチド、およびモノボディである。

【００５２】

【表２－１】

表 1:　本開示の結合部分内の配列をマスクするための例示的な配列は、SEQ ID No. 50, 259-301 および 795 において提供される

マスク ID	配列	Alt. 名称	SEQ ID No.
MASK001	APGKG	WT	SEQ ID No. 795
MASK002	GGQDGNEEMGGG	CC12	SEQ ID No. 259
MASK004	GGQDGNEEGG	CC10	SEQ ID No. 260
MASK006	GGGGQDGNEEMGGGGG	CC16	SEQ ID No. 261
MASK007	APFGSEM		SEQ ID No. 262
MASK008	AWNGPYE		SEQ ID No. 263
MASK009	AQDNGDTKTG		SEQ ID No. 264
MASK010	AEAKETQG		SEQ ID No. 265
MASK011	ATRREQVEG		SEQ ID No. 266
MASK012	AQAPSQP		SEQ ID No. 267
MASK013	ATRSRTRNDG		SEQ ID No. 268
MASK014	ADVDAPDGLG		SEQ ID No. 269
MASK015	AADISDPGG		SEQ ID No. 270
MASK016	ALSVDPSG		SEQ ID No. 271
MASK017	ARLSVDPG		SEQ ID No. 272
MASK018	AVEAADRG		SEQ ID No. 273
MASK020	GG**P**DGNEEMGGG	CC12-Q1P	SEQ ID No. 274
MASK021	GG**F**DGNEEMGGG	CC12-Q1F	SEQ ID No. 275
MASK022	GG**G**DGNEEMGGG	CC12-Q1G	SEQ ID No. 276
MASK023	GGEMDGEGQNGG	CC12-スクランブル	SEQ ID No. 277
MASK024	GGGGGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 278
MASK025	GGGGSLDGNEEPGG		SEQ ID No. 279
MASK026	GGGGALDGNEEPGG		SEQ ID No. 280
MASK027	GGGGGLDGNEEPGG		SEQ ID No. 281
MASK028	GGGALDGNEEPGG		SEQ ID No. 282
MASK029	GGGGGPDGNEEPGGG		SEQ ID No. 283
MASK030	GGSGALDGNEEPGG		SEQ ID No. 284
MASK031	GGSGSLDGNEEPGG		SEQ ID No. 285
MASK038	GGSGGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 286
MASK039	GGVRDGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 287
MASK040	GGSGGPDGNEEPGGGG		SEQ ID No. 288
MASK041	GGGRGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 289

【００５３】

【表２－２】

マスク ID	配列	Alt. 名称	SEQ ID No.
MASK042	GGSGGLDGNEEPGG		SEQ ID No. 290
MASK043	GGGVGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 291
MASK044	GGGEGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 292
MASK046	GGGVALDGNEEPGG		SEQ ID No. 293
MASK047	GGGRALDGNEEPGG		SEQ ID No. 294
MASK048	GGYAGLDGNEEPGG		SEQ ID No. 295
MASK049	GGAGGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 296
MASK051	GGRGGPDGNEEPGG		SEQ ID No. 297
MASK052	GGGGPDGNEEPGGGG		SEQ ID No. 298
MASK053	GGGEALDGNEEPGG		SEQ ID No. 299
MASK054	GGDASLDGNEEPGG		SEQ ID No. 300
MASK055	GGRDAPDGNEEGG		SEQ ID No. 301

【００５４】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される結合部分は少なくとも１つの切断可能なリンカーを含むことが、本明細書で企図される。一態様では、切断可能なリンカーは、配列特異的な様式で認識され、かつ切断された配列を有するポリペプチドを含む。切断は、ある例において、切断可能なリンカーのｐＨ感受性に基づく酵素学的であるか、または化学分解によるものである。本明細書に企図される条件的に活性な結合タンパク質は、場合によっては、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、例えば、ＭＭＰ９によって、配列特異的な様式で認識されたプロテアーゼ切断可能なリンカーを含む。場合によっては、プロテアーゼ切断可能なリンカーは、ＭＭＰ９によって認識され、アミノ酸配列ＰＲ（Ｓ／Ｔ）（Ｌ／Ｉ）（Ｓ／Ｔ）を有するポリペプチドを含む。場合によっては、ＭＭＰ９によって認識されたプロテアーゼ切断可能なリンカーは、アミノ酸配列ＬＥＡＴＡを有するポリペプチドを含む。場合によっては、プロテアーゼ切断可能なリンカーは、ＭＭＰ１１によって配列特異的な様式で認識される。場合によっては、ＭＭＰ１１によって認識されたプロテアーゼ切断可能なリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＡＡＮＬＶＲＧＧ（ＳＥＱ　ＩＮ　ＮＯ：３）を有するポリペプチドを含む。場合によっては、プロテアーゼ切断可能なリンカーは、表３に開示されるプロテアーゼによって認識される。場合によっては、プロテアーゼ切断可能なリンカーは、表３に開示されるプロテアーゼによって認識され、および、表３に開示される配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１－４２、５３、および５８－６２）から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。いくつかの例において、切断可能なリンカーは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９に記載されるアミノ酸配列を有する。場合によっては、切断可能なリンカーは、ＭＭＰ９、マトリプターゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）によって認識され、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．５９に記載されるアミノ酸配列を有する。

【００５５】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される結合部分は、少なくとも１つの切断不可能なリンカーを含む。切断不可能なリンカーは、いくつかの例では、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．５１、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．３０２、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．３０３、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．３０４、またはＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．３０５に記載される配列を含む。

【００５６】

【表３】

表 2: 例示的な切断不可能なリンカー配列

切断不可能なリンカーID	配列	SEQ ID No.
L002	SGGGGSGGVV	SEQ ID No. 302
L016	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID No. 303
L017	SGGGGSGGGGSGGGGGS	SEQ ID No. 304
L046	SGGGGSGGGS	SEQ ID No. 305

【００５７】

プロテアーゼは、場合によっては、配列特異的な様式で、タンパク質を切断するタンパク質である。プロテアーゼとしては、限定されないが、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、メタロプロテアーゼ、アスパラギンペプチドリアーゼ、血清プロテアーゼ、カテプシン、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カリクレイン、ｈＫ１、ｈＫ１０、ｈＫ１５、プラスミン、コラゲナーゼ、ＩＶ型コラゲナーゼ、およびストロメライシン、第Ｘａ因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、サブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイン、ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、カスパーゼ－３、Ｍｉｒ１－ＣＰ、パパイン、ＨＩＶ－１プロテアーゼ、ＨＳＶプロテアーゼ、ＣＭＶプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエキソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、ＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ７、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１４、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ）、エンテロキナーゼ、前立腺特異抗原（ＰＳＡ、ｈＫ３）、インターロイキン－１β変換酵素、トロンビン、ＦＡＰ（ＦＡＰ－α）、ジペプチジルペプチダーゼ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、好中球セリンプロテアーゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、好中球セリンプロテアーゼ４、マスト細胞キマーゼ、およびマスト細胞トリプターゼが挙げられる。

【００５８】

【表４－１】

表 3: 例示的なプロテアーゼおよびプロテアーゼ認識配列

プロテアーゼ	切断ドメイン配列	SEQ ID NO:
MMP7	KRALGLPG	1
MMP7	$(DE)_8$RPLALWRS$(DR)_8$	2
MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)	3
MMP9	LEATA	4
MMP11	GGAANLVRGG	5
MMP14	SGRIGFLRTA	6
MMP	PLGLAG	7
MMP	PLGLAX	8
MMP	PLGC(me)AG	9
MMP	ESPAYYTA	10
MMP	RLQLKL	11
MMP	RLQLKAC	12
MMP2, MMP9, MMP14	EP(Cit)G(Hof)YL	13
ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA)	SGRSA	14
ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA)	DAFK	15
ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA)	GGGRR	16
リソソーム酵素	GFLG	17
リソソーム酵素	ALAL	18
リソソーム酵素	FK	19
カテプシン B	NLL	20
カテプシン D	PIC(Et)FF	21
カテプシン K	GGPRGLPG	22
前立腺特異的抗原	HSSKLQ	23
前立腺特異的抗原	HSSKLQL	24
前立腺特異的抗原	HSSKLQEDA	25
単純ヘルペスウイルスプロテアーゼ	LVLASSSFGY	26

【００５９】

【表４－２】

プロテアーゼ	切断ドメイン配列	SEQ ID NO:
HIV プロテアーゼ	GVSQNYPIVG	27
CMV プロテアーゼ	GVVQASCRLA	28
トロンビン	F(Pip)RS	29
トロンビン	DPRSFL	30
トロンビン	PPRSFL	31
カスパーゼ-3	DEVD	32
カスパーゼ-3	DEVDP	33
カスパーゼ-3	KGSGDVEG	34
インターロイキン１β変換酵素	GWEHDG	35
エンテロキナーゼ	EDDDDKA	36
FAP	KQEQNPGST	37
カリクレイン２	GKAFRR	38
プラスミン	DAFK	39
プラスミン	DVLK	40
プラスミン	DAFK	41
TOP	ALLLALL	42
MMP9＋マトリプターゼ	KPLGLQARVV	58
MMP9+マトリプターゼ+ uPA	PQASTGRSGG	59
MMP9+マトリプターゼ+ uPA	PQGSTGRAAG	60
マトリプターゼ+uPA	PPASSGRAGG	61
MMP9＋マトリプターゼ	PIPVQGRAH	62
MMP9+マトリプターゼ	PQGSTARSAG	909

【００６０】

プロテアーゼは、いくつかの異常細胞および異常組織（例えば、腫瘍、癌細胞）によって分泌され、プロテアーゼが豊富な微小環境あるいはプロテアーゼに富んだ微小環境を作ることが知られている。ある例では、被験体の血液はプロテアーゼに富んでいる。場合によっては、腫瘍を囲んでいる細胞が、プロテアーゼを腫瘍微小環境へと分泌する。プロテアーゼを分泌する腫瘍を囲んでいる細胞としては、限定されないが、腫瘍間質細胞、筋線維芽細胞、血液細胞、マスト細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、制御性Ｔ細胞、マクロファージ、細胞毒性Ｔリンパ球、樹状細胞、間葉系幹細胞、多核白血球、および他の細胞が挙げられる。場合によっては、プロテアーゼは、被験体の血液中に存在する（例えば、微生物ペプチド中で見られるアミノ酸配列を標的とするプロテアーゼ）。Ｔ細胞が、標的細胞または標的組織のプロテアーゼに富んだ微小環境を除いて、抗原結合性タンパク質によって結合されないので、この特徴は、抗原結合性タンパク質などの標的とされた治療薬がさらなる特異性を有することを可能にする。

【００６１】
したがって、切断可能なリンカーを含む結合部分は、第１または第２の標的抗原結合ドメインのそれぞれの標的へと結合をマスクする。いくつかの実施形態では、結合部分は、結合部分（Ｍ）：切断可能なリンカー（Ｌ）：第１の標的抗原結合ドメイン（Ｔ１）：第２の抗原結合ドメイン（Ｔ２）の順で、第１の標的抗原結合ドメインに結合され、それは、第２の標的抗原結合ドメインにさらに結合される。他の例では、ドメインは、Ｍ：Ｌ：Ｔ２：Ｔ１；Ｔ２：Ｔ１：Ｌ：Ｍ、Ｔ１：Ｔ２：Ｌ：Ｍの順のうちのいずれか１つで構築される。結合部分は、半減期延長タンパク質、例えば、アルブミンあるいは任意の他の以下に記載されるその標的に結合される。いくつかの例では、結合部分は、アルブミンであるか、またはアルブミンのための結合部位を含む。いくつかの例では、結合部分はＩｇＥのための結合部位を含む。いくつかの実施形態では、結合部分は、Ｉｇκ遊離軽鎖のための結合部位を含む。
【００６２】

【表５】

表 4: 切断可能なリンカーを含む結合部分の例示的な配列は、SEQ ID No. 796-800 において提供される

配列
SEQ ID No. 796 EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGKPLGLQARVVGGGGT
SEQ ID No. 797 EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSS GGGGPQASTGRSGGGGGGT
SEQ ID No. 798 EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSS GGGGPQGSTGRAAGGGGGT
SEQ ID No. 799 EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSS GGGGPPASSGRAGGGGGT
SEQ ID No. 800 EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSS GGGGPIPVQGRAHGGGGT

【００６３】

条件的に活性な結合タンパク質の標的

本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、前記条件的に活性なタンパク質内の結合部分に付着した、少なくとも１つの切断可能なリンカーの切断によって活性化される。場合によっては、活性化された結合タンパク質は、疾患、障害、あるいは状態に関与および／または関連する標的抗原に結合することが企図される。特に、増殖性疾患、腫瘍性疾患、炎症性疾患、免疫障害、自己免疫疾患、感染症、ウイルス性疾患、アレルギー反応、寄生性反応、移植片対宿主疾患、または宿主対移植片疾患に関連する標的抗原は、本明細書に記載される活性化された結合タンパク質のための標的であることが企図される。

【００６４】

いくつかの実施形態において、標的抗原は腫瘍細胞上で発現された腫瘍抗原である。腫瘍抗原は、当技術分野において周知であり、例えば、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲＨＥＲ－２、ＨＥＲ－３、ｃ－Ｍｅｔ、ＦｏＩＲ、ＰＳＭＡ、ＣＤ３８、ＢＣＭＡ、およびＣＥＡ．５Ｔ４、ＡＦＰ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＨ－６、ＣＡＩＸ、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ３、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＧＰＣ３、ｇｐＡ３３、ＦＬＴ－３、ｇｐＮＭＢ、ＨＰＶ－１６　Ｅ６、ＨＰＶ－１６　Ｅ７、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＳＬＣ３９Ａ６、ＭＡＧＥ、メソテリン、Ｍｕｃ１、Ｍｕｃ１６、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＣＤＨ－３、ＣＤＨ－１７、ＥＰＨＢ２、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ６、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＲＬＲ、ＰＳＣＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、ＳＬＣ４４Ａ４、ＳＬＩＴＲＫ５、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＥＡＰ１、ＴＩＭ１、Ｔｒｏｐ２、またはＷＴ１を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、標的抗原は、免疫チェックポイントタンパク質である。免疫チェックポイントタンパク質の例としては、限定されないが、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、２Ｂ４、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１５５、ＩＣＯＳ、ＨＶＥＭ、ＣＤ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＯＸ４０、ＤＮＡＭ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８、ＣＤ４０、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ４８、ＣＤ７０、Ａ２ＡＲ、ＣＤ３９、ＣＤ７３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＫＩＲ、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、またはＶＩＳＴＡが挙げられる。

【００６６】

いくつかの実施形態において、標的抗原は、タンパク質、脂質、または多糖類などの細胞表面分子である。いくつかの実施形態において、標的抗原は、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、細菌感染細胞、損傷を受けた赤血球、動脈プラーク細胞、炎症性組織細胞または線維症組織細胞である。いくつかの実施形態では、標的抗原は、サイトカインではない免疫応答モジュレーターを含む。免疫応答モジュレーターの例としては、限定されないが、Ｂ７－１（ＣＤ８０）、Ｂ７－２（ＣＤ８６）、ＣＤ３、またはＧＩＴＲが挙げられる。

【００６７】

いくつかの実施形態では、第１の標的抗原結合ドメインあるいは第２の標的抗原結合ドメインは、抗ＥＧＦＲドメイン、抗ＥｐＣＡＭドメイン、抗ＤＬＬ３ドメイン、抗ＭＳＬＮドメイン、抗ＰＳＭＡドメイン、抗ＢＤＭＡドメイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、第１の標的抗原結合ドメインあるいは第２の標的抗原結合ドメインは、抗ＥＧＦＲのｓｄＡｂ、抗ＥｐＣＡＭのｓｄＡｂ、抗ＤＬＬ３のｓｄＡｂ、抗ＭＳＬＮのｓｄＡｂ、抗ＰＳＭＡのｓｄＡｂ、抗ＢＤＭＡのｓｄＡｂ、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＥＧＦＲドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．５５、および７３７－７８５からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＰＳＭＡドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．５７－７３からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＢＣＭＡドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．９１－２１４からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＭＳＬＮドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．２１５－２５８からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＤＬＬ３ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．３０６－７３６からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＥｐＣＡＭドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８０４－８４１からなる群から選択されるアミノ酸を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、第１の標的抗原結合ドメインまたは第２の標的抗原結合ドメインは、抗ＣＤ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ３ドメインは抗ＣＤ

３のｓｃＦＶを含む。いつくかの実施形態では、抗ＣＤ３のｓｃＦＶは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７４－９０、および７９４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００７０】

結合タンパク質変異体

本明細書で使用されるように、用語「結合タンパク質変異体」は、本明細書に記載される条件的に活性な標的結合タンパク質の変異体および誘導体を指し、それは、第１あるいは第２の標的抗原結合ドメインなどの免疫グロブリン結合分子、非免疫グロブリン結合分子に結合する非ＣＤＲループを含む、上述される結合部分を含有する。ある実施形態では、本明細書に記載される条件的に活性な標的結合タンパク質のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、ある実施形態では、本明細書に記載される条件的に活性な標的結合タンパク質のアミノ酸配列変異体は、結合タンパク質の結合親和性および／または他の生体特性を改善することが企図される。アミノ酸変異体を調製するための例示的な方法としては、限定されないが、抗体をコードするヌクレオチド配列へ適切な修飾を導入すること、あるいはペプチド合成が挙げられる。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／またはその残基への挿入、および／またはその残基の置換を含む。

【００７１】

最終構築物に到達するために、欠失、挿入、および置換のあらゆる組み合わせを様々なドメインに対して行うことができるが、ただし、最終構築物は所望の特徴（例えば、抗原－結合）を有することを条件とする。ある実施形態では、１つ以上のアミノ酸置換を有する結合タンパク質変異体が提供される。置換突然変異誘発の対象部位はＣＤＲおよびフレームワーク領域を含む。アミノ酸置換は、対象の条件的に活性なタンパク質の可変ドメインに導入されてもよく、その生成物は、所望の活性、例えば、保持された／改善された抗原結合、減少した免疫原性、あるいは改善された抗体依存性細胞性細胞毒性（ＡＤＣＣ）または補体依存細胞毒性（ＣＤＣ）についてスクリーニングされる。保守的および非保存的なアミノ酸置換が、抗体変異体の調製のために企図される。

【００７２】

変異体の条件的に活性な抗体を作る置換の別の例では、親抗体の１つ以上の超可変領域残基が置換される。概して、変異体は、親抗体と比較した所望の特性の改善、例えば、親和性の増加、親和性の減少、免疫原性の減少、結合のｐＨ依存性の増加に基づいて、選択される。例えば、親和性成熟変異体抗体は、例えば、本明細書に記載され、かつ当該技術分野で既知の技術などの、ファージディスプレーベースの親和性成熟技術を用いて生成可能である。

【００７３】

別の実施例では、置換は、変異体を生成するために親条件的に活性な抗体の超可変領域（ＨＶＲ）で行うことができ、変異体は結合親和性に基づき、つまり、親和性成熟によって選択される。親和性成熟のいくつかの実施形態において、多様性は、様々な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、チェーンシャッフリング（ｃｈａｉｎ　ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ）、あるいはオリゴヌクレオチド指定突然変異誘発）のいずれかによって成熟のために選択されたバリアブル遺伝子へ導入される。その後、第２のライブラリが作成される。その後、ライブラリは所望の親和性を有する任意の抗体変異体を同定するためにスクリーニングされる。多様性を導入する別の方法はＨＶＲ指向性アプローチを含み、そのアプローチでは、いくつかのＨＶＲ残基（例えば、一度に４－６の残基）がランダム化される。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニン走査突然変異誘発またはモデリングを用いて、特異的に同定されてもよい。置換は、親抗体配列内の１、２、３またはそれ以上の部位にあり得る。

【００７４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、ＶＬドメインあるいはＶＨドメイン、またはその両方を含み、アミノ酸配列は、自然発生のＶＬドメインあるいはＶＨドメインのアミノ酸配列にそれぞれ対応するが、上記条件

的に活性な結合タンパク質は「ヒト化」されており、つまり、上記自然発生のＶＬドメインあるいはＶＨドメインのアミノ酸配列中（および、とりわけ、フレームワーク配列内）の１つ以上のアミノ酸を、（例えば、上に示すような）ヒト由来の従来の４－鎖抗体のＶＬドメインあるいはＶＨドメイン中の対応する位置に生じるアミノ酸残基の１つ以上によって置き換えることによって、「ヒト化」される。これは、例えば、さらなる本明細書の記載に基づいて、当業者に明らかな当該技術分野で既知の様式で実施可能である。さらに、本開示のそのようなヒト化された条件的な活性な標的結合抗体は、それ自体で既知の任意の適切な様式で得られ、したがって、出発物質として自然発生のＶＬドメインおよび／またはＶＨドメインを含むポリペプチドを使用して得られたポリペプチドに厳密に限定されないことに留意されたい。いくつかのさらなる実施形態では、本明細書に記載される条件的に活性な標的結合抗体は、ＶＬドメインおよびＶＨドメインを含み、アミノ酸配列は、自然発生ＶＬドメインあるいはＶＨドメインのアミノ酸配列に対応するが、上記条件的に活性な標的結合抗体は「ラクダ化」されており、つまり、従来の４－鎖抗体の自然発生のＶＬドメインあるいはＶＨドメインのアミノ酸配列中の１つ以上のアミノ酸残基を、重鎖抗体のＶＬドメインあるいはＶＨドメイン中の対応する位置に生じるアミノ酸残基の１つ以上によって置き換えることによって、「ラクダ化」される。そのような「ラクダ化」置換は、好ましくは、ＶＨ－ＶＬ界面および／またはいわゆるラクダ科に顕著な残基を形成し、ならびに／あるいは、そこに存在する、アミノ酸位置に挿入される（例えば、ＷＯ９４／０４６７８ならびにＤａｖｉｅｓ ａｎｄ Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ（１９９４と１９９６）を参照）。好ましくは、ラクダ化単一ドメインを生成または設計するための出発物質または出発点として使用されるＶＨ配列は、好ましくは、哺乳動物からのＶＨ配列、より好ましくは、ＶＨ３配列などのヒトのＶＨ配列である。しかし、本開示のそのようなラクダ化された条件的に活性な抗体は、ある実施形態では、当該分野で既知の任意の適切な様式で得られ、したがって、出発物質として自然発生のＶＬドメインおよび／またはＶＨドメインを含むポリペプチドを使用して得られたポリペプチドに厳密に限定されないことに留意されたい。例えば、「ヒト化」および「ラクダ化」の両方は、自然発生のＶＬドメインおよび／またはＶＨドメインをそれぞれコードするヌクレオチド配列を提供し、その後、新しいヌクレオチド配列が「ヒト化された」あるいは「ラクダ化された」条件的に活性な抗体をそれぞれコードするようなやり方で前記ヌクレオチド配列中の１つ以上のコドンを変えることによって、実行される。その後、この核酸は、所望の標的抗原結合能をもたらすように発現することができる。あるいは、他の実施形態では、「ヒト化された」あるいは「ラクダ化された」条件的に活性な抗体は、ＶＬドメインおよび／またはＶＨドメインを含む自然発生の抗体のアミノ酸配列から、既知のペプチド合成技術を使用して新規に合成される。いくつかの実施形態では、「ヒト化された」あるいは「ラクダ化された」条件的に活性な抗体は、ＶＬドメインおよび／またはＶＨドメインをそれぞれ含む自然発生の抗体のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列から、既知のペプチド合成技術を使用して新規に合成され、本開示の所望のヒト化あるいはラクダ化された条件的に活性なドメイン抗体をそれぞれコードするヌクレオチド配列が設計され、その後、核酸合成のための既知の技術を使用して新規に合成され、その後、このように得られた核酸は、本開示の所望の条件的に活性な抗体をもたらすように、既知の発現技術を使用して発現される。

【００７５】

例えば、ＶＬドメインあるいはＶＨドメインのための自然発生の配列から開始する、本開示の条件的に活性な結合タンパク質および／またはそれをコードする核酸を得るための他の適切な方法および技術は、適切な様式で、本開示の条件的に活性な結合タンパク質あるいはヌクレオチド配列もしくはそれをコードする核酸をもたらすように、１つ以上の自然発生のＶＬ配列またはＶＨ配列（１つ以上のフレームワーク（ＦＲ）配列および／または相補性決定領域（ＣＤＲ）配列）の１つ以上の部分、および／または１つ以上の合成もしくは半合成の配列、および／または、ＣＨ２ドメインのための自然発生の配列、ならびにホモ二量体に対してヘテロ二量体の形成を支持するアミノ酸置換を含むＣＨ３ドメインのための自然発生の配列を組み合わせることを含む。

【００７６】
親和性成熟
治療適用のための条件的に活性な結合タンパク質を設計する際に、例えば、標的の機能活性を調節するタンパク質、および／または改善された結合タンパク質、例えば、より高い特異性および／または親和性を有する結合タンパク質、および／または特定の細胞あるいは組織環境においてより生体利用可能であるか、もしくは安定しているか、あるいは可溶性である結合タンパク質を作ることが望ましい。
【００７７】
本開示で記載される条件的に活性な結合タンパク質は、標的、例えば、細胞表面上で発現された腫瘍抗原に対する結合親和性の改善を示す。いくつかの実施形態では、本開示の条件的に活性な結合タンパク質は、親和性成熟のための任意の既知の技術（例えば、突然変異誘発、チェーンシャッフリング、ＣＤＲアミノ酸置換）を使用して、標的に対するその結合親和性を増加させるために親和性成熟される。アミノ酸置換は保守的であってもよいし、半保守的であってもよい。例えば、アミノ酸グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンはしばしば、互いに置換され得る（脂肪族側鎖を有するアミノ酸）。これらの可能性のある置換のうち、典型的に、グリシンおよびアラニンは、比較的短い側鎖を有するので、互いの置換のために使用され、および、バリン、ロイシン、ならびにイソロイシンは、疎水性であるより大きな脂肪族側鎖を有するので、互いの置換のために使用される。しばしば互いに置換され得る他のアミノ酸としては、限定されないが：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン（芳香族側鎖を有するアミノ酸）；リジン、アルギニン、およびヒスチジン（塩基性側鎖を有するアミノ酸）；アスパラギン酸およびグルタミン酸（酸性側鎖を有するアミノ酸）；アスパラギンおよびグルタミン（アミド側鎖を有するアミノ酸）；ならびに、システインおよびメチオニン（硫黄含有側鎖を有するアミノ酸）が挙げられる。いくつかの実施形態では、条件的に活性な標的結合タンパク質は、コンビナトリアルライブラリーのスクリーニングによって、例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、細胞表面上で発現された腫瘍抗原などの標的抗原に対する所望の結合特性を保有する抗体のためのそのようなライブラリをスクリーニングすることによって、単離される。
【００７８】
条件的に活性な結合タンパク質修飾
本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、（ｉ）アミノ酸が遺伝子コードによってコードされるものではないアミノ酸残基で置換されるか、（ｉｉ）成熟ポリペプチドがポリエチレングリコールなどの別の化合物と融合されるか、または、（ｉｉｉ）追加のアミノ酸がタンパク質に融合される、リーダー配列または分泌配列、あるいは、免疫原ドメインを遮断するための、および／またはタンパク質を精製するための配列などの、誘導体またはアナログを包含する。
【００７９】
典型的な修飾としては、限定されないが、アセチル化、アシル化、ＡＤＰ－リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋結合、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合型架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、ガンマカルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリスチル化、酸化、タンパク質プロセシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化（ｓｅｌｅｎｏｙｌａｔｉｏｎ）、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移ＲＮＡ媒介性の添加、例えば、アルギニル化（ａｒｇｉｎｙｌａｔｉｏｎ）、およびユビキチン化が挙げられる。
【００８０】
修飾は、ペプチド骨格、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシル末端を含む、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質のいかなる場所でも行われる。

条件的に活性な結合タンパク質の修飾に有用な特定の一般的なペプチド修飾は、グリコシル化、脂質結合、硫酸化、グルタミン酸残基のガンマ－カルボキシル化、ヒドロキシル化、共有結合性修飾によるポリペプチド中のアミノ基またはカルボキシル基、あるいはその両方の遮断、およびＡＤＰ－リボシル化を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、本開示の条件的に活性な結合タンパク質は、薬物と結合されて抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を形成する。一般的に、ＡＤＣは腫瘍学用途で使用され、細胞毒または細胞分裂阻害剤の局所送達のための抗体薬物複合体を使用することにより、腫瘍への薬物部分の標的化された送達を可能にし、これにより、より高い有効性、より低い毒性などを可能にする。

【００８２】

結合部分あるいは条件的に活性な結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される結合部分をコードするポリヌクレオチド分子も提供される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、ＤＮＡ構築物として提供される。他の実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、メッセンジャーＲＮＡ転写物として提供される。

【００８３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド分子も提供される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、ＤＮＡ構築物として提供される。他の実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、メッセンジャーＲＮＡ転写物として提供される。

【００８４】

ポリヌクレオチド分子は、ペプチドリンカーによって分離されるか、または、他の実施形態ではペプチド結合によって直接結合される様々なドメイン（例えば、結合部分、標的抗原結合ドメインなど）をコードする遺伝子を組み合わせて、適切なプロモーター、および随意に適切な転写ターミネーターに動作可能に連結された単一の遺伝子構築物にし、および、細菌、または例えば、ＣＨＯ細胞などの他の適切な発現系でそれを発現させるなどの既知の方法によって構築される。利用されるベクター系および宿主に応じて、構成的および条件的に活性なプロモーターを含む、任意数の適切な転写ならびに翻訳要素が使用されてもよい。プロモーターは、それぞれの宿主細胞においてポリヌクレオチドの発現を促進するように選択される。

【００８５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるポリヌクレオチドは、発現ベクターなどのベクターに挿入され、これはさらなる実施形態を表す。この組換えベクターは、既知の方法に従って構築され得る。とりわけ対象のベクターは、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、ｖｉｒｉｉ（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルスなど）、およびコスミドを含む。

【００８６】

様々な発現ベクター／宿主系が利用されて、記載される条件的に活性な結合タンパク質のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、発現させることができる。大腸菌での発現のための発現ベクターの例は、ｐＳＫＫ（Ｌｅ Ｇａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．（２００４） ２８５（１）：１１１－２７）または哺乳動物細胞での発現のためのｐｃＤＮＡ５（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）である。

【００８７】

したがって、結合部分あるいは本明細書に記載される結合部分を含む条件的に活性な結合タンパク質は、いくつかの実施形態では、結合部分あるいは上述される結合タンパク質をコードするベクターを宿主細胞に導入し、条件下で前記宿主細胞を培養することによって産生され、それによって、結合部分あるいは結合タンパク質、またはそのドメインが発現される。

【００８８】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、治療上有効な量の本開示の条件的に活性な結合タンパク質と、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物がさらに提供される。用語「薬学的に許容可能な担体」は、限定されないが、成分の生物活性の有効性に干渉せず、および投与される患者に対して毒性ではない担体を含む。適切な薬学的担体の例は当該技術分野で周知であり、リン酸緩衝食塩水、水、油／水エマルジョンなどのエマルジョン、様々なタイプの湿潤剤、無菌液などを含む。そのような担体は、従来の方法によって製剤することができ、適切な用量で被験体に投与することができる。好ましくは、組成物は滅菌される。これらの組成物はまた、防腐剤、乳化剤、および分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の予防は、いくつかの例では、様々な抗菌剤および抗真菌剤を含めることによって確かなものとなり得る。

【００８９】

本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、薬剤として使用されることが企図される。投与は、異なる方法、例えば、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、または皮内の投与により達成される。いくつかの実施形態において、投与経路は、治療の種類、および医薬組成物に含まれる化合物の種類に依存する。投与レジメンは、主治医および他の臨床学的因子により決定される。任意の１人の患者のための投与量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、性別、投与される特定の化合物、投与の時間と経路、治療の種類、健康状態、および同時に投与される他の薬物を含む、多くの要因に依存する。「有効な量」は、疾患の経過と重症度に影響を及ぼし、そのような病状の減少または寛解をもたらすのに十分な量の活性成分を指し、および、既知の方法を用いて決定され得る。

【００９０】

処置方法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質の投与を含む、個体の免疫系を刺激するための方法および使用が、本明細書でさらに提供される。いくつかの例では、投与は、標的抗原を発現する細胞に対する細胞毒性を誘導および／または保持する。いくつかの例において、標的抗原を発現する細胞は、癌細胞あるいは腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、細菌感染細胞、自己反応性のＴ細胞あるいはＢ細胞、損傷を受けた赤血球細胞、動脈プラーク、または線維症組織である。いくつかの実施形態では、標的抗原は、免疫チェックポイントタンパク質である。

【００９１】

さらに、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質を個体に投与する工程を含む、標的抗原に関連する疾患、障害、または状態を処置するための方法および使用も本明細書で提供される。標的抗原に関連する疾患、障害、または状態としては、限定されないが、ウイルス感染、細菌感染、自己免疫疾患、移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、あるいは線維症を含む。他の実施形態において、標的抗原に関連する疾患、障害、または状態は、増殖性疾患、腫瘍性疾患、炎症性疾患、免疫障害、自己免疫疾患、感染症、ウイルス性疾患、アレルギー反応、寄生性反応、移植片対宿主疾患、あるいは宿主対移植片疾患が挙げられる。一実施形態において、標的抗原に関連する疾患、障害、または状態は、癌である。一例では、癌は血液癌である。他の例では、癌は黒色腫である。さらなる例では、癌は非小細胞肺癌である。さらなる例では、癌は乳癌である。

【００９２】

本明細書で使用されるように、いくつかの実施形態では、「処置」あるいは「処置すること」あるいは「処置された」とは、望ましくない生理的な疾病、障害、または疾患を遅らせる（和らげる）こと、あるいは、有益なまたは望ましい臨床結果を得ることを目的とする治療的処置を指す。本明細書に記載される目的のために、有益な、または望ましい臨床結果としては、限定されないが、症状の緩和；疾病、障害、あるいは疾患の程度の減少；疾病、障害、あるいは疾患の状態の安定化（つまり、悪化しないこと）；疾病、障害、あるいは疾患の発症を遅らせること、または進行を遅らせること；疾病、障害、あるいは疾患の状態の改善；および、疾病、障害、あるいは疾患の緩解（部分的か全体かにかかわ

らず）（検出可能であるか検出不可能であるかにかかわらず）、または向上あるいは改善が挙げられる。処置は、過剰なレベルの副作用のない臨床的に有意な反応を誘発することを含む。処置はさらに、処置を受けていない場合に予想される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことを含む。他の実施形態では、「処置」あるいは「処置すること」あるいは「処置された」とは、予防的な処置を指し、その目的は、例えば、疾患の素因のある人（例えば、乳癌などの疾患の遺伝子マーカーを保有する個体）など、望ましくない生理的な疾病、障害、あるいは疾患の発症を遅らせるか、あるいはその重症度を低下させることである。

【００９３】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、特定の疾患、障害、または疾病の処置のための薬剤と組み合わせて投与される。薬剤としては、限定されないが、抗体を含む治療薬、小分子（例えば、化学療法剤）、ホルモン（ステロイド、ペプチドなど）、放射線治療薬（γ線、Ｘ線、および／または、放射性同位体、マイクロ波、ＵＶ放射などの指向性送達）、遺伝子治療薬（例えば、アンチセンス、レトロウイルスの治療など）、および他の免疫療法薬が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、下痢止め、抗催吐薬、鎮痛薬、オピオイド、および／または非ステロイド性抗炎症剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される条件的に活性な結合タンパク質は、手術前、手術中、または手術後に投与される。

【実施例】

【００９４】

以下の実施例は、本開示の範囲を制限することなく、記載された実施形態をさらに例証するものである。

【００９５】

実施例１：アルブミンに結合する例示的な結合部分、およびその標的がＥＧＦＲである標的抗原結合ドメインの構築

アルブミンを結合することができるＣＤＲループと非ＣＤＲループとを含む改変タンパク質足場の配列が得られる。オーバーラッピングＰＣＲ（ｏｖｅｒｌａｐｐｉｎｇ　ＰＣＲ）を使用して、非ＣＤＲループ領域にランダムな突然変異を導入し、それによって、ライブラリを生成する。結果として生じる配列をファージディスプレイベクターへとクローン化し、それにより、ファージディスプレイライブラリを生成する。大腸菌細胞をライブラリで形質転換し、ファージディスプレイライブラリを構築するために使用する。ＥＧＦＲに対して特異性を有する固定化された標的抗原結合ドメインを使用して、ＥＬＩＳＡを実施する。ＥＧＦＲに対して高い特異性を有するクローンを選択する。非ＣＤＲループ領域で残基を以前のように再ランダム化することによって、親和性成熟を実施する。

【００９６】

結果として生じたタンパク質の非ＣＤＲループ領域の配列アラインメントを実施して、ＥＧＦＲ結合標的抗原結合ドメインに対して高い親和性を有するタンパク質間の配列保存を決定する。配列保存のこれらの領域内の１つ以上のアミノ酸の部位特異的変異導入を実施して、さらなるタンパク質を生成する。その標的がＥＧＦＲである、固定化された標的抗原結合ドメインへの結果として生じたタンパク質の結合を、ＥＬＩＳＡによって測定する。標的抗原結合ドメインに対して最も高い親和性を有するタンパク質を選択する。

【００９７】

この結合部分の配列を、切断可能なリンカーのための配列と、第２の標的抗原（例えば、ＣＤ３）に結合する第２の標的抗原結合ドメインのための配列とを含むベクターへとクローン化する。切断可能なリンカー、ならびに標的がＥＧＦＲである標的抗原結合ドメインに特異的な結合部位を提供する非ＣＤＲループ、およびアルブミンに特異的なＣＤＲループを含む結合部分を含む、条件的に活性な標的結合タンパク質を得るために、結果として生じたベクターを異種発現系において発現させる。

【００９８】

実施例２：アルブミンに結合する例示的な結合部分、および標的がＣＤ３である標的抗原結合ドメインの構築

アルブミンを結合することができるＣＤＲループと非ＣＤＲループとを含む改変タンパク質足場の配列が得られる。オーバーラッピングＰＣＲを使用して、非ＣＤＲループ領域にランダムな突然変異を導入し、それによって、ライブラリを生成する。結果として生じた配列を、ファージディスプレイベクターへとクローン化し、それにより、ファージディスプレイライブラリを生成する。大腸菌細胞をライブラリで形質転換し、ファージディスプレイライブラリを構築するために使用する。ＣＤ３に対する特異性を有する固定化された標的抗原結合ドメインを使用して、ＥＬＩＳＡを実施する。ＣＤ３に対して高い特異性を有するクローンを選択する。非ＣＤＲループ領域で残基を以前のように再ランダム化することによって、親和性成熟を実施する。

【００９９】

結果として生じたタンパク質の非ＣＤＲループ領域の配列アラインメントを実施して、ＥＧＦＲ結合標的抗原結合ドメインに対して高い親和性を有するタンパク質間の配列保存を決定する。配列保存のこれらの領域内の１つ以上のアミノ酸の部位特異的変異導入を実施して、さらなるタンパク質を生成する。標的がＣＤ３である固定化された標的抗原結合ドメインへの結果として生じたタンパク質の結合を、ＥＬＩＳＡによって測定する。標的抗原結合ドメインに対して最も高い親和性を有するタンパク質を選択する。

【０１００】

この結合部分の配列を、切断可能なリンカーのための配列と、第２の標的抗原（例えば、ＥＧＦＲ）に結合する第２の標的抗原結合ドメインのための配列とを含むベクターへとクローン化する。切断可能なリンカー、ならびに標的がＣＤ３である標的抗原結合ドメインに特異的な結合部位を提供する非ＣＤＲループ、およびアルブミンに特異的なＣＤＲループを含む結合部分を含む、条件的に活性な標的結合タンパク質を得るために、結果として生じたベクターを異種発現系において発現させる。

【０１０１】

実施例３：本開示の条件的に活性な結合タンパク質は、ＥＧＦＲを過剰発現するがプロテアーゼが欠損している細胞株に対して減少した特異性を示す。

ＥＧＦＲを過剰表現し、マトリックスメタロプロテアーゼの低発現を示す細胞を、本開示の典型的な条件的に活性な結合タンパク質および非条的に活性なコントロール結合タンパク質で別々にインキュベートする。正常なレベルのＥＧＦＲおよびプロテアーゼを発現する細胞をさらに、本開示の条件的に活性な結合タンパク質および非条件的に活性な対照結合タンパク質でインキュベートする。両方のタンパク質は、ＰＳＭＡに対して特異性を有する標的抗原結合ドメインを含む。

【０１０２】

結果は、プロテアーゼ分泌がない状態で、本開示の条件的に活性な結合タンパク質は、プロテアーゼ発現細胞と相互作用するが、プロテアーゼ欠損細胞の表面上で発現されたＥＧＦＲとは相互作用しないことを示す。これに対して、非条的に活性な対照結合タンパク質は、プロテアーゼ欠損細胞に対して、プロテアーゼ発現細胞を選択的に結合する能力を欠いている。したがって、本開示の例示的な条件的に活性な結合タンパク質受容体は、例えば、オフ腫瘍毒性（ｏｆｆ－ｔｕｍｏｒ　ｔｏｘｉｃｉｔｙ）を減少させるという点において有利である。

【０１０３】

実施例４：本開示の例示的な条件的に活性な結合タンパク質による処置は、インビボでの腫瘍成長を阻害する

マウス腫瘍株ＣＴ２６をＢａｌｂ／ｃマウスの皮下に移植し、移植後７日目に腫瘍の平均サイズを測定する。試験マウスを、ＣＴＬＡ４に特異的な標的抗原結合ドメインとＣＤ３に特異的な別の標的抗原結合ドメインとを有する例示的な条件的に活性な結合タンパク質で処置し、ここで、ＣＴＬＡ４特異的ドメインまたはＣＤ３特異的ドメインのいずれかは、その非ＣＤＲループを介して結合部分に結合され、上記結合部分は切断可能なリンカ

ーを含み、かつアルブミンに結合される。対照マウスを、ＣＤ３／ＣＴＬＡ４特異的ドメインを含有するが、結合部分または切断可能なリンカーを含有せず、かつ条件的に活性ではない結合タンパク質で処置する。結果は、本開示の例示的な条件的に活性な結合タンパク質による処置が、非ＣＤＲループを有する部分を含有しない対照薬結合タンパク質よりも、効率的に腫瘍を阻害することを示す。

【０１０４】

実施例５：例示的な条件的に活性な結合タンパク質は、抗原を過剰発現するがプロテアーゼが欠損している細胞株に対して減少した特異性を示す

ＴＬＡ－４を過剰表現し、かつマトリックスメタロプロテアーゼの低発現を示す細胞を、非ＣＤＲループを介してＣＴＬＡ４結合ドメインに結合し、かつＣＤＲを介してアルブミンに結合する結合部分を含有する、本開示の典型的なＣＴＬＡ４特異的な条件的に活発な結合タンパク質で、または、非ＣＤＲループを介してＣＴＬＡ４結合ドメインに結合し、かつＣＤＲを介してアルブミンに結合する結合部分を含有していない対照ＣＴＬＡ－４結合抗体で、別々にインキュベートする。正常なレベルの抗原およびプロテアーゼを発現する細胞も、例示的なＣＴＬＡ４に特異的な条件的に活性な結合タンパク質、または対照ＣＴＬＡ４結合抗体でインキュベートする。

【０１０５】

結果は、プロテアーゼ分泌がない状態で、本開示の条件的に活性な結合タンパク質はプロテアーゼ発現細胞に結合するが、細胞を発現するプロテアーゼ欠損抗原発現細胞には結合しないことを示す。これに対して、対照抗体は、プロテアーゼ欠損細胞よりも、プロテアーゼ発現細胞を選択的に結合する能力を欠いている。したがって、本開示の例示的な条件的に活性な結合タンパク質は、例えば、オフ腫瘍毒性を減少させるという点において、有利である。

【０１０６】

実施例６：例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の精製、薬物動態分析、および効力検定

Ａ）例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の発現、精製、および安定性

【０１０７】

タンパク質産生

【０１０８】

例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｐｒｏ－三重特異性とも呼ばれる）分子の配列を、リーダー配列が先行し、６ｘヒスチジンタグが後続する哺乳動物発現ベクターｐｃＤＮＡ　３．４（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）へとクローン化した。Ｅｘｐｉ２９３Ｆ細胞（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ａ１４５２７）を、Ｅｘｐｉ　２９３培地中の０．２～８ｘ１ｅ６細胞／ｍＬ間でＯｐｔｉｍｕｍ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆｌａｓｋｓ（Ｔｈｏｍｓｏｎ）の懸濁液中で維持した。精製されたプラスミドＤＮＡを、Ｅｘｐｉ２９３　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｋｉｔ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ａ１４６３５）プロトコルに従って、Ｅｘｐｉ２９３細胞へとトランスフェクトし、トランスフェクション後４－６日間維持した。あるいは、三重特異性分子の配列を、ＣＨＯ－ＤＧ４４　ｄｈｆｒ－細胞、生成された安定したプールへとトランスフェクトされた哺乳動物発現ベクターｐＤＥＦ３８（ＣＭＣ　ＩＣＯＳ）へとクローン化し、精製前の最大１２日間産生培地において培養した。条件培地中の例示的な三重特異性タンパク質の量を、検量線のための対照三重特異性タンパク質を使用したＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ　ｔｉｐｓ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ／Ｐａｌｌ）を備えたＯｃｔｅｔ　ＲＥＤ　９６機器を用いて定量化した。いずれかの宿主細胞からの条件培地を濾過し、親和性と脱塩クロマトグラフィーによって部分的に精製した。その後、三重特異性タンパク質を、イオン交換によって洗練し（ｐｏｌｉｓｈｅｄ）、および、画分プール時に、賦形剤を含有する中性緩衝液において製剤化した。最終純度を、１２９０ＬＣシステムで、中性のｐＨの賦形剤を有する水性／有機的な移動相において分離されたＡｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　ＳＥＣ　２００　１．７ｕの４．６×１５０ｍｍカラム　（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用した、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよび分析的なＳＥＣによって評価し、ピークをＣｈｅｍｓｔａｔｉｏｎ　ＣＤＳソフト

ウェア（Ａｇｉｌｅｎｔ）で評価した。図５に示されるように、ＣＨＯ宿主細胞から精製された三重特異性タンパク質を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを実行することにより分析した。

【０１０９】

安定性評価

【０１１０】

２つの製剤中の精製されたＰｒｏ三重特異性タンパク質を、無菌の管にサブアリコートし、５回の凍結融解サイクル（それぞれが－８０°Ｃおよび室温で１時間より長くからなる）によって、または３７°Ｃで１週間のインキュベーションによって、ストレスを与えた。ストレスを受けたサンプルを、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ Ｍ２とＳｏｆｔＭａｘＰｒｏソフトウェア（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ならびに分析的なＳＥＣを伴うＵＶの透明な９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ ３６３５）を使用して、ＵＶ分光測定によって濃度と混濁度について評価し、対照のストレスを受けていないサンプルの同じ分析と比較した。２９３宿主細胞から精製された単一の例示的な三重特異性ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子について、対照およびストレスを受けたサンプルの分析的なＳＥＣからのクロマトグラムのオーバーレイ（ｏｖｅｒｌａｙ）が、図６に示される。

【０１１１】

Ｂ）ＰｒｏＴｒｉＴＡＣは、げっ歯類腫瘍異種移植モデルにおいて、強力なプロテアーゼ依存性の抗腫瘍活性を示す。

【０１１２】

標的結合ドメインとしてのＥＧＦＲ結合ドメイン、ＣＤ３結合ドメイン、およびマスキング部分（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０）および切断可能なリンカー（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５３）を含むアルブミン結合ドメインを含有する例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４６）を、免疫無防備状態のＮＣＧマウスで増殖したヒトＴ細胞と混合されたＨＣＴ１１６皮下異種移植腫瘍におけるインビボでの抗腫瘍活性について評価した。切断不可能なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４７）およびＧＦＰ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９）も、試験で使用した。特に、５ｘ１０^{6}ＨＣＴ１１６細胞を、０日目に１匹のマウス当たり２．５ｘ１０^{6}の増殖したＴ細胞と混合した。試験分子（ＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ、切断不可能なＥＧＦＲ標的化Ｐｒｏ－ＴｒｉＴＡＣ、およびＧＦＰ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ）の投与を、０．０３ｍｇ／ｋｇの用量で、腹腔内注射によって１日１回ｘ１０（１０日間の単一の毎日投与量）スケジュールで、翌日から実施した。腫瘍体積をキャリパー測定（ｃａｌｉｐｅｒ ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔｓ）を使用して決定し、示された時間に、式Ｖ＝（長さｘ幅ｘ幅）／２を使用して計算した。図７に示される結果は、試験分子の最終投与後１０日目に、腫瘍成長が、活性化可能なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を投与されたマウスにおいて抑止されたことを示す。しかし、ＧＦＰ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の投与は腫瘍成長の阻害に効果的ではなく、およびＥＧＦＲ標的化切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の投与は、腫瘍成長の抑止において、活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣほど強力ではなかった。

【０１１３】

Ｃ）３週間のカニクイザル薬物動態研究における機能的マスキングの実証およびインビボのＰｒｏＴｒｉＴＡＣの安定性

【０１１４】

標的結合ドメインとしてのＰＳＭＡ結合ドメイン、ＣＤ３結合ドメイン、およびマスキング部分（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０）と切断可能なリンカー（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５３）を含むアルブミン結合ドメイン（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０）を含む、ＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４３）、切断不可能なＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４４）、マスクされていない／切断不可能なＴｒｉＴＡＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５２）、ならびにプロテアーゼ活性化ＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４５）を模倣する活性薬物を、静脈内注射によって０．１ｍｇ／ｋｇでカニクイザルに投与した。血漿サンプルを、図９に示された時点

で採取した。上述の試験分子の設計が図８に示される。上述されるように、ビオチン化された組み換えヒトＰＳＭＡ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）を有するリガンド結合アッセイを使用して、およびＭＳＤアッセイ（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ，　ＬＬＣ）においてスルホで標識化された抗ＣＤ３イディオタイプ抗体クローン化１１Ｄ３を使用して、様々な試験分子の濃度を決定した。薬物動態パラメータを、投与の急速静脈内投与経路と一致する非コンパートメントアプローチを用いた、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ薬物動態ソフトウェアを使用して評価した。

【０１１５】

評価された試験分子（つまり、ＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ、切断不可能なＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ、マスクされていない／切断不可能なＰＳＭＡ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣの変換）のインビボでの変換の速度を計算するために、循環中での活性薬物の濃度を微分方程式の以下の系を解くことによって推定し、ここで、Ｐがプロドラッグの濃度であり、Ａは活性薬物の濃度であり、およびk_aは循環中のプロドラッグ活性化の速度であり、$k_{c,P}$はプロドラッグのクリアランス率であり、および$k_{c,A}$は活性薬物のクリアランス速度である。

【０１１６】

【数１】

$$\frac{dP}{dt} = -k_{c,P}P$$

$$\frac{dA}{dt} = k_aP - k_{c,A}A$$

【０１１７】

プロドラッグ、活性薬物、マスクされていない切断不可能なプロドラッグ対照、および切断不可能なプロドラッグ対照（$k_{c,NCLV}$）のクリアランス速度は、カニクイザルにおいて経験的に決定された。循環中のプロドラッグ活性化の速度を推定するために、切断可能なプロドラッグのクリアランス速度と切断不可能なプロドラッグとの間の差はもっぱら循環中の非特異的活性化から生じたと仮定した。したがって、循環中の活性薬物へのプロドラッグ変換の速度を、切断不可能なプロドラッグから切断可能なプロドラッグのクリアランス速度を引くことにより評価した。

【０１１８】

【数２】

$$k_a = k_{c,NCLV} - k_{c,P}$$

【０１１９】

循環中のプロドラッグの初期濃度を経験的に決定し、活性薬物の初期濃度は０であると仮定した。さらなる計算は、プロテアーゼ切断可能なリンカーを含むＰｒｏＴｒｉＴＡＣが、循環中に十分に安定していて、１９４時間毎に５０％の非腫瘍媒介性変換があり、分子の$t_{1/2}$が約２１１時間であると経験的に決定されたことを示した。このことは、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子が十分に安定しており、オフ腫瘍影響（ｏｆｆ－ｔｕｍｏｒ　ｅｆｆｅｃｔｓ）から保護されていることを示した。これに対して、活性化されたＰｒｏＴＲＩＴＡＣ分子を模倣する活性薬物断片の$t_{1/2}$は、０．９７時間であると経験的に決定された。したがって、活性薬物は循環から迅速に排除された。その結果を図１０に示す。

【０１２０】

図１１は、活性化されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する活性薬物が循環から迅速に除去され、ならびにＰｒｏＴｒｉＴＡＣおよび対照切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣがより長い半減期を有していたことを示したため、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣと活性化されたＰｒｏ

ＴｒｉＴＡＣ循環曝露との間に有意な＞２００倍の差があることを示す。マスクされているが切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ対照分子が、切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ対照より長い間、循環中に存在したことも観察され、それによって、マスキングが循環半減期（$t_{1/2}$）の増加および末梢性Ｔ細胞結合の制限において役割を果たすことが示された。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣを腫瘍環境の外部で不活性にする機能的マスキングと、循環中の異常に活性化されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣがインビボで迅速に除去されるようにする半減期差との組み合わせが連携してオンターゲットを確実にし、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣのオフ腫瘍活性を最小限に抑える。裏付けとなる薬物動態パラメータを表５に示す。

【０１２１】

【表６】

表 5:　ProTriTAC、活性化 ProTriTAC、および対照分子の薬物動態学

被験物質	末端 $t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (nM)	AUC, 0-last (hr*nM)	クリアランス (mL/hr/kg)
対照 #1 (マスクされていない、切断不可能)	118	48.2	2490	0.735
対照 #2 (マスクされた、切断不可能)	211	58.0	7000	0.238
ProTriTAC	101	42.7	2670	0.686
活性化 ProTriTAC	0.969	66.6	41.5	58.5

【０１２２】

Ｄ）ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子のプロテアーゼ活性化は、インビトロでの大幅に増強された活性につながる。

【０１２３】

この試験の目標は、ＣＤ３結合およびＴ細胞媒介性細胞殺傷における、プロテアーゼ活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、およびプロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する組み換え活性薬物断片の相対的な効力を評価することであった。プロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する活性薬物断片は、ＣＤ３結合ドメインおよび標的抗原結合ドメインを含有していたが、アルブミン結合ドメインを欠いていた。一方、プロテアーゼ活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、マスキングドメインならびにプロテアーゼ切断可能部位を含むアルブミン結合ドメイン、ＣＤ３結合ドメイン、および標的抗原結合ドメインを含有していた。切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子はプロテアーゼ切断可能部位を欠いていたが、それ以外は、プロテアーゼ活性化可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子と同一であった。

【０１２４】

精製されたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（図１２－１４でプロドラッグとして標識される）、切断不可能なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（図１２－１４でプロドラッグ（切断不可能）として標識される）、およびプロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣを模倣する組み換え活性薬物断片（図１２－１４で活性薬物として標識される）を、ＥＬＩＳＡアッセイにおける組み換えヒトＣＤ３への結合（図１２）、フローサイトメトリーアッセイにおける精製されたヒト初代Ｔ細胞への結合（図１３）、ならびにＴ細胞依存性細胞の細胞毒性アッセイにおける機能的能力（図１４）について試験した。

【０１２５】

ＥＬＩＳＡの場合、指定された濃度の可溶性の試験分子（つまり、活性薬物、プロドラッグ、およびプロドラッグ（切断不可能））を、１５ｍｇ／ｍＬのヒト血清アルブミンで

補足されたＰＢＳにおいて、固定化された組み換えヒトＣＤ３ε（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を有するマルチウェルプレートで、室温で１時間インキュベートした。プレートをＳｕｐｅｒＢｌｏｃｋ（ｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用してブロックし、０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳを使用して洗浄し、非競合的な抗ＣＤ３イディオタイプモノクローナル抗体１１Ｄ３を使用し、その後、ペルオキシダーゼで標識された二次抗体およびＴＭＢ－ＥＬＩＳＡ基質溶液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用して検出した。図１２に示される結果は、切断不可能なプロドラッグと比較して、プロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する活性薬物断片が、結合ＣＤ３において約２５０倍強力であったことを実証する。EC_{50}値が表６で提供される。マスキング率は、活性薬物EC_{50}に対するプロドラッグEC_{50}の比率であり：その数値が大きいほど、プロドラッグと活性薬物との間の倍シフトが大きくなり、したがって、機能的マスキングはより大きくなる。

【０１２６】

【表７】

表 6: CD3 結合能

	EC_{50} (nM)	マスキング率
活性薬物	0.16	-
プロドラッグ	11.91	74
プロドラッグ (切断不可能)	39.44	247

【０１２７】

フローサイトメトリーによって決定されるヒト初代Ｔ細胞への結合について、指定された濃度（図１３に示される）の可溶性の試験分子（つまり活性薬物、プロドラッグ、およびプロドラッグ（切断不可能））を、２％のウシ胎仔血清および１５ｍｇ／ｍｌのヒト血清アルブミンを有するＰＢＳの存在下で、精製されたヒト初代Ｔ細胞を有するマルチウェルプレートにおいて、４°Ｃで１時間インキュベートした。プレートを２％のウシ胎仔血清を有するＰＢＳで洗浄し、ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ　６４７－標識化された非競合的な抗ＣＤ３イディオタイプモノクローナル抗体１１Ｄ３を使用して検出し、ＦｌｏｗＪｏ　１０（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）を使用してデータを分析した。図１３に示される結果は、切断不可能なプロドラッグと比較して、プロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する活性薬物断片が、結合ヒト初代Ｔ細胞において１０００倍強力であったことを実証する。EC_{50}値が表７で提供される。

【０１２８】

【表８】

表 7: ヒト初代Ｔ細胞結合能

	EC_{50} (nM)	マスキング率
活性薬物	1.19	-
プロドラッグ	>1000	n/a
プロドラッグ (切断不可能)	>1000	n/a

【０１２９】

Ｔ細胞依存性細胞の細胞毒性アッセイにおける機能的能力について、図１４に示される、指定された濃度の可溶性の試験分子（つまり、活性薬物、プロドラッグ、およびプロドラッグ（切断不可能））を、１０：１のエフェクター：標的細胞の比率で、精製された静

止ヒトＴ細胞（エフェクター細胞）およびＨＣＴ１１６癌細胞（標的細胞）を有するマルチウェルプレートにおいて３７°Ｃで４８時間インキュベートした。ＨＣＴ１１６標的細胞株を、ルシフェラーゼレポーター遺伝子で安定してトランスフェクトすることで、ＯＮＥ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）による特定のＴ細胞媒介性細胞殺傷の測定を可能にする。図１４に示される結果は、プロテアーゼ活性化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を模倣する活性薬物断片が、切断不可能なプロドラッグと比較して、癌細胞のＴ細胞媒介性殺傷において約５００倍強力であったことを実証する。EC_{50}値が表８で提供される。

【０１３０】

【表９】

表 8: T細胞媒介性細胞殺傷の可能性

	EC_{50} (nM)	マスキング率
活性薬物	0.004	-
プロドラッグ	0.485	121
プロドラッグ (切断不可能)	2.197	549

【０１３１】

実施例７：混合されたマウス腫瘍モデルにおける、様々な例示的なリンカーを含有する例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の抗腫瘍活性

この試験の目標は、様々なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の抗腫瘍活性を調べることであった。７週齢のＮＳＧメスのマウスをこの試験に使用した。試験の開始時である０日目に、2.5×10^{6}の増殖したヒトＴ細胞、および5×10^{6}のＨＣＴ１１６（ヒト大腸癌）腫瘍細胞をＮＳＧメスのマウスに注射した。その翌日である１日目に、マウスを群に分割し、それぞれ群を、表９に表記されるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の少なくとも１つ（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７８６－７９０）で、対照のＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９２）、あるいは切断不可能なリンカー（ＮＣＬＶ）（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９１）を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子で処置した。

【０１３２】

以下の例で使用されるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子およびＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子は、ＥＧＦＲに標的化され、個々のドメインの以下の配向を有していた：（抗アルブミン結合ドメイン（ｓｄＡｂ）：抗ＣＤ３ドメイン（ｓｃＦＶ）：抗ＥＧＦＲドメイン（ｓｄＡｂ））。表６に表記されるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子間のただ一つの違いは、リンカー配列であった。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子、またはＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子（ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子は、個々のドメインの以下の配向を有していた：抗ＧＦＰ　ｓｄＡｂ：抗Ａｌｂ　ｓｄＡｂ：抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）を１０日間にわたって毎日投与し（つまり、動物への腫瘍細胞および増殖した細胞の注射後１０日目に最終用量を投与した）、腫瘍体積を１０日目の最終用量の投与の数日前から一定間隔で測定した。

【０１３３】

【表１０】

表 9: ProTriTAC 配列およびリンカー

ProTriTAC 分子配列	ProTriTAC 分子中のリンカー	リンカー配列	酵素によるリンカー配列の切断性/認識
SEQ ID No. 786	L001	KPLGLQARVV	MMP9＋マトリプターゼ
SEQ ID No. 787	L040	PQASTGRSGG	MMP9＋マトリプターゼ＋uPA
SEQ ID No. 788	L041	PQGSTGRAAG	MMP9＋マトリプターゼ＋uPA
SEQ ID No. 789	L042	PPASSGRAGG	マトリプターゼ＋uPA
SEQ ID No. 790	L045	PIPVQGRAH	MMP9＋マトリプターゼ
	L043 (SEQ ID No. 909)	PQGSTARSAG	MMP9+マトリプターゼ

【０１３４】

図１８に示されるように、リンカー配列Ｌ００１、Ｌ０４５、Ｌ０４０、およびＬ０４１を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子のＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ対照と比較して、より強力な抗腫瘍活性を示した。データの統計的有意性は、反復測定一元配置分散分析－Ｄｕｎｎｅｔｔ事後検定によって決定した。マウスの各群の平均の腫瘍体積を、ＮＣＬＶ分子を受けたマウス群の平均の腫瘍体積と比較した。

【０１３５】

様々な分子を投与した後の薬物動態学も上述のように評価し、そのデータを図１９に示す。対照ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子は、投与後に循環から迅速に除去されたが、ＮＣＬＶ分子は最も長い間循環し続けた。試験ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の薬物動態のクリアランスプロファイルは、対照ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣとほぼ同じくらい迅速に除去されたリンカー配列Ｌ００１を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣを除いて、ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣとＮＣＬＶとの間であった。

【０１３６】

実施例８：様々な例示的なリンカーを含有する例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子による処置後の、混合された異種移植腫瘍の個々の腫瘍体積

表９に表記されるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、対照ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子、およびＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子を、混合された異種移植モデルにおいて評価し、様々なリンカーを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の有効性をインビボで決定した。前の実施例（実施例７）に記載されるように、７週齢のＮＳＧのマウスに２．５×１０^{6}の増殖したヒトＴ細胞、および５×１０^{6}のＨＣＴ１１６（ヒト大腸癌）腫瘍細胞を注射することにより、異種移植腫瘍モデルを生成した。上記マウスを群に分割し、それぞれの群を、表９に表記されるＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の少なくとも１つで、ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子で、またはＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子で処置した。腫瘍細胞および増殖したＴ細胞の注射後１０日目から、腫瘍体積を一定間隔で測定した。

【０１３７】

リンカーＬ０４０を含有する例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子で処置された動物では、対照ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子で処置されたマウス群、またはＰｒｏＴｒｉＴＡＣ　ＮＣＬＶ分子で処置されたマウス群と比較して、腫瘍成長における統計的に有意な遅れがあったことが観察された。リンカー配列Ｌ００１、Ｌ０４１、およびＬ０４５を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子についても同様の観察を行った。そのデータを図２０に示す。

【０１３８】

Ａ５４９（非小細胞肺癌）細胞、ＤＵ－１４５（前立腺）細胞、ＭＣＦ－７（乳房）細

胞、Ｃｏｌｏ　２０５（大腸）細胞、３Ｔ３／ＧＦ－ＩＲ（マウス線維芽細胞）細胞、ＮＣＩ　Ｈ４４１細胞、ＨＥＰ　Ｇ２（肝細胞癌）細胞、ＭＤＡ　ＭＢ　２３１（乳房）細胞、ＨＴ－２９（大腸）細胞、ＭＤＡ－ＭＢ４３５ｓ（乳房）細胞、Ｕ２６６細胞、ＳＨ－ＳＹＳＹ細胞、Ｓｋメ－Ｍｅｌ－２細胞、ＮＣＩ－Ｈ９２９、ＲＰＭ１８２２６、およびＡ４３１細胞などの他の細胞株を使用して、異種移植モデルを用いて同様の試験を行なうことも可能である。

【０１３９】

実施例９：ＴｒｉＴＡＣ分子のマスキングと相関するカニクイザルにおける、サイトカインレベルの低下の実証

この試験では、３つの異なる濃度（３０μｇ／ｋｇ；３００μｇ／ｋｇ；１０００μｇ／ｋｇ）の切断不可能なリンカーを含有する例示的なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））、または、３つの異なる濃度（１０μｇ／ｋｇ；３０μｇ／ｋｇ；１００μｇ／ｋｇ）の例示的なＥＧＦＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９３）を用いて、カニクイザルを処置した。

【０１４０】

図２１に示されるように、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）分子の投与の４時間後のＩＦＮ－ガンマＩＬ－６およびＩＬ－１０レベルは、ＥＧＦＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子の投与と比較して有意に低かった。

【０１４１】

実施例１０：例示的なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子によって与えられた、マウスにおける改善された忍容性の実証

この試験では、例示的なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の耐容性を評価した。注入された７週齢のＮＳＧのメスの腫瘍がないマウスの腹腔内に、2×10^{7}の増殖したヒトＴ細胞を、試験の開始時（つまり、０日目）に注射した。２日目に、マウスを様々な群に分割し、様々な濃度のリンカー配列Ｌ００１を含有する例示的なＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子、ＥＧＦＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子、および切断不可能なリンカーを含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）をマウスに投与することにより、処置を開始した。上記分子を、以下の投与量：３０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、３００μｇ／ｋｇで、１０日間にわたって１日１回投与した。２日目から動物の体重を毎日記録した。

【０１４２】

図２２に示されるように、切断不可能なリンカーを含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））、およびＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ（陰性対照として使用）は、１０００μｇ／ｋｇの最高用量でも、マウスにおいて高い忍容性が認められた。Ｌ００１のリンカー配列を含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子では、１００μｇ／ｋｇの投与量で高い忍容性が認められたが、ＥＧＦＲ標的化ＴｒｉＴＡＣでは３０μｇ／ｋｇで高い忍容性が認められた。したがって、マウスにおいて、Ｌ００１リンカー配列を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣが忍容性を３倍増加させ、およびＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）は忍容性を３０倍増加させたことが観察された。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）およびＴｒｉＴＡＣの分子のマウス最大耐量は、カニクイザルにおいて観察されたものと一致していた。

【０１４３】

マウスにおいてＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の忍容性におけるリンカーの役割をさらに探るために、リンカー配列をＬ００１からＬ０４０に変えた。この実験で、試験の開始時（つまり、０日目）に、７週齢のＮＳＧのメスの腫瘍のないマウスに、5×10^{6}のＨＣＴ１１６腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍細胞注射の７日目、腫瘍体積が約１８０－２００mm^{3}（例えば、１８３mm^{3}）であった時に、マウスに2×10^{7}の増殖したヒトＴ細胞を腹腔内注射した。マウスを様々な群に分割し、それぞれの群を、ＥＧＦＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子、リンカー配列Ｌ０４０を有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ０４０）、および切断不可能なリンカーを含有するＰ

ｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））で処理することにより、処置を９日目に開始した。上記分子を、以下の投与量：３００μｇ／ｋｇおよび１０００μｇ／ｋｇで、１０日間にわたって１日１回投与した。２日目から動物の体重を毎日記録した。図２３に示される結果は、リンカー配列Ｌ０４０を有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子が、リンカー配列Ｌ００１が使用された場合よりも高い忍容性をもたらすことを示す。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ０４０）は、３００μｇ／ｋｇ、および１０００μｇ／ｋｇで高い忍容性が認められ、体重変化率はＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）分子と同等であった。したがって、ＴｒｉＴＡＣ分子と比較して、Ｌ０４０リンカー配列を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣは、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）分子で観察された忍容性の３０倍増加と同様に、マウスにおける忍容性を３０倍増加させたことが観察された。

【０１４４】

実施例１１：マウスおよびカニクイザルにおける臨床病理学研究

この試験では、様々な濃度のＥＦＧＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子、リンカー配列Ｌ００１を含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ００１）、および切断不可能なリンカーを含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））で、マウスを処置した。ＡＬＴ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）およびＡＳＴ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の血清中濃度を測定することにより、忍容性を評価した。結果を、図２４Ａ、２４Ｂ、および２４Ｃならびに図２５Ａ、２５Ｂ、および２５Ｃに示す。０．３ｍｇ／ｋｇの最大投与量でＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（Ｌ００１）を投与した後にＡＳＴおよびＡＬＴの血清中濃度が上昇せず、１ｍｇ／ｋｇの最大投与量でＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）を投与した後にＡＳＴおよびＡＬＴの血清中濃度が上昇しなかったことが観察された。これに対して、ＡＳＴおよびＡＬＴの血清中濃度は、０．３ｍｇ／ｋｇの投与量でＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後に上昇しなかった。

【０１４５】

別の試験では、様々な濃度のＥＦＧＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子、および切断不可能なリンカーを含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））でカニクイザルを処置した。ＡＬＴ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）およびＡＳＴ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の血清中濃度を測定することにより、忍容性を評価した。その結果を図２６に示す。１０００μｇ／ｋｇの最大投与量でＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ）を投与した後に、ＡＳＴおよびＡＬＴの血清中濃度が上昇しなかったことが観察された。これに対して、１０μｇ／ｋｇの投与量でＴｒｉＴＡＣ分子を投与した後に、ＡＳＴおよびＡＬＴの血清中濃度は上昇しなかった。

【０１４６】

実施例１２：癌を有するマウスモデルにおける本開示の例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を用いた治療域の拡張の実証

この試験の目標は、同じ癌を有するマウスにおいて抗腫瘍活性および観察可能オンターゲット毒性（ｏｎ－ｔａｒｇｅｔ　ｔｏｘｉｃｉｔｙ）を測定することにより、治療域の拡張を評価することであった。７週齢のＮＳＧメスのマウスをこの試験に使用した。

【０１４７】

試験の開始時である０日目に、２．５×10^6の増殖したヒトＴ細胞、および５×10^6のＨＣＴ１１６（ヒト大腸癌）腫瘍細胞をＮＳＧメスのマウスに注入した。翌日の１日目にマウスを群に分割し、それぞれの群を、図２７Ａ－２９７Ｄで指定された用量レベルのＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９２）、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９３）、またはリンカーＬ０４０を含有するＥＧＦＲ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７８７）のいずれかで処置し（ＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣの場合、投与量は３００μｇ／ｋｇであり；ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣの場合、投与量は１０μｇ／ｋｇ、３０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、および３００μｇ／ｋｇであり；ＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣの場合、投与量は３０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、３００μｇ／ｋｇ、および１０００μｇ／ｋｇであった）、ならびに１０日間

にわたって毎日投与し（つまり、動物への腫瘍細胞ならびに増殖した細胞の注射後１０日目に、最終用量が投与された）、および、１０日目の最終用量の投与の数日前から一定間隔で腫瘍体積を測定した。結果を図２７Ａ－２７Ｄに示す。

【０１４８】

キャリパーを用いて、もとの腫瘍移植部位の上の赤い瘢痕性皮膚病変の半径を測定し、１４日目に方程式：領域＝π＊（病変の半径）^{2}を適用することにより、オンターゲットＥＧＦＲ関連毒性を決定した。図２８で提供される結果は、もとの腫瘍移植部位上の赤い瘢痕性皮膚病変の発症によって測定される、同じＨＣＴ１１６癌を有するマウスにおけるＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣと比較して、例示的なＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣが３０倍高い忍容性を有していることを示す。治療域は、抗腫瘍活性に必要な最小用量レベルと皮膚病変のない最高用量レベルとの間の差として定義される。

【０１４９】

結果（図２７および２８からの）は、以下の表に要約されるように、効力および毒性が同じ癌を有するマウスで測定される場合、例示的なプロテアーゼ切断可能なＥＧＦＲ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣは、ＥＧＦＲ　ＴｒｉＴＡＣよりも効力が３倍低いが、３０倍高い忍容性が認められた（つまり、１０倍改善された治療域を有している）ことを示す。これにより、少なくとも同じ効力およびより高い忍容性を得るために、ＴｒｉＴＡＣよりも約３倍高い用量でＰｒｏＴｒｉＴＡＣを投与することが可能になる。

【０１５０】

【表１１】

	最小有効用量	最大無瘢痕用量	治療域
TriTAC	10 μg/kg	10 μg/kg	1
ProTriTAC	30 μg/kg	300 μg/kg	10

【０１５１】

実施例１３：ヒトＣＤ３εエピトープが移植される拡張された非ＣＤＲループを有する結合部分を含有する、例示的なＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子

非ＣＤＲループ（ＡＢ、ＥＦ、Ｃ’’Ｄ、およびＣＣ’）を含む結合部分の配列を得た。ヒトＣＤ３ε配列の一部を、グリシン残基と共に、結合部分内の非ＣＤＲループのＣＣ’ループへと移植し、ＣＣ’ループをさらに拡張した。図２９は、ＣＣ’ループへの１０、１２、または１６のアミノ酸伸長を含む３つの異なる変異体を例証する。変異体ＣＣ１０の場合には、ＡＰＧＫＧの野生型配列を置き換えるためにＣＣ’ループへと移植されたヒトＣＤ３ε配列の部分が、ＱＤＧＮＥＥ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ．８０１）であり、加えて、４つのグリシン残基がＣＣ’ループを拡張するために挿入された。変異体ＣＣ１２の場合には、ＡＰＧＫＧの野生型配列を置き換えるためにＣＣ’ループへと移植されたヒトＣＤ３ε配列の部分が、ＱＤＧＮＥＥＭＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８０２）であり、加えて、３つのグリシン残基がＣＣ’ループを拡張するために挿入された。変異体ＣＣ１２の場合には、２１ＡＰＧＫＧの野生型配列を置き換えるためにＣＣ’ループへと移植されたヒトＣＤ３ε配列の部分は、ＱＤＧＮＥＥＭＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８０３）であり、加えて、７つのグリシン残基がＣＣ’ループを拡張するために挿入された。上述のように、ＣＤ３ε配列を含む拡張された非ＣＤＲループを含む結合部分を、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を発現するために、プロテアーゼ切断可能なリンカーのためのコード配列、ＣＤ３結合ドメインを含有するｓｃＦｖ、およびＥＧＦＲ結合ドメインをさらに含むベクターへとクローン化した。ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、本開示の例示的な結合部分、ＣＤ３結合ｓｃＦｖ、およびＥＧＦＲ結合ドメインを含有していた。その後、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を腫瘍関連プロテアーゼであるマトリプターゼに暴露して、プロテアーゼ切断可能なリンカーの切断時の分子の活性化を分析し、その切断は、切断可能なリンカーを含む結合部分（図２９および３０でａＡＬＢとして示される）を、分子の残りの部分、つまりＣＤ

３結合ドメインを含有するｓｃＦｖ（図２９および３０でａＣＤ３として示される）およびＥＧＦＲ結合ドメイン（ａＥＧＦＲ）から分離する。図３０は、マトリプターゼによる処置の際の、ＶＨ－ＶＬ（左パネル）またはＶＬ－ＶＨ（右パネル）のフォーマットにおけるＣＣ’の非ＣＤＲループのＣＣ１０、ＣＣ１２、あるいはＣＣ１６の変異体、ＣＤ３結合ｓｃＦｖを含有する、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の活性化を示す。プロテアーゼ活性化アッセイのために、結合部分に野生型ＣＣ’ループを含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を対照として使用した。加えて、「ｐｒｏ」形態ではないＴｒｉＴＡＣ分子、つまり、結合部分の代わりにアルブミンなどの半減期延長ドメインを有していることを除いて、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子と同じドメインを含む分子もマトリプターゼで処置し、対照として使用した。結果は、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子が切断時に活性化され、遊離アルブミン（ｆｒｅｅ　ａｌｂｕｍｉｎ）結合ドメイン（図３０で遊離ａＡＬＢとして示される）を生成したが、アルブミンドメインはＴｒｉＴＡＣ分子から分離しなかったことを示した。したがって、本開示の結合部分を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、ＴｒｉＴＡＣバージョンとは異なり、腫瘍微小環境における切断時に半減期延長ドメインから容易に分離することができ、それにより、活性化時に体循環からの迅速なクリアランスの影響を受けやすかった。

【０１５２】

さらなる試験を実施して、ヒトＣＤ３εを含有する結合部分のＣＤ３への結合を分析した。ヒト血清アルブミンの存在下で、ヒトＣＤ３εを含有する結合部分を含有していたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の活性化された形態が、結合部分を含有していなかった活性化された形態よりも、ＣＤ３の結合において約２０倍強力であったことが観察された。結果を図３１に示す。

【０１５３】

本明細書に記載される結合部分を含有していたＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の細胞殺傷の可能性も試験において分析し、その試験では、ＣａＯＶ４細胞株を、ヒト血清アルブミンの存在下で、ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子あるいはその活性化された形態で処理した。図３２に示されるように、ＣＣ’非ＣＤＲループのＣＣ１６変異体を含有するＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子は、アルブミン結合ドメインから分離されたその活性化された形態と比較して、癌細胞の殺傷が約５０倍強力であった。観察された全マスキングは、ヒト血清アルブミンへの結合による立体的マスキングと、ＣＣ’非ＣＤＲループのＣＣ１６マスクからの特異的マスキングの組み合わせである。

【０１５４】

実施例１４：ソフトライブラリ突然変異誘発により、ＣＣ’ループが最も修飾されやすいと同定された

マスキング能を作るために、最も修飾されやすい非ＣＤＲループ（ＡＢ、ＣＣ’、Ｃ’’Ｄ、およびＥＦ）内の位置を特定するために、以下の概略中に示される、ランダム化された縮重「ＮＮＫ」コドンを含有し、ループ長が異なる重複するＤＮＡオリゴの以下の４つの群を使用して、ライブラリを構築して生成した。

【０１５５】

ＡＢループオリゴ：

ＷＴ：ＬＶＱＰＧＮ（２０％）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０３）

ＡＢ０：ＸＸＸＸＸＸ（２０％）

ＡＢ１：ＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）

ＡＢ２：ＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）

ＡＢ３：ＸＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）

【０１５６】

ＣＣ’ループオリゴ：

ＷＴ：ＡＰＧＫＧ（２０％）

ＣＣ０：ＸＸＸＸＸ（２０％）

ＣＣ１：ＸＸＸＸＸＸ（２０％）

ＣＣ２：ＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＣＣ３：ＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
【０１５７】
Ｃ’’Ｄループオリゴ：
ＷＴ：ＤＳＶＫＧＲ（２０％）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０４）
ＣＤ０：ＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＣＤ１：ＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＣＤ２：ＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＣＤ３：ＸＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
【０１５８】
ＥＦループオリゴ：
ＷＴ：ＳＬＲＰＥＤ（２０％）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０５）
ＥＦ０：ＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＥＦ１：ＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＥＦ２：ＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
ＥＦ３：ＸＸＸＸＸＸＸＸＸ（２０％）
【０１５９】
注：「Ｘ」は、２０の天然アミノ酸および終止コドンのいずれかであり得るランダム化された残基（「ＮＮＫ」コドン）を示す。目的は、各非ＣＤＲループのおよそ２０％を野生型にすることであった。これらの野生型のオリゴは、修飾（配列組成物および／または長さの変化）に対する各ループの耐性を測定するための内部ベンチマークとして機能した。変化に対してそれほど耐性がなかったループは、野生型に容易に戻る可能性があり；対照的に、変化を非常に受けやすいループは多様な配列レパートリーを維持する。この目的のために、２４のクローンをナイーブライブラリから配列決定して、図３３に示されるように、ＨＡＳを用いたパニングの前に非ＣＤＲループのランダム化を検証した。ＨＳＡに対するファージパニングの２ラウンド後、３０のクローンを配列決定して非ＣＤＲループ組成物を検証した。結果は、４つの非ＣＤＲループ（ＡＢ、Ｃ’’Ｄ、およびＥＦ）のうち３つのループが主に２０％の野生型オリゴを利用して野生型に戻ったことを示し、このことは、それらが野生型の配列と比べてあまり好まれないことを示唆している。しかし、ＣＣ’ループは多様な配列レパートリー（配列と長さの両方）を維持し、このことは、図３４に示されるように、ＣＣ’ループが、隣接ドメインの特異的なマスキングのために利用することができるランダム化に対して最も耐性があるループであり得ることを示唆している。
【０１６０】
実施例１５：ＥｐＣＡＭ結合ドメインの同定のためのファージディスプレイライブラリのスクリーニング
Ｅｘｐｉ２９３細胞中で発現された、精製されたＥｐＣＡＭタンパク質でラマを免疫化した。重可変抗体ドメインの発現のためのファージディスプレイライブラリを、循環Ｂ細胞から構築した。ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｌｉｎｄｅｎ，ｄｅ　Ｇｅｕｓ，Ｓｔｏｋ，Ｂｏｓ，ｖａｎ　Ｗａｓｓｅｎａａｒ，Ｖｅｒｒｉｐｓ，ａｎｄ　Ｆｒｅｎｋｅｎ．２０００．Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２４０：１８５－１９５を参照。大腸菌中の抗ＥｐＣＡＭタンパク質を発現させ、ペリプラズム抽出物を調製することによって、ファージクローンをＥｐＣＡＭへの結合についてスクリーニングし、比色分析ＥＬＩＳＡを使用して、ヒトおよびカニクイザルのＥｐＣＡＭ結合活性についてタンパク質をスクリーニングした。ヒトおよび／またはカニクイザルのＥｐＣＡＭタンパク質を有する対照と比較して、ＥＬＩＳＡスクリーニングにおいてシグナルを生成した３８の固有の重鎖のみの配列を同定した（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８０４－８４１）（表１０に示される）。
【０１６１】

【表１２－１】

表 10: 対照重鎖のみの単一ドメイン抗体と比較した、ＥＬＩＳＡアッセイ（比色分析ＥＬＩＳＡアッセイにおける吸光度の読み取り）におけるシグナルによって示されるような、ヒトおよびカニクイザルＥｐＣＡＭへのラマ抗ヒトＥｐＣＡＭ重鎖のみの単一ドメイン抗体の結合

配列名称	ELISA ヒト EpCAM	ELISA カニクイザル EpCAM	ELISA 対照	ヒト EpCAM / 対照	カニクイザル EpCAM / 対照
EPL90	1.6	1.7	0.2	10	10
EPL118	3.4	2.9	0.7	5	4
EPL138	3.1	2.7	0.9	3	3
EPL145	0.6	0.4	0.2	3	2
EPL164	0.6	2.8	0.1	7	34
EPL31	0.6	0.5	0.1	7	6
EPL55	0.4	0.6	0.1	5	7
EPL57	1.7	3.4	0.1	14	27
EPL136	0.9	1.3	0.1	9	13
EPL15	0.7	3.2	0.1	8	35
EPL34	0.9	3.1	0.1	10	36
EPL86	0.8	3.0	0.1	8	31
EPL153	3.1	2.2	0.1	31	21
EPL20	2.9	2.2	0.5	6	4
EPL70	3.2	2.2	0.1	24	16
EPL125	3.5	3.5	0.5	8	8
EPL13	2.9	4.0	0.2	17	23
EPL129	2.0	3.1	0.1	20	29
EPL159	0.4	0.2	0.1	3	2
EPL120	3.2	2.3	0.6	5	4
EPL126	3.4	2.8	0.7	5	4
EPL60	1.1	3.5	0.1	10	33
EPL156	3.6	4.0	0.2	16	17
EPL2	2.2	3.6	0.1	15	24
EPL43	1.8	3.8	0.1	13	27
EPL10	2.7	2.0	0.2	12	9

【０１６２】

【表１２－２】

配列名称	ELISA ヒト EpCAM	ELISA カニクイザル EpCAM	ELISA 対照	ヒト EpCAM / 対照	カニクイザル EpCAM / 対照
EPL49	1.1	0.6	0.1	8	4
EPL58	1.1	0.5	0.1	8	4
EPL74	1.4	0.7	0.1	10	5
EPL78	3.1	2.0	0.2	17	11
EPL82	0.9	1.1	0.2	4	5
EPL83	2.0	1.1	0.6	3	2
EPL97	2.5	1.7	0.3	8	5
EPL109	0.4	0.1	0.1	5	2
EPL117	0.9	0.6	0.2	4	3
EPL127	0.4	0.9	0.1	5	11
EPL152	3.4	2.8	0.8	4	4
EPL189	1.3	0.9	0.1	12	8

【０１６３】

実施例１６：融合タンパク質およびＴ細胞依存性細胞の細胞毒性アッセイへのＥｐＣＡＭ結合重鎖のみの単一ドメイン抗体の取り込み

実施例１５の選択された抗ＥｐＣＡＭ重鎖のみの単一ドメイン抗体を、組み換えタンパク質の発現のためのＤＮＡ構築物へとクローン化した。これらの発現構築物はすべてシグナルペプチドをコードした。成熟した分泌された融合タンパク質のＮ末端上で、ヒト化された抗ＣＤ３　ｓｃＦｖドメインを有する融合タンパク質を発現し、その後、ラマ抗ＥｐＣＡＭドメインを有する融合タンパク質を発現するように、１セットの抗ＥｐＣＡＭ構築物（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８４２－８６８）を設計し、その２つのドメインは、配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＳによって結合され、およびＣ末端上にＨＨＨＨＨＨを有していた。成熟した分泌された融合タンパク質のＮ末端上で、ラマ抗ＥｐＣＡＭドメインを有する融合タンパク質発現し、その後、ヒト化された抗ＣＤ３－ｓｃＦｖドメインを有する融合タンパク質を発現するように、１セットの抗ＥｐＣＡＭ構築物（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８６９－８９５）を設計し、その２つのドメインは配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳによって結合され、およびＣ末端上にＨＨＨＨＨＨを有していた。

【０１６４】

これらの抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３（Ｎ末端からＣ末端まで）または抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭ（Ｎ末端からＣ末端まで）の融合タンパク質構築物を、Ｅｘｐｉ２９３細胞へトランスフェクトした。トランスフェクトされたＥｘｐｉ２９３細胞からの条件培地中の抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３融合タンパク質の量を、ストレプトアビジンを有するＯｃｔｅｔ機器を使用することによって定量化し、基準としての抗ＥＰＣＡＭ／抗ＣＤ３のタンパク質と同じ分子量の抗ＣＤ３の融合タンパク質を使用して、ビオチン化されたＣＤ３－Ｆｃ融合タンパク質を負荷した。

【０１６５】

Ｔ細胞依存性細胞の細胞毒性アッセイで条件培地を試験した。Ｎａｚａｒｉａｎ　ＡＡ，　Ａｒｃｈｉｂｅｑｕｅ　ＩＬ，　Ｎｇｕｙｅｎ　ＹＨ，　Ｗａｎｇ　Ｐ，　Ｓｉｎｃｌａｉｒ　ＡＭ，　Ｐｏｗｅｒｓ　ＤＡ．　２０１５．Ｊ　Ｂｉｏｍｏｌ　Ｓｃｒｅｅｎ．　２０：５１９－２７を参照。このアッセイでは、ＥｐＣＡＭを発現するルシフェラ

ーゼ標識化ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞を、精製されたヒトＴ細胞と組み合わせ、および抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパク質または抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭを滴定した。融合タンパク質がＮＣＩ－Ｈ５０８細胞を殺すようにＴ細胞に命令する場合、実験の開始から４８時間後に実施されたルシフェラーゼアッセイにおけるシグナルは減少するはずであるという仮定が立てられた。図３６－３９は、ＴＤＣＣデータをグラフ形式で提供する。ＴＤＣＣアッセイからのEC_{50}値は、表１１（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８４２－８６８のEC_{50}データを表記）および表１２（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８６９－８９５のEC_{50}データを表記）に表記される。最も強力な分子（ＥＰＬ１３）は、約１．６ｐＭのEC_{50}値を有していた。抗ＥｐＣＡＭ結合タンパク質の一部は、抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭの構成に存在する時のみ活性であった。１つの抗ＥｐＣＡＭ配列（ＥＰＬ３４）は、抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の構成においてのみ活性であった。ＴＤＣＣアッセイのための陰性対照は、抗ＧＦＰ／抗ＣＤ３のタンパク質であり、このタンパク質は、ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞を殺すようにＴ細胞に命令しなかった（図示せず）。

【０１６６】

【表１３】

表11　ラマ抗ＥＰＣＡＭ配列を含有する抗ＣＤ３／抗ＥＰＣＡＭのタンパク質による、ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞の再命令されたＴ細胞殺傷のためのＥＣ$_{50}$値（ｎ／ａ＝試験されたタンパク質濃度を使用して、ＥＣ$_{50}$を計算するには不十分な活性）

抗 EpCAM 配列	NCI-H508 細胞殺傷 EC_{50} (M)
EPL10	n/a
EPL109	2.2E-09
EPL117	n/a
EPL120	5.8e-010
EPL125	1.3E-09
EPL127	n/a
EPL13	1.6E-12
EPL136	6.1E-12
EPL138	7.9E-12
EPL145	n/a
EPL152	n/a
EPL153	1.4E-10
EPL156	n/a
EPL164	3.6E-10
EPL189	n/a
EPL2	n/a
EPL20	n/a
EPL34	n/a
EPL49	n/a
EPL58	n/a
EPL74	2.6E-09
EPL78	n/a
EPL82	n/a
EPL83	3.1E-10
EPL86	4.7E-10
EPL90	9.2E-12
EPL97	n/a

【０１６７】

【表１４】

表 12　ラマ抗ＥＰｐＣＡＭ配列を含有する抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３のタンパク質による、ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞の再命令されたＴ細胞殺傷のためのＥＣ$_{50}$値（ｎ／ａ＝試験されたタンパク濃度を使用して、ＥＣ$_{50}$を計算するのに不十分な活性）

抗 EPCAM 配列	NCI-H508 細胞殺傷 EC50 (M)
EPL10	n/a
EPL109	n/a
EPL117	n/a
EPL120	n/a
EPL125	n/a
EPL127	n/a
EPL13	1.6E-11
EPL136	1.3E-10
EPL138	n/a
EPL145	n/a
EPL152	n/a
EPL153	発現されず
EPL156	n/a
EPL164	n/a
EPL189	n/a
EPL2	n/a
EPL20	n/a
EPL34	3.7E-10
EPL49	n/a
EPL58	n/a
EPL74	n/a
EPL78	n/a
EPL82	n/a
EPL83	2.1E-11
EPL86	2.7E-10
EPL90	n/a
EPL97	n/a

【０１６８】

既知の濃度の抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３あるいは抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭの融合タンパク質を有する条件培地を使用して、ヒトおよびカニクイザルのＥｐＣＡＭタンパク質に対する融合タンパク質の結合親和性を測定した。ビオチン化されたヒトまたはカニクイザルのＥｐＣＡＭタンパク質を、ストレプトアビジン先端を備えたＯｃｔｅｔ機器に充填し、および、ビオチン化されたＥｐＣＡＭタンパク質への抗ＥＰＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパ

ク質または抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭ融合タンパク質の結合のオンレートとオフレートを測定することによって、K_D値を計算した。単一の５０ｎＭの濃度の抗ＥＰＣＡＭ／抗ＣＤ３あるいは抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭの融合タンパク質を使用してK_D測定を行うことで、効力のランク付けを可能にした。測定された相対的親和性を表１３に表記する。融合タンパク質はすべて、カニクイザルＥｐＣＡＭに結合し、K_D値は１．６～５６ｎＭの範囲であった。０．８～７４ｎＭの範囲のK_D値を有する、ヒトＥｐＣＡＭに結合する融合タンパク質のすべてではないがその大部分を測定した。

【０１６９】

【表１５】

表 13　ラマ抗ＥｐＣＡＭ配列を含有する抗ＥＰＣＡＭ／抗ＣＤ３または抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭの融合タンパク質のヒトおよびカニクイザルのＥｐＣＡＭに対する結合親和性

	抗 CD3 / 抗 EpCAM		抗 EpCAM / 抗 CD3	
ヒト化抗 EpCAM バインダー	hu KD (nM)	cy KD (nM)	hu KD (nM)	cy KD (nM)
EPL13	29	13	14	7.6
EPL136	74	56	32	31
EPL138	2.2	2.2	0.8	1.3
EPL153	n/q	3.5	発現なし	
EPL164	3.1	3.6	2.1	2.9
EPL34	n/q	14	n/q	6.4
EPL83	1.1	3	1.6	3
EPL86	n/q	8.3	n/q	7
EPL90	1.9	1.6	0.8	1.2

【０１７０】

実施例１７：ＥｐＣＡＭ結合重鎖のみの単一ドメイン抗体のヒト化、およびＴ細胞依存性細胞の細胞毒性アッセイ

実施例１５において同定されたラマ抗ＥｐＣＡＭ抗体配列のうち３つを、いくつかのラマフレームワーク配列を保持して抗体が活性を失わないことを確実にしながら、それらのＣＤＲ配列を移植することによって、ヒト生殖系列配列へとヒト化した（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８９６－８９８）。

【０１７１】

実施例１６に記載されるように、これらの配列を、Ｅｘｐｉ２９３細胞における抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパク質（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．８９９－９０１）の発現のための発現構築物へとクローン化した。

【０１７２】

実施例１６に記載されるように、条件培地に存在する抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパク質の量を定量化した。実施例１６に記載されるように、ヒト、カニクイザル、およびマウスのＥｐＣＡＭのためのこれらのヒト化されたタンパク質の親和性を測定した。こ

れらの測定から計算された相対的なK$_D$値を、表１４に表記する。３つのすべての配列がヒトおよびカニクイザルのＥｐＣＡＭに結合し、相対的なK$_D$値は約０．３～約１８ｎＭの範囲であった。上記配列のうち２つはさらにマウスＥｐＣＡＭに結合し、K$_D$値は約１．４～約１．８ｎＭの範囲であった。

【０１７３】

【表１６】

表 14:　ラマ抗ＥｐＣＡＭ配列を含有する抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパク質のヒト、カニクイザル、およびマウスのＥｐＣＡＭへの結合親和性（ｎ／ｑ＝使用される実験条件下では定量化されない）

ヒト化抗 EpCAM 配列	ヒト化 EpCAM (nM)	カニクイザル EpCAM (nM)	マウス EPCAM (nM)
H13	17	18	n/q
H90	0.3	1.3	1.4
H138	0.3	1.8	1.8

【０１７４】

条件培地中に存在する抗ＥｐＣＡＭ／抗ＣＤ３の融合タンパク質のＴ細胞殺傷可能性を、実施例１６に記載されるように評価した。結果が表１５および図４０で提供される。

【０１７５】

【表１７】

表 15: ヒト化された抗ＥｐＣＡＭ配列を含有する精製された抗ＣＤ３／抗ＥｐＣＡＭのタンパク質による、ＮＣＩ－Ｈ５０８細胞の再命令されたＴ細胞殺傷のためのＥＣ$_{50}$値

ヒト化抗 EpCAM バインダー配列	EC$_{50}$ (pM)
H13	10
H90	10
H138	16

【０１７６】

実施例１８：例示的なＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子によって与えられた、マウスにおける改善された忍容性の実証

この試験では、例示的なＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子の忍容性を評価した。７週齢のＮＳＧのメスの腫瘍がないマウスの腹腔内に、２×１０^{7}の増殖したヒトＴ細胞を試験の開始時に（つまり、０日目に）注入した。２日目に、マウスを様々な群に分割し、および、リンカー配列Ｌ０４０、ＥｐＣＡＭＲ標的化ＴｒｉＴＡＣ分子、切断不可能なリンカーを含有するＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＥｐＣＡＭ　ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））、ならびに対照としてＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ分子（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．７９２）を含有する様々な濃度の例示的なＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子を上記マウスに投与することによって、処置を開始した。上記分子を、以下の投与量：０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、および１ｍｇ／ｋｇで

１０日間、１日１回投与した。２日目から動物の体重を毎日記録した。

【０１７７】

図４１Ａ－４１Ｃに示されるように、切断不可能なリンカーを含有するＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子（ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ（ＮＣＬＶ））（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．９０８）、およびＧＦＰ　ＴｒｉＴＡＣ（陰性対照として使用）は、１ｍｇ／ｋｇの最高用量でも、マウスにおいて高い忍容性が認められた。Ｌ０４０（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．９０７）のリンカー配列を含有するＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣ分子では、１ｍｇ／ｋｇの試験された最高投与量で高い忍容性が認められたが、ＥｐＣＡＭ標的化ＴｒｉＴＡＣ（ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ．９０６）では０．１ｍｇ／ｋｇで忍容性が認められた。したがって、Ｌ０４０リンカー配列を含有するＥｐＣＡＭ標的化ＰｒｏＴｒｉＴＡＣは、ＥｐＣＡＭ標的化ＴｒｉＴＡＣと比較して、マウスにおいて少なくとも約１０倍改善された忍容性を与えたことが観察された。

【０１７８】

実施例１９：異種移植腫瘍モデル

本開示のＥｐＣＡＭ標的化融合タンパク質（例えば、抗ＥｐＣＡＭ重鎖のみの単一ドメイン抗体、抗ＣＤ３ｓｃＦｖ、および抗アルブミンドメインを含む三重特異性タンパク質である、融合タンパク質）を、異種移植モデルにおいて評価した。インビボでの例示的なＥｐＣＡＭ標的化融合タンパク質の効力を決定するために、複数の異種移植腫瘍モデルを使用した。異種移植腫瘍試験で使用される一般の腫瘍細胞株の例は、Ａ５４９（非小細胞肺癌）細胞、ＤＵ－１４５（前立腺）細胞、ＭＣＦ－７（乳房）細胞、Ｃｏｌｏ　２０５（大腸）細胞、３Ｔ３（マウス線維芽細胞）細胞、ＮＣＩ　Ｈ４４１細胞、ＨＥＰ　Ｇ２（肝細胞癌）細胞、ＭＤＡ　ＭＢ　２３１（乳房）細胞、ＨＴ－２９（大腸）細胞、ＭＤＡ－ＭＢ４３５ｓ（乳房）細胞、Ｕ２６６細胞、ＳＨ－ＳＹＳＹ細胞、Ｓｋ－Ｍｅｌ－２細胞、ＮＣＩ－Ｈ９２９、ＲＰＭＩ８２２６、およびＡ４３１細胞を含む。免疫不全ＮＯＤ／ＳＣＩＤマウスに致死的な放射線を浴びせ（２Ｇｙ）、右背面脇腹（ｒｉｇｈｔ　ｄｏｒｓａｌ　ｆｌａｎｋ）へと$1X10^6$腫瘍細胞（例えば、ＮＣＩ　Ｈ４４１細胞）を皮下接種した。腫瘍が１００～２００mm^3に達すると、動物を３つの処置群へと割り当てる。群２および群３に、1.5×10^7の活性化されたヒトＴ細胞を腹腔内注射した。３日後に、群３の動物を、例示的なＥＰＣＡＭ標的化三重特異性抗原結合タンパク質で処置する。群１および群２をビヒクルのみで処置する。例示的なＥＰＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質での処置の少なくとも５日後から、体重および腫瘍体積を３０日間測定した。

【０１７９】

例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質で処置された動物は、それぞれのビヒクルで処置した対照群と比べて、腫瘍増殖を統計的に有意に遅延させることが予測される。

【０１８０】

実施例２０：卵巣癌患者に対する実施例１９のＥｐＣＡＭ標的化三重特異性抗原結合タンパク質の投与のための、概念実証臨床試験のプロトコル

これは、卵巣上皮癌のための処置として、本開示の例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性抗原結合タンパク質を試験するための第Ｉ／ＩＩ相の臨床試験である。

１．評価項目：

２．主要：例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質の最大耐量。

３．副次：例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質のインビトロでの反応が臨床反応に関連するか否かを判定する。

【０１８１】

４．第Ｉ相最大耐用量（ＭＴＤ）を試験の第Ｉ相のセクションで判定する。

１．１　最大耐用量（ＭＴＤ）を、試験の第Ｉ相のセクションで判定する。

１．２　適格基準を満たす患者を、前の例のＥＰＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質の治験に登録する。

１．３　目的は、参加者の重度のまたは対処不可能な副作用なく安全に投与することができる、前の実施例のＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質の最大用量を特定することである。与えられる投与量は、先の試験に登録されている参加者の数および投与量に対してどれほど耐性があるかに依存する。すべての参加者が同じ投与量を受けるとは限らない。

【０１８２】

第ＩＩ相

２．１　続く第ＩＩ相のセクションでは、例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質の治療が少なくとも２０％の反応率をもたらすか否かを判定することを目的として、ＭＴＤで処置を行う。

第ＩＩ相の主要評価項目　－－－　ＥＰＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質の治療の結果、患者の少なくとも２０％が、臨床反応（爆発的な反応、わずかな反応、部分的な反応、または完全な反応）を達成するか否かを判定する

【０１８３】

適格性：

・組織学的にあるいは細胞学的に確認された卵巣癌。１以下の先のプラチナベースのレジメン治療を用いた一次のプラチナベースの化学療法の失敗に続く、再発性の卵巣上皮癌あるいは疾患進行を有している可能性がある。

・骨髄機能、腎機能、肝機能、および心エコー検査の適切な臨床検査値

【０１８４】

第ＩＩＩ相

３．１　例示的なＥｐＣＡＭ標的化三重特異性タンパク質を用いて、続く第ＩＩＩ相のセクションを実行し、このセクションでは、副次的評価項目、例えば、奏効率（ＲＲ）、患者報告アウトカム（ＰＲＯ）、無増悪生存（ＰＦＳ）、無増悪生存時間、無増悪期間（ＴＩＰ）、全生存期間、健康関連の生活の質の評価、全生存期間を有する参加者の数、奏功期間、奏効までの時間、奏効を有する参加者の数、および腫瘍成長までの時間などを評価する。

【０１８５】

【表１８－１】

配列表

説明	配列
PSMA プロドラッグ C1872 (SEQ ID NO: 43)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGG GGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGK PLGLQARVVGGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHHHH
PSMA切断不可能なプロドラッグC1873 (SEQ ID NO: 44)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ**GGG GGLDGNEEPGG**LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**GGGGS GGGGSGGVVGGGGT** QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHHHH
PSMA 活性薬物 C1875 (SEQ ID NO: 45)	**VVGGGGT**QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV

【０１８６】

【表１８－２】

説明	配列
	RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMIS EYHMHWVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRD NAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHH HHH
EGFR (G8) プロドラッグC1486 (SEQ ID NO: 46)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ**GGG GGLDGNEEPGG**LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**GGGGK PLGLQARVVGGGGT** QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTL VTVSSHHHHHH
EGFR (G8) 切断不可能なプロドラッグ C1756 (SEQ ID NO: 47)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ**GGG GGLDGNEEPGG**LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**GGGGS GGGGSGGVVGGGGT** QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFR

【０１８７】

【表１８－３】

説明	配列
	QAPGKEREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTL VTVSSHHHHHH
EGFR (G8) 活性薬物 C1300 (SEQ ID NO: 48)	**VVGGGGT**QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFS SYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEY DYWGQGTLVTVSSHHHHHH
GFP TriTAC C646 (SEQ ID NO: 49)	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAP GKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
例示的なマスキング配列 (SEQ ID NO: 50)	**GGGGGLDGNEEPGG**
プロテアーゼ切断部位を含む例示的な切断不可能なリンカー配列 (SEQ ID NO: 51)	**GGGGSGGGGSGGVVGGGGT**

【０１８８】

【表１８－４】

説明	配列
PSMA マスクされていない切断不可能なプロドラッグ C1874 (SEQ ID NO: 52)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGVV GGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEY HMHWVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHH HH
例示的な 切断可能なリンカー (SEQ ID NO: 53)	GGGGKPLGLQARVVGGGGT
例示的な抗アルブミンsdAb (SEQ ID NO: 54)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ**GGG GGLDGNEEPGG**LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**GGGGK PLGLQARVVGGGGT**
例示的な抗標的(抗EGFR) sdAb (SEQ ID NO: 55)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPG KEREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS
例示的な 抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 56)	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

【０１８９】

【表１８－５】

説明	配列
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 57)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPG KGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL KPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 63)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWVRQAP GKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 64)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWVRQAP GKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 65)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWVRQAPG KGLEWVSTINPAKTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 66)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYSMHWVRQAPG KGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 67)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWVRQAPG KGLEWVSTINPAGQTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 68)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWVRQAPG KGLEWVSTINPAGTTDYAEYVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 69)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWVRQAP GKGLEWVSDINPAKTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 70)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYHMHWVRQAP GKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 71)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWVRQAP GKGLEWVSDINPAGQTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS

【０１９０】

【表１８－６】

説明	配列
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 72)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWVRQAP GKGLEWVSDINPAGTTDYAEYVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (抗PSMA) sdAb (SEQ ID NO: 73)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPG KGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL KPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 74)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 75)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFEFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNKYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYDNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 76)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSHISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG YVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWIFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 77)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFMFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWATWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKLLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNSWVFGGGTKLTVL

【０１９１】

【表１８－７】

説明	配列
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 78)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYKDSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVVSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 79)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTYNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSKG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKELAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 80)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHTNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTYFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 81)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNNYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSQISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTDGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGIKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 82)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAVNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGESTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKILAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

【０１９２】

【表１８－８】

説明	配列
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 83)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYPMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKNEDTAVYYCVRHGNFNNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTKGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKMLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 84)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVVSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 85)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGDSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTHGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKVLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 86)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNNYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSGYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSYTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFNAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYANRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 87)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFEFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSLISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFGAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

【０１９３】

【表１８－９】

説明	配列
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 88)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 89)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYALNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATEYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTNFLAPGTPERFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWAFGGGTKLTVL
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 90)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNEYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADDVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSGISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTVGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 91)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 92)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTDIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 93)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 94)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSS

【０１９４】

【表１８－１０】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 95)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVKWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 96)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNQFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 97)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAINGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVHWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 98)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 99)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 100)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVLWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 101)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFTTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 102)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 103)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 104)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGRSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVMWGQGTQVTVSS

【０１９５】

【表１８－１１】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 105)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGPSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 106)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVRWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 107)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 108)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 109)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 110)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRKVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 111)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGIYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 112)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 113)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 114)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS

【０１９６】

【表１８－１２】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 115)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPREVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 116)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 117)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGKYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 118)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSHSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 119)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 120)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 121)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSLSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 122)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPGGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 123)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNHFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRVVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 124)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSASPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVNWGQGTQVTVSS

【０１９７】

【表１８－１３】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 125)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSASPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 126)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 127)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 128)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPYGWYRQAPGKQ RELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDT ALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 129)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 130)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 131)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 132)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 133)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 134)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS

【０１９８】

【表１８－１４】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 135)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 136)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 137)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNVVSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPNNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 138)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIISISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 139)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 140)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 141)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 142)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 143)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 144)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS

【０１９９】

【表１８－１５】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 145)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 146)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 147)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 148)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 149)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 150)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNKVPWGDYHPLNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 151)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVASTNIFSTSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 152)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFSTFYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 153)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVCWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 154)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPSNVYWGKGTQVTVSS

【０２００】

【表１８－１６】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 155)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 156)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGISTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 157)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 158)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSGSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 159)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 160)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPKNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 161)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 162)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 163)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGLSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGAYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 164)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS

【０２０１】

【表１８－１７】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 165)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 166)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 167)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 168)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 169)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGVSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 170)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 171)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 172)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 173)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 174)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQVTVSS

【０２０２】

【表１８－１８】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 175)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIRSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 176)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAISGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNEVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 177)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 178)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGPSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 179)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIGSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPQNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 180)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRRVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 189)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRRVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 190)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRMVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 191)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFMISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 192)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFRISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS

【０２０３】

【表１８－１９】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 193)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGEYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 194)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGKYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 195)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 196)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 197)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGYYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 198)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 199)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 200)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 201)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGSYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 202)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS

【０２０４】

【表１８－２０】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 203)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTWYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 204)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 205)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSINPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRNVSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 206)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGRSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGSYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 207)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 208)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 209)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPRDVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 210)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPYGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 211)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPGGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPED TALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 212)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPYGWYRQAPGK QRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS

【０２０５】

【表１８－２１】

説明	配列
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 213)	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPGGWYRQAPGK QRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE DTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (BCMA) (SEQ ID NO: 214)	QVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNTIYLQMNSLKPE DTAVYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 215)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSVRGMAWYRQAG NNRALVATMNPDGFPNYADAVKGRFTISWDIAENTVYLQMN SLNSEDTTVYYCNSGPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 216)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIPSIEQMGWYRQAPG KQRELVAALTSGGRANYADSVKGRFTISGDNVRNMVYLQMNS LKPEDTAIYYCSAGRFKGDYAQRSGMDYWGKGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 217)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFSGTTYTFDLMSWYRQAPG KQRTVVASISSDGRTSYADSVRGRFTISGENGKNTVYLQMNSL KLEDTAVYYCLGQRSGVRAFWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 218)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSNINNMRWYRQAP GKERELVAVITRGGYAIYLDAVKGRFTISRDNANNAIYLEMNSL KPEDTAVYVCNADRVEGTSGGPQLRDYFGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 219)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGINAMGWYRQAP GKQRELVAVISRGGSTNYADSVKGRFTISRDNAENTVSLQMNT LKPEDTAVYFCNARTYTRHDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 220)	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASISAFRLMSVRWYRQDPSK QREWVATIDQLGRTNYADSVKGRFAISKDSTRNTVYLQMNML RPEDTAVYYCNAGGGPLGSRWLRGRHWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 221)	QVRLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGRPFSINTMGWYRQAPG KQRELVASISSSGDFTYTDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNARRTYLPRRFGSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 222)	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGSDFTEDAMAWYRQAS GKERESVAFVSKDGKRILYLDSVRGRFTISRDIDKKTVYLQMDNL KPEDTGVYYCNSAPGAARNYWGQGTQVTVSS

【０２０６】

【表１８－２２】

説明	配列
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 223)	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGSDFTEDAMAWYRQAS GKERESVAFVSKDGKRILYLDSVRGRFTISRDIYKKTVYLQMDNL KPEDTGVYYCNSAPGAARNVWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 224)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 225)	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGLTYSIVAVGWYRQAPGK EREMVADISPVGNTNYADSVKGRFTISKENAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCHIVRGWLDERPGPGPIVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 226)	QVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGLTFGVYGMEWFRQAP GKQREWVASHTSTGYVYYRDSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMN SLKPEDTAIYYCKANRGSYEYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 227)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASTTSSINSMSWYRQAQGK QREPVAVITDRGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 228)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSRYAMGWFRQAP GKERQFVAAISRSGGTTRYSDSVKGRFTISRDNAANTFYLQMN NLRPDDTAVYYCNVRRRGWGRTLEYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 229)	QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSPNAMIWHRQAPG KQREPVASINSSGSTNYGDSVKGRFTVSRDIVKNTMYLQMNSL KPEDTAVYYCSYSDFRRGTQYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 230)	QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLGWYRRAPGQ VREMVARISVREDKEDYEDSVKGRFTISRDNTQNLVYLQMNNL QPHDTAIYYCGAQRWGRGPGTTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 231)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRIRVMRWYRQAPG TERDLVAVISGSSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKP EDTAVYYCNADDSGIARDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 232)	QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSKFKAVGWYRQAPG AQRELLAWINNSGVGNTAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNR LTPEDTDVYYCRFYRRFGINKNYWGQGTQVTVSS

【０２０７】

【表１８－２３】

説明	配列
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 233)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNKPMGWYRQAP GKQRELVAVISSDGGSTRYAALVKGRFTISRDNAKNTVYLQME SLVAEDTAVYYCNALRTYYLNDPVVFSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 234)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPG KERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNSLT PEDTAVYYCNTYIPLRGTLHDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 235)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTDRITTMGWYRQAP GKQRELVATISNRGTSNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCNARKWGRNYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 236)	QVQLVESGGGLVQARGSLRLSCTASGRTIGINDMAWYRQAPG NQRELVATITKGGTTDYADSVDGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNTKRREWAKDFEYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 237)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASAIGSINSMSWYRQAPGK QREPVAVITDRGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 238)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWFRQAPG EERELVATINRGGSTNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNRL KPEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 239)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTSTTFSINSMSWYRQAPGN QREPVAVITNRGTTSYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMDSLK PEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 240)	QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG TERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKP EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 241)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMYWHRQAPG NERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 242)	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPG KERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNSLK PEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTQVTVSS

【０２０８】

【表１８－２４】

説明	配列
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 243)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQA PGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLKPEDTAVYYCAVASYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 244)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAP GKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 245)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWVRQAP GKGLEWVSRISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 246)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPG KERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 247)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPG KERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 248)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWVRQAPG KGLEWVSFISSGGSTNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 249)	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG TERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 250)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG KERELVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSSGG
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 251)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWVRQAPG KGLEWVSVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSSGG
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 252)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMYWHRQAPG NERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQGTLVTVSGG

【０２０９】

【表１８－２５】

説明	配列
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 253)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMYWHRQAPG KERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 254)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMYWVRQAPG KGLEWVSYVTSRGTSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 255)	QVQLVESGGGVVQAGGSLTLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG TERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 256)	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG TERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 257)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPG KERELVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (MSLN) (SEQ ID NO: 258)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWVRQAPG KGLEWVSVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 306)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMGWYRQAPG KQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 307)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGSIFSIASMGWYRQAPG KQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 308)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMAWYRQAPG KQRELVAAITSFSSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 309)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASESIFSINVMAWHRQAPG KQRELVARITSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTGVYYCGAYQGLYAYWGQGTQVTVSS

【０２１０】

【表１８－２６】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 310)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSITSMAWYRQAPG KQRDLVAAITSFGSTNYADSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNGRVFDHVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 311)	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGK QRELVAAITTFDYTNYADSVKGRFTISRDNAKNMMYLQMNSL KPEDTAVYLCNARAFGRDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 312)	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGK QRELVAAITSFGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNMMYLQMNSL KPEDTAVYRCNARTMGRDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 313)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLNIKIMAWHRQAPG KQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 314)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRISCAASGSTLNIKIMAWHRQAPG KQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 315)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNIKTMAWHRQAP GNQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLKPEDTAVYYCGLWNGVGGAYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 316)	QVQLQDGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFNIKLMAWHRQAPG NQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNASNIVYLQMNSL KPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 317)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNFKIMAWHRQAP GKQRELVASLTSEGLTNYRDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNN LKPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 318)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAP GKQRELVAAITTWGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVWLQM NSLEPEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 319)	QVQLQESGGGLVQVGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAP GKQRELVAAITSYGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVWLQMN SLKPEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS

【０２１１】

【表１８－２７】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 320)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHSMSWYRQAPG KQRELVAAITTYGSTNYIDSVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNSLK PEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 321)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSHNTMGWYRQAP GKQRDLVARITTFGTTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCNGESFGRIWYNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 322)	QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGGRFSYATMGWSRQAP GKQREMVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLQM DSLKPEDTAVYYCNAQHFGTDSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 323)	QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGSRFSYATMGWSRQAP GKQRELVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLQMD SLKPEDTAVYYCNAQQFGTDSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 324)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAP GKQRELVANMHSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNIVYLQMN NLKIEDTAVYYCRWYGIQRAEGYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 325)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTVSRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 326)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 327)	QVQLQESGGGLVVSGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 328)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWEGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 329)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWEGRNTYWGQGTQVTVSS

【０２１２】

【表１８－２８】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 330)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTNYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWVGRYTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 331)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGTTNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 332)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISTDGTTNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQ PEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 333)	QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGTTNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSL QPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 334)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTISEGNAKNTVDLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWVDRYTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 335)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTISEDNAKNTVDLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWIDRYTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 336)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTISEDNAKNTVDLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWVDRYTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 337)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISSDGSTNYVDSVKGRFTISRDNAKNIVFLQMNSLQ PQDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 338)	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDSANNTMYLQMNSL QPEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 339)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPG KKRELVAGISSDGSTHYVDSVKGRFAISRDNAENTVYLQMNDL QPDDTAVYYCYAYRWVGGYTYWGQGTQVTVSS

【０２１３】

【表１８－２９】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 340)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCYYFRTVAASSMQYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 341)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVFYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 342)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPG KQRELVAGSSSDGSTHYVDSVRGRFTISRDNAKNTVYLQMSSL KPEDTAVYYCYANRGFAGAPSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 343)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMFNSMGWHRQA PGKQRELVAIIRSGGSSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMN DLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 344)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMVNSMGWHRQA PGKQRELVALITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMN DLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 344)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVSMFNSMGWHRQP PGKQRELVAIITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMN DLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 345)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFSIAVMGWYRQVPG KRREWVATIFDGSYTNYADSVKGRFTISRDNARNKVYLQMNN LKPEDTAVYYCQTHWTQGSVPKESWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 346)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASSGIFSDMSMVWYRQAP GKQRELVASITTFGSTNYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCSGRSYSSDYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 347)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGK QRESVATITRDGTRNYADSLKGRFTISRDNAKNTSYLQINSLKPE DTAVYSCYARYGDINYWGKGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 348)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGK QRESLATISRGGTRTYADSVKGRFTISRDNAKNTSYLQMNSLKP EDTAVYSCYARYGDINYWGKGTQVTVSS

【０２１４】

【表１８－３０】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 349)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSIFTTNSMGWHRQGP GKQRELVALIGSAGSTKYADSVKGRFTISRDNAKNTVSLQMDSL KPEDTAVYYCFYYDSRSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 350)	QVQLQESGGGMVQPGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAPG KQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSLK SEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 351)	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAP GKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSL KSEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 352)	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCTASGSREISTMGWHRQAPG KQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMDSLK SEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 353)	QVQLQESGGGSVQAGRSLGLSCAASGSREISTMGWHRQAPG KQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSLK SEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 354)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFRGAAMYWHRQAP GKQRELVAAITTSGNTSYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQIISLK PEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 355)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSFNFMSWHRQAPG KERELAGVITRGGATNYADSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNGL KPEDTAVYYCHGRSQLGSTWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 356)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPG KQRELVASIAGDGRTNYAESTEGRFTISRDDAKNTMYLQMNSL KPEDTAVYYCYAYYLDTYAYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 357)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSIFSIASMGWYRQAPGK QRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCNARYFERTDWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 358)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMFNSMGWHRQAP GKQRELVAIIRSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS

【０２１５】

【表１８－３１】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 359)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 360)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSIFRGAAMYWHRQAPG KQRELVAAITTSGNTSYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSL RAEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 361)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNIKTMAWHRQAPG NQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCGLWNGVGGAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 362)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTLNIKIMAWHRQAPGK QRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 363)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGK QRELVAAITTFDYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLR AEDTAVYYCNARAFGRDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 364)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVAASSMQYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 365)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPG KQRELVAAITSYGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCNARSWNNYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 366)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSVSMFNSMGWHRQPP GKQRELVAIITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 367)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGGRFSYATMGWSRQAPG KQREMVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCNAQHFGTDSWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 368)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSISSFNFMSWHRQAPG KERELAGVITRGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCHGRSQLGSTWGQGTLVTVSS

【０２１６】

【表１８－３２】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 369)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASESIFSINVMAWHRQAPGK QRELVARITSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCGAYQGLYAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 370)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSREISTMGWHRQAPGK QRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 371)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSIFSIAVMGWYRQVPGK RREWVATIFDGSYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCQTHWTQGSVPKESWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 372)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 373)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASSGIFSDMSMVWYRQAPG KQRELVASITTFGSTNYADPVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCSGRSYSSDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 374)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPG KQRELVAAITTWGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCNARSWNNYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 375)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSRFSYATMGWSRQAPG KQRELVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCNAQQFGTDSWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 376)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAP GKQRELVANMHSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQM NSLRAEDTAVYYCRWYGIQRAEGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 377)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTNYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWVGRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 378)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGK QRESVATITRDGTRNYADSLKGRFTISRDNAKNSSYLQMNSLRA EDTAVYYCYARYGDINYWGQGTLVTVSS

【０２１７】

【表１８－３３】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 379)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 380)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPGK QRELVASIAGDGRTNYAESTEGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYYLDTYAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 381)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWEGRNTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 382)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSFSHNTMGWYRQAPG KQRDLVARITTFGTTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCNGESFGRIWYNWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 383)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGK QRESLATISRGGTRTYADSVKGRFTISRDNAKNSSYLQMNSLRA EDTAVYYCYARYGDINYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 384)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSFSITSMAWYRQAPGK QRDLVAAITSFGSTNYADSVKDRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCNGRVFDHVYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 385)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMVNSMGWHRQAP GKQRELVALITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 386)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNFKIMAWHRQAPG KQRELVASLTSEGLTNYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 387)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPGK KRELVAGISSDGSTHYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWVGGYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 388)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSIFTTNSMGWHRQGPG KQRELVALIGSAGSTKYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCFYYDSRSYWGQGTLVTVSS

【０２１８】

【表１８－３４】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 389)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPG KQRELVAGSSSDGSTHYVDSVRGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYANRGFAGAPSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 390)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGK QRELVAAITSFGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLR AEDTAVYYCNARTMGRDYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 391)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGFTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSFVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 392)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 393)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 394)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAMGWYRRAPG KQRELSAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 395)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELAAGISSDGSSVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSKRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 396)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRMVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 397)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 398)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２１９】

【表１８－３５】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 399)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 400)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 401)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGK QRELAAGISSDGSKVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 402)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKIYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 403)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 404)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRIVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 405)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYYRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 406)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSGSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 407)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRFVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 408)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２０】

【表１８－３６】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 409)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 410)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 411)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 412)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRSWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 413)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVGGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 414)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 415)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSHMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 416)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRAVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 417)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 418)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELPAGISSDGSKVYAVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSPMRYWGQGTLVTVSS

【０２２１】

【表１８－３７】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 419)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGVSSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 420)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 421)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGITSSINAMGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYAGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 422)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSDINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDKSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 423)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSNGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRQVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 424)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRIVSGSSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 425)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSKNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGASMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 426)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVHGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 427)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRMVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 428)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTISGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２２】

【表１８－３８】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 429)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSNNAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 430)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGHSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 431)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSHINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSRVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGGSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 432)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSQVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 433)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINGMGWYRRAPG KQRELPAGISSDGSKAYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTASGTSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 434)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSVINAMAWYRRAPG KQRELAAGISSDGSKVYAKSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFNTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 435)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVRGSSQRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 436)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 437)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 438)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGLSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２３】

【表１８－３９】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 439)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYYDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSQRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 440)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMVYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 441)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYGDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSRSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 442)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELAAGISSDQSKVYADSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 443)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGGTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 444)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 445)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 446)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVDADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 447)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRNVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 448)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSNGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVTGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２４】

【表１８－４０】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 449)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 450)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVKGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 451)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYQDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTNSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 452)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGASMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 453)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVNLSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 454)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKYYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVTGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 455)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYAVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRKVSGSSARYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 456)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVVADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTYSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 457)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSKSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 458)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFKTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２５】

【表１８－４１】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 459)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELAAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 460)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSKSSINAMGWYRRAPG KQRELAAGISSDGSKVYAQSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTSSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 461)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRFLSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 462)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 463)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTFSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRLVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 464)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 465)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTQSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 466)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 467)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVVADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTLSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 468)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYGDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSAMRYWGQGTLVTVSS

【０２２６】

【表１８－４２】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 469)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTTSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 470)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGRTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGTSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 471)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVTADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 472)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTKSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTSSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 473)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSNGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 474)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRPVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 475)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 476)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 477)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFTTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 478)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGTKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２７】

【表１８－４３】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 479)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 480)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKLYLDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 481)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSRVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRSWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 482)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 483)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRYVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 484)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 485)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 486)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTNSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYYRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 487)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRSVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 488)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYQDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２８】

【表１８－４４】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 489)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVPSGSTSNINAMGWYRRAPG KQRELPAGISSDGTKIYADSAKVPFTITRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGTSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 490)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDRSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVAGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 491)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINALGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRIVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 490)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGVSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 491)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 492)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTASGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 493)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 494)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGTKVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 495)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELAAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 496)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２２９】

【表１８－４５】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 497)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVWGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 498)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 499)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPFK QGELPAGISPDGTKAYADSAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFHTVCGTSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 500)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSAINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSQRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 501)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 502)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYASSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 503)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSRSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISADGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTQSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 504)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYASSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTLSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 505)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 506)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２３０】

【表１８－４６】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 507)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRLVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 508)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYAGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSYMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 509)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELAAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVGGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 510)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSAVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTHSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 511)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSTSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 512)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSKSSINAMGWYRRAPG KQRELPAGISSNGTKVYADSAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVLGTSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 513)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 514)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 515)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRAWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 516)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRILSGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２３１】

【表１８－４７】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 517)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 518)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGQSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 511)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGVSSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 512)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELPAGISRDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRYVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 513)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELAAGISSDGSKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 514)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 515)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELAAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 516)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRQVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 517)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDTSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSYMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 518)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTASGSSMRYWGQGTLVTVSS

【０２３２】

【表１８－４８】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 519)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGHSMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 520)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELAAGISKDGSKVYADSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 521)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSYSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 522)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSQSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 523)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 524)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 525)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 526)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSQVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYIYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 527)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISEAGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 528)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLRCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３３】

【表１８－４９】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 529)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVGFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIRSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 530)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSVDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYIYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 531)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 532)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGK KRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 533)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISGDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 534)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYINSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 535)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSNVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYHWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 536)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 537)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGKSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 538)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３４】

【表１８－５０】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 539)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSHVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 540)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWVTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 541)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSADYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWVTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 542)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISAHGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 543)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 544)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 545)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSHVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGPTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWDTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 546)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 547)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 548)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISLDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTGRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３５】

【表１８－５１】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 549)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 550)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISAHGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 551)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 552)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 553)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVVFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSMDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 554)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 555)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYSWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 556)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTNRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 557)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 558)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSKSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３６】

【表１８－５２】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 559)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSRDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYKYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 560)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTMYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWHTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 561)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSGVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISPDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 562)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISGDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWMTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 563)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVHFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 564)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTFWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 566)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 567)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 568)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWATRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３７】

【表１８－５３】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 569)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWHTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 570)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWGTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 571)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASYSSVSRLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRNTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 572)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 573)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 574)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGRTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 575)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 576)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 577)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTSRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 578)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRVTYWGQGTLVTVSS

【０２３８】

【表１８－５４】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 579)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSVLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRTTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 580)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 581)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTGYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWATRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 582)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISGDGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 583)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYALRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 584)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSQLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 585)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 586)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSSVSFLSMAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRATYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 587)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 588)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWPTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２３９】

【表１８－５５】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 589)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISQDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 590)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISNDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 591)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 592)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWKTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 593)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 594)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 595)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTNYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 596)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYKYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 597)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 598)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRVTYWGQGTLVTVSS

【０２４０】

【表１８－５６】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 599)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 600)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 601)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVLFLSMAWYRQAPG KKRELVAGVSSDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 602)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGHTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTHWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 603)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 604)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVGFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 605)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFMSMAWYRQAP GKKRELVAGISADGSTDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 606)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYISSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYSWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 607)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVTFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 608)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２４１】

【表１８－５７】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 609)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 610)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFMSMAWYRQAP GKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 611)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSNLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 612)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASNSSVSKLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 613)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSKDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 614)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSQVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 615)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFMSMAWYRQAP GKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 616)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 617)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 618)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYQWTTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２４２】

【表１８－５８】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 619)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISATGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 620)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRMTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 621)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSSSFLSMAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 622)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISPDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 623)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVNFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTHYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWLTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 624)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYILSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYEWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 625)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 626)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 627)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSVAWYRQAPGK KRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 628)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSQVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２４３】

【表１８－５９】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 629)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIRSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 630)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTMYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 631)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYKWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 632)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSSAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 633)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 634)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISATGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 635)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISHDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 636)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISYDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 637)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWLTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 638)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS

【０２４４】

【表１８－６０】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 639)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 640)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISIDGSTDYIKSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 641)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSKDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 642)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWPTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 643)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRHTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 644)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 645)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSILSMAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAE DTAVYYCYAYRWHTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 646)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSVAWYRQAPGK KRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTNRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 647)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 648)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISYDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQGTLVTVSS

【０２４５】

【表１８－６１】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 649)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGHSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 650)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 651)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTDYYDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 652)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 653)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGVSADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYEWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 654)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPG KKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 655)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 656)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 657)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 658)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSKLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTDYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTYRYTYWGQGTLVTVSS

【０２４６】

【表１８－６２】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 659)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 660)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSLAWYRQAPGK KRELVAGISADGSTDYILSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYEWTTRYTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 661)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSLAWYRQAPGK KRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 662)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVFNESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRPAAGSPMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 663)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSEVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVDGSPLRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 664)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDDSNVYYESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSKRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 665)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTYRVNAFGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFSAGSGTEMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 666)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDESTLYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFGSLSGSSTTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 667)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSASLTNATGWYRRAPGK QRELVAGISSDDSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFGSVSGSWTRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 668)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGYPSLNNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSQVYGASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRLVSGSSMSYWGQGTLVTVSS

【０２４７】

【表１８－６３】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 669)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSSTINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTGSGTSKSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 670)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSNMYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFSNMSGTTRRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 671)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSVNALGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVPGSAMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 672)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLSNAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVSAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRAESGSSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 673)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYDDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTLYGSSRSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 674)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSTINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYDDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFSPFSGSDTGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 675)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGVSPSKNAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSAVYVGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFSTFSGSSISYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 676)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSYVYSESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTLAGSEMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 677)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTMNNAMAWYRRAP GKQRELVAGISSDSSHVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCYYFRTVSGSGVRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 678)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDSSIVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRPGAGHSNSYWGQGTLVTVSS

【０２４８】

【表１８－６４】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 679)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTTALNAMGWYRRAP GKQRELVAGISSDGSEVNTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCYYFRRASGTAMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 680)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGATSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKLSSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFTSASGTDLSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 681)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRSANGSSKRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 682)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSRVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFKTIAGAGMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 683)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLVNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSLVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRYGSGSSLSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 684)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLNNAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSVVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVPGASMKYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 685)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPVNAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFRTVDGSAISYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 686)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSMNAIGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKLYDESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVKGSGGSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 687)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETSSINAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDYSKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGSSRGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 688)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDSSKVYTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRPGPGSQMAYWGQGTLVTVSS

【０２４９】

【表１８－６５】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 689)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTYSMNAMGWYRRAP GKQRELVAGISSDGSQVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCYYFRTVAGSASGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 690)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTVSGSSYSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 691)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFINLKGSSMAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 692)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRMVTGSYGGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 693)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFKSSYGLPMRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 694)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTQVNNAMAWYRRAP GKQRELVAGISSDGSQVYYGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCYYFKTVSGQSLRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 695)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASFNAMAWYRRAPG KQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVTGRAARYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 696)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPLSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVSADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFGPAIGASRTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 697)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTFINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFRTVSGAPKSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 698)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDRSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYYFHTVSGSSMSYWGQGTLVTVSS

【０２５０】

【表１８－６６】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 699)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETDTINAVGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSKVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRRLEGYSNRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 700)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPINAIGWYRRAPGK QRELVAGISSDGSVVTTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYYFRTGSGSSMGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 701)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSITSSNAMGWYRRAPG KQRELVAGISSDGSHVHQESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYYFTTVTGSSMSYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 702)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRYSVSNLSMAWYRQAPG KKRELVAGISADGSTVYVESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYYWTERRPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 703)	EVQLVESGGGLVQPGDSLTLSCAASMSTVSVLSMAWYRQAPG KKRELVAGISSDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAIYYCYAYSWDDAHPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 704)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSYVSLLSMAWYRQAPG KKRELVAGISVDGSTHYVASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWMTRLTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 705)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSAVSVLSIAWYRQAPGK KRELVAGISTDGSKHYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYDWADAQPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 706)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASHSSVTSLSLAWYRQAPGK KRELVAGISYDGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWTDRLPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 707)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSVVKFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSRTYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYRWATRLPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 708)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDPSVWNLSMAWYRQAP GKKRELVAGISPDGSTDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNS LRAEDTAVYYCYAYKWSNRLPYWGQGTLVTVSS

【０２５１】

【表１８－６７】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 709)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVMLLSLAWYRQAPG KKRELVAGISPNGSAVYTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYGWKTRQPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 710)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSPVSNLSLAWYRQAPGK KRELVAGISPDGSTAYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWPNRRGYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 711)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASWRSVLLLSVAWYRQAPG KKRELVAGISNDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYDWTTRQRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 712)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVQYLSMAWYRQAPG KKRELVAGISTDGSAVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYNWSYAQPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 713)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSLLSLAWYRQAPGK KRELVAGISTGGSTHYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYNWTDSLQYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 714)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASLSSVSNLSIAWYRQAPGKK RELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAE DTAVYYCYAYSWTTSLPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 715)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASMYSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISNEGSTYYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYKWRSRSTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 716)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSSVSHLSLAWYRQAPGK KRELVAGISADGSHVYTNSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYSQTTRDPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 717)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASYTSVLDLSIAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSRYYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYRWTARDTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 718)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASMSDVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISAEGSTLYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWTSRLSYWGQGTLVTVSS

【０２５２】

【表１８－６８】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 719)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASESSVSFLSSAWYRQAPGK KRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWTTRSRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 720)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGDSVSLLSMAWYRQAPG KKRELVAGISANGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYNWTSRYRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 721)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSDVWYLSLAWYRQAPG KKRELVAGISDDGSRHYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYSWKTRFPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 722)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSAVAFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISPDGSTVYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWTTRYPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 723)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASFSAVAYLSMAWYRQAPG KKRELVAGISDDGSTVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYEWTNALPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 724)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASVYSVYDLSTAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSTVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 725)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGDSVSFLSMAWYRQAPG KKRELVAGISDEGSTVYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYSWTTRRQYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 726)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKK RELVAGISDDGSIVYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 727)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASADSVSFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSKHYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWEESRQYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 728)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASASSVTLLSIAWYRQAPGKK RELVAGISTDGSTDYLHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAE DTAVYYCYAYTWTTRLPYWGQGTLVTVTS

【０２５３】

【表１８－６９】

説明	配列
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 729)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASADSVSFLSIAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSKHYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWEESRQYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 730)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVWLLSMAWYRQAP GKKRELVAGISYDGSTVYVESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYSWTTRQPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 731)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSILSIAWYRQAPGKK RELVAGISDDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAE DTAVYYCYAYVWGTRLPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 732)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTAVSNLSIAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSTVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYEWTNALPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 733)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSAVSMLSLAWYRQAPG KKRELVAGISDDGSQVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLR AEDTAVYYCYAYRWEDALTYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 734)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGMTVFFLSMAWYRQAP GKKRELVAGISVDGSTVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTAVYYCYAYSWTTRYPYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 735)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASQYSVTFLSVAWYRQAPGK KRELVAGISDDGSNVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWIDSLRYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (DLL3) (SEQ ID NO: 736)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGETVSFLSLAWYRQAPGK KRELVAGISTDGSTVYFVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA EDTAVYYCYAYSWTTPRAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 737)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTRDGNVDYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 738)	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCVVSGRTDSWYVMGWFRQA PGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTASRDNAKNTAYLQ MNSLNAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGQGTQVTV SS

【０２５４】

【表１８－７０】

説明	配列
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 739)	QVQLQESGGGSVQPGGSLRVSCVVSRTIISINAMTWYHQAPG KRRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLK PEDTGVYYCNVVPPLGSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 740)	QVQLQESGGGRVQAGGSLRLSCSASARTLRLYAVGWFRQAPG KEREFVAGIGRSERTYYTDSVKGRFTLSRDNAKNTVFLEMNDLE PEDTAVYFCALTFQTTDMVDVPTTQHEYDYWGRGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 741)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 742)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTRDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKDTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 743)	QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGRYQMAWFRQAPEKER EFVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARNTVYLQMNDLKPE DTAIYYCAAALYYRDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 744)	QVQLQESGGGRVQAGESLRLSCSTSTRTLKLYAVGWFRQAPG KERDFVAGIGRSERIYYIDSVKGRFTLSRDNAKNTVFLEMNDLEP EDTAVYFCAATFQTSDNVGVPTVQHEYDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 745)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 746)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATFTRDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNTDLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 747)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSLKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 748)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRYQMAWFRQAPEKER EFVGTISSGDSTWYTNSLKGRFAISRDSARDTVYLQMNDLKPE DTAVYYCAAALYYRDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS

【０２５５】

【表１８－７１】

説明	配列
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 749)	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAVSGSIVTINAMTWYRQAPG KRRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISRDNAKNTAHLQMNSLN PEDTGVYYCNVVPPLGSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 750)	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAVSRSIVSIKSMTWYRQAPGK RRELVALITSGGETNYSDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTGVYYCNVVPPLGSWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 751)	QVQLQESGGGLVETGGSLRLSCAGSGSTFRHHAMAWFRQTP GKEREFVSAINDHGDRTKYLDSVRGRFTISRDNTDNMVYLQM TDLRPEDTANYSCAAGPLVDYLETTPLVYTYWGHGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 752)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 753)	QVQLQESGGGSVQAGGSLTLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 754)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASVSIFSVNAVDWYRQSPG KERELVAIMTSDGSTNYGDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNL KPEDTAVYYCNTVPPRYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 755)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTRDGNIDYADSVKGRFTISRDSAKNTVYLQMSSLK PEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 756)	QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGRYQLAWFRQAPEKVRE FVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARNTVYLQMNDLKPED TAVYYCAAALYYRDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 757)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRYHMAWFRQAPEKER EFVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARNTAYLQMNDLKPE DTAVYYCAAALYYGDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 758)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYTDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS

【０２５６】

【表１８－７２】

説明	配列
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 759)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQTPG KQRELVATSTRDANTDYAGSVKGRFTISRDNAKDTVYLQMNSL KPEDTAVYYCHADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 760)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRYNMAWFRQAPEKER EFVGTITSADSTWYTNSVKGRFAITQDSARNTVYLQMNDLKPE DTAVYYCAAALYYGDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 761)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRYQMAWFRQAPEKER EFVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARTTVYLQMNDLKPE DTAVYYCAAALYYRDSWRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 762)	QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCAATGRYHLAWFRQAPEKERE FVGTITSADSTWYTNSVKGRFAITRDSARNTVYLQMNDLKPED TAVYYCAAALYYGDSRRAADYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 763)	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCADSGRSFSNYIMGWFRQAP GKEREFVAGLGWSPGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNMVYLQ MNSLNPEDTAVYYCAARRGDVIYTTPWNYVYWGQGTQVTVS S
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 764)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTPVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 765)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAAPGRYQMAWFRQAPEKER EFVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARNTVYLQMNDLKSE DTAVYYCAAALYYRDSRRAIDYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 766)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMAWFRQAP GKQRELVARITSGGTTDYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMN SLKPEDTAVYYCAADLTYRNLLLKLPHYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 767)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNADLRTPVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 768)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTWDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS

【０２５７】

【表１８－７３】

説明	配列
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 769)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPG KQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSL KPDDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 770)	QVQLQESGGGLVQAGESLSLSCAASGNDFVITDMHWYRQAP GKQREWVATITRFATTNYADSVKGRFTISRDNAKNTWYLQMN SLKPDDTAVYYCKAIGLRGVPDVNRQFEVWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 771)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGAIAYIYGMGWYRQAP GNQRELVAAISSGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LKPEDTAVYYCNADVRTSRNLVRSDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 772)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRYHTAWFRQAPEKERE FVGTISSGDSTWYTNSVKGRFAISRDSARNTVYLQMNDLKPED TAVYYCAAALYYGDSRRAGDYPYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 773)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIAYIYTMNWYRQAPG KQRELVATSTHAGNTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCNVDLRTAVDLIRANYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 774)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIAYIYTMGWYRQAPG KQRELVATSTHDGNSDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNTL KPDDTAVYYCNADLRTPVDRIRGNFWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 775)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSIAYIYTMDWYRQAPGK QRELVATSTRDGNVDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCNADLRTAVDLIRANYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 776)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVMGWFRQAP GKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 777)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASARTLRLYAVGWFRQAPGK EREFVAGIGRSERTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCALTFQTTDMVDVPTTQHEYDYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 778)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSIVTINAMTWYRQAPGK RRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCNVVPPLGSWGLGTQVTVSS

【０２５８】

【表１８－７４】

説明	配列
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 779)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRYHMAWFRQAPGKERE FVGTISSGDSTWYTNSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAAALYYGDSRRAADYPYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 780)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFRHHAMAWFRQTPG KEREFVSAINDHGDRTKYLDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAAGPLVDYLETTPLVYTYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 781)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRSFSNYIMGWFRQAPG KEREFVAGLGWSPGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARRGDVIYTTPWNYVYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 782)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTFSSYAMAWFRQAPGK QRELVARITSGGTTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAADLTYRNLLLKLPHYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 783)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASVSIFSVNAVDWYRQSPGK ERELVAIMTSDGSTNYDDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCNTVPPRYWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 784)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGNDFVITDMHWYRQAPG KQREWVATITRFATTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCKAIGLRGVPDVNRQFEVWGLGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EGFR) (SEQ ID NO: 785)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGAIAYIYGMGWYRQAPGK QRELVAAISSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCNADVRTSRNLVRSDYWGLGTQVTVSS
リンカー配列 L001(太字かつ斜体の残基で識別される)およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される)を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 786)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ***GGG*** ***GGLDGNEEPGG***LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS GGGG**<u>KPLGLQARVV</u>**GGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS

【０２５９】

【表１８－７５】

説明	配列
	GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVMGWF RQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVT VSSHHHHHH
リンカー配列 L040 (太字かつ斜体の残基で識別される) およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される) を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQG***GG*** ***GGLDGNEEPGG***LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG**P** **QASTGRSGG**GGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVMGWF RQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVT VSSHHHHHH
リンカー配列 L041 (太字かつ斜体の残基で識別される) およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される) を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 788)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ***GGG*** ***GGLDGNEEPGG***LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS GGGG**PQGSTGRAAG**GGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYV MGWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDN

【０２６０】

【表１８－７６】

説明	配列
	SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGL GTQVTVSSHHHHHH
リンカー配列 L042 (太字かつ斜体の残基で識別される) およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される) を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 789)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ***GGG GGLDGNEEPGG***LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG**P PASSGRAGG**GGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYV MGWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGL GTQVTVSSHHHHHH
リンカー配列 L045 (太字かつ斜体の残基で識別される) およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される) を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 790)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ***GGG GGLDGNEEPGG***LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG**P IPVQGRAH**GGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSS GGGGSGGGS EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVMGWFRQAP GKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSH HHHHH

【０２６１】

【表１８－７７】

説明	配列
切断不可能なリンカー配列(太字かつ斜体の残基で識別される)およびマスキング配列 M027(太字かつ下線が引かれた残基で識別される)を含有する例示的な EGFR ProTriTAC (SEQ ID No. 791)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGG GGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG***S*** ***GGGGSGGVV***GGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYV MGWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGL GTQVTVSSHHHHHH
例示的な GFP TriTAC 配列 (SEQ ID No. 792)	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAP GKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
例示的な EGFR TriTAC 配列 (SEQ ID No. 793)	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVMGWFRQAP GKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKT

【０２６２】

【表１８－７８】

説明	配列
	TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLH HHHHH
例示的な抗CD3 scFv (SEQ ID NO: 794)	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 804) EPL90	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPG NERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 805) EPL118	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMGWFRQSPG NERELVATVSSGDFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYFCGATFVRSDGHHTIYGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 806) EPL138	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWYRQFPG NERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 807) EPL145	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMGWFRQSPG NERELVATVSSGGFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAVYFCGATFVRSDGHHTIYGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 808) EPL164	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWYRQSPG TQPELVATISSTGFTNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYFCGATFLRSDGQHSIYGQGTQVTVSS

【０２６３】

【表１８－７９】

説明	配列
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 809) EPL31	QVQLQESGGGLVHTGGSLRLSCAASGDTFLRYAMGWFRQAP GKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISRDNTKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 810) EPL55	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGDTFLRYAMGWFRQAP GKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISRDNTKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 811) EPL57	QVQLQESGGGLVHTGGSLRLSCAFSGDTFLRYAMGWFRQAP GKEREFVAAITWNGGNTDYADSLKGRFTISRDNTKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 812) EPL136	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFLRYAMGWFRQAP GKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISRDNTKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 813) EPL15	QVQLQESGGGSVLAGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPG KGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRFTISRDNAKNELYLEMN NLKPEDTAVYYCARGSDKGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 814) EPL34	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAP GKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRFTISRDNAKNELYLEM NNLKPEDTAVYYCARGSDKGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 815) EPL86	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMSWVRQAP GKGLEWVSGIHYGDHTTHYADFVKGRFTISRDDAKNTLYLQM NSLKPEDTAVYYCARGSTKGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 816) EPL153	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMSWVRQAP GKGLEWVSSIHYGDHTTHYADFVKGRFTISRDDAKNTLYLQMN SLKPEDTAVYYCEKGTTRGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 817) EPL20	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASGNVFRAATMAWYRQAP EKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLKPEDTAVYYCNAGYLTSLGPKNYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 818) EPL70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNVFRAATMAWYRQAP EKXREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNT LKPEDTAVYYCNAGYLTSLGPKNYWGQGTQVTVSS

【０２６４】

【表１８－８０】

説明	配列
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 819) EPL125	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNVFRAATMAWYRQVP EKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLKPEDTAVYYCNALYLTSLGPKSYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 820) EPL13	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGNHWMYWYRQA PGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNARNTVYLQMYS LKPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 821) EPL129	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFAFGNHWMYWYRQA PGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNARNTVYLQMYS LRPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 822) EPL159	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFAFGNHWMYWYRQA PGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNARNTVYLQMYS LKPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 823) EPL120	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASISWYRQSPGN ERELVATINSGGFTNYADSVLGRFTISRDNAKNTGYLQMNSLKP EDTAVYFCAATFLRSDGQPPIWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 824) EPL126	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMGWYRQSPG NERELVATINSGGFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTGYLQMNSL KPEDTAVYFCAATFLRSDGQPPIWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 825) EPL60	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASEYILSMYRMAWYRQAP GKVRELVADMSSGGTTNYADFVKGRFTISRDNDRNTVYLQMN RLQPEDTAAYYCNVAGRTGPPSYDAFNNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 826) EPL156	QVQLQESGGGLVQPGASLRVSCAASEYILSMYRMAWYRQAP GKVRELVADMSSGGTTNYADFVKGRFTISRDNDRNTVYLQMN RLQPEDTAAYYCNVAGRTGPPSYDAFNNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 827) EPL2	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISSFIAVGWYRQAPGK ERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISRDNAKNTVLLQMTSLKP EDTAVYYCNAGGLYFSNAYTQGDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 828) EPL43	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASESISSFIAVGWYRQAPGK ERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISRDNAKNTVLLQMTSLKP EDTAVYYCNAGGLYFSNAYTQGDYWGQGTQVTVSS

【０２６５】

【表１８－８１】

説明	配列
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 829) EPL10	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFRANVMGWYRQAP GKQHELVARIDPGGTTTYADPVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNS LKPDDTAVYYCNAIILLSGGPKDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 830) EPL49	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAPSGRTSSIFGMGWFRQAPG KEREFVASINWSGGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNEMYLQMN SLKFEDTAVYVCAAAVLTNKPSWNFWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 831) EPL58	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGPIFSDTIRTMGWYRQA AGKQRELVATIASFPSRTNYVDSVKGRFTISRDIAKNTVYLQMD SLKPEDTAVYYCNVDLASIPTKTYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 832) EPL74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFGINAMGWYRQAP GKQRESVAFITIGGNTNYLDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNG LKPEDTAVYYCNTNPPLILTAGGLYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 833) EPL78	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCATSANRFNINVMGWYRQAP GQQRELVATINIGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQLSDL KPEDTAVYYCNVKLRVSGPTGPNVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 834) EPL82	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCTASGTILSTMAWYRQAPGKQ RELVATISRGGTTNYSDSVKGRFAISRDSTKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCNTPLTDYGMGYNWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 835) EPL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSLNTLAWYRQAPGR QRDLIARITGGGTTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNLMVRHPSGSTYEYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 836) EPL97	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIFRGTTMGWFRQAPG KQRESVASISPLGTTSYSGSVEGRFTVSRDNAKNTLFLQMNSLK SEDTAVYYCNAIQVTNVGPRVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 837) EPL109	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCASSGFTLDDYTIGWFRQAPG KEREGVSCISRRDDSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMISL RPEDTAVYYCAATPRSYTLRCLGKFDFQGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 838) EPL117	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIVRMTNMAWYRQA PGKQREFVATISAGGSTTYVDSVKDRFTISRDNTKNTVYLQMN YLKPEDTAVYYCATGSILTNRGAIPGSWGHGTQVTVSS

【０２６６】

【表１８－８２】

説明	配列
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 839) EPL127	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFAFNDHAILWFRQAPG KEREGVSEICRDGTTYYTDSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSVK TDDTAVYYCAVDRRRYYCSGNRAFSSDYYYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 840) EPL152	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVHSGSIFRASTMAWYRQAPG KQRELVAQIMSGGGTNYAGSVKGRFTISRDNANNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCNAAQITSWGPKVYWGQGTQVTVSS
例示的な抗標的 (EpCAM) (SEQ ID NO: 841) EPL189	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRINSINTMGWYRQAPG NQRELVAEITRGGTTNYADSVQGRYAISRDNAKNLVYLQMNSL KPEDTDVYYCNAQTFPTFSRPTGLDYWGQGTQVTVSS
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 842) EPL10	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFR ANVMGWYRQAPGKQHELVARIDPGGTTTYADPVKGRFTISRD NAKKTVYLQMNSLKPDDTAVYYCNAIILLSGGPKDYWGQGTQ VTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 843) EPL109	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCASSGFTLD DYTIGWFRQAPGKEREGVSCISRRDDSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMISLRPEDTAVYYCAATPRSYTLRCLGKFDFQGQG TQVTVSSHHHHHH*

【０２６７】

【表１８－８３】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 844) EPL117	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIVR MTNMAWYRQAPGKQREFVATISAGGSTTYVDSVKDRFTISRD NTKNTVYLQMNYLKPEDTAVYYCATGSILTNRGAIPGSWGHGT QVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 845) EPL120	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFR AASISWYRQSPGNERELVATINSGGFTNYADSVLGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLKPEDTAVYFCAATFLRSDGQPPIWGQGTQVT VSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 846) EPL125	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNVFR AATMAWYRQVPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRD NAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYYCNALYLTSLGPKSYWGQGTQ VTVSSHHHHHH*

【０２６８】

【表１８－８４】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 847) EPL127	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFAFN DHAILWFRQAPGKEREGVSEICRDGTTYYTDSVKGRFTISSDNA KNTVYLQMNSVKTDDTAVYYCAVDRRRYYCSGNRAFSSDYYY WGQGTQVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 848) EPL13	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFG NHWMYWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRD NARNTVYLQMYSLKPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSSHH HHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 849) EPL136	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFL RYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISR DNTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYW GQGTQVTVSSHHHHHH*

【０２６９】

【表１８－８５】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 850) EPL138	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFR AASMDWYRQFPGNERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQV TVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 851) EPL145	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFR AASMGWFRQSPGNERELVATVSSGGFTNYADSVKGRFTISRD NAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCGATFVRSDGHHTIYGQGTQ VTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 852) EPL152	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVHSGSIFR ASTMAWYRQAPGKQRELVAQIMSGGGTNYAGSVKGRFTISR DNANNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNAAQITSWGPKVYWGQ GTQVTVSSHHHHHH*

【０２７０】

【表１８－８６】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 853) EPL153	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DWAMSWVRQAPGKGLEWVSSIHYGDHTTHYADFVKGRFTIS RDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCEKGTTRGQGTQVTVSSH HHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 854) EPL156	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGASLRVSCAASEYILS MYRMAWYRQAPGKVRELVADMSSGGTTNYADFVKGRFTISR DNDRNTVYLQMNRLQPEDTAAYYCNVAGRTGPPSYDAFNN WGQGTQVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 855) EPL164	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFR AASMDWYRQSPGTQPELVATISSTGFTNYANSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGQHSIYGQGTQV TVSSHHHHHH*

【０２７１】

【表１８－８７】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 856) EPL189	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRINSI NTMGWYRQAPGNQRELVAEITRGGTTNYADSVQGRYAISRD NAKNLVYLQMNSLKPEDTDVYYCNAQTFPTFSRPTGLDYWGQ GTQVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 857) EPL2	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISSFI AVGWYRQAPGKERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISRDNAK NTVLLQMTSLKPEDTAVYYCNAGGLYFSNAYTQGDYWGQGT QVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 858) EPL20	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASGNVFR AATMAWYRQAPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRD NAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYYCNAGYLTSLGPKNYWGQGT QVTVSSHHHHHH*

【０２７２】

【表１８－８８】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 859) EPL34	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFS SYYMSWVRQAPGKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRFTISR DNAKNELYLEMNNLKPEDTAVYYCARGSDKGQGTQVTVSSHH HHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 860) EPL49	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAPSGRTSSI FGMGWFRQAPGKEREFVASINWSGGSTSYADSVKGRFTISRD NAKNEMYLQMNSLKFEDTAVYVCAAAVLTNKPSWNFWGQG TQVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 861) EPL58	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGPIFS DTIRTMGWYRQAAGKQRELVATIASFPSRTNYVDSVKGRFTIS RDIAKNTVYLQMDSLKPEDTAVYYCNVDLASIPTKTYWGQGTQ VTVSSHHHHHH*

【０２７３】

【表１８－８９】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 862) EPL74	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFGI NAMGWYRQAPGKQRESVAFITIGGNTNYLDSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNTNPPLILTAGGLYWGQGTQ VTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 863) EPL78	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCATSANRFN INVMGWYRQAPGQQRELVATINIGGSTDYADSVKGRFTISRD NAKNTVYLQLSDLKPEDTAVYYCNVKLRVSGPTGPNVYWGQG TQVTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 864) EPL82	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCTASGTILST MAWYRQAPGKQRELVATISRGGTTNYSDSVKGRFAISRDSTKN TVYLQMNSLKPEDTAVYYCNTPLTDYGMGYNWGQGTQVTVS SHHHHHH*

【０２７４】

【表１８－９０】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 865) EPL83	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSL NTLAWYRQAPGRQRDLIARITGGGTTVYADSVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNLMVRHPSGSTYEYWGQGTQ VTVSSHHHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 866) EPL86	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DWAMSWVRQAPGKGLEWVSGIHYGDHTTHYADFVKGRFTIS RDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARGSTKGQGTQVTVSSH HHHHH*
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 867) EPL90	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFR AASMAWYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQV TVSSHHHHHH*

【０２７５】

【表１８－９１】

説明	配列
例示的な抗 CD3/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 868) EPL97	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIFRG TTMGWFRQAPGKQRESVASISPLGTTSYSGSVEGRFTVSRDNA KNTLFLQMNSLKSEDTAVYYCNAIQVTNVGPRVYWGQGTQVT VSSHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 869) EPL10	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFRANVMGWY RQAPGKQHELVARIDPGGTTTYADPVKGRFTISRDNAKKTVYL QMNSLKPDDTAVYYCNAIILLSGGPKDYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 870) EPL109	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCASSGFTLDDYTIGWFR QAPGKEREGVSCISRRDDSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQ MISLRPEDTAVYYCAATPRSYTLRCLGKFDFQGQGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*

【０２７６】

【表１８－９２】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 871) EPL117	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIVRMTNMAW YRQAPGKQREFVATISAGGSTTYVDSVKDRFTISRDNTKNTVYL QMNYLKPEDTAVYYCATGSILTNRGAIPGSWGHGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*	10
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 872) EPL120	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASISWYRQ SPGNERELVATINSGGFTNYADSVLGRFTISRDNAKNTGYLQM NSLKPEDTAVYFCAATFLRSDGQPPIWGQGTQVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCAS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*	20 30
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 873) EPL125	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNVFRAATMAWY RQVPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNTLKPEDTAVYYCNALYLTSLGPKSYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH*	40

【０２７７】

【表１８－９３】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 874) EPL127	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFAFNDHAILWFR QAPGKEREGVSEICRDGTTYYTDSVKGRFTISSDNAKNTVYLQ MNSVKTDDTAVYYCAVDRRRYYCSGNRAFSSDYYYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLV PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF GGGTKLTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 875) EPL13	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGNHWMYW YRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNARNTVYL QMYSLKPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 876) EPL136	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFLRYAMGWF RQAPGKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISRDNTKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDYWGQGTQVTV SSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHHH*

【０２７８】

【表１８－９４】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 877) EPL138	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWY RQFPGNERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCAS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 878) EPL145	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMGWF RQSPGNERELVATVSSGGFTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAVYFCGATFVRSDGHHTIYGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 879) EPL152	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVHSGSIFRASTMAWYR QAPGKQRELVAQIMSGGGTNYAGSVKGRFTISRDNANNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCNAAQITSWGPKVYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*

【０２７９】

【表１８－９５】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 880) EPL153	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMSWV RQAPGKGLEWVSSIHYGDHTTHYADFVKGRFTISRDDAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYYCEKGTTRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 881) EPL156	GGGSQVQLQESGGGLVQPGASLRVSCAASEYILSMYRMAWY RQAPGKVRELVADMSSGGTTNYADFVKGRFTISRDNDRNTVY LQMNRLQPEDTAAYYCNVAGRTGPPSYDAFNNWGQGTQVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 882) EPL164	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWY RQSPGTQPELVATISSTGFTNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGQHSIYGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCAS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*

【０２８０】

【表１８－９６】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 883) EPL189	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRINSINTMGWYR QAPGNQRELVAEITRGGTTNYADSVQGRYAISRDNAKNLVYLQ MNSLKPEDTDVYYCNAQTFPTFSRPTGLDYWGQGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 884) EPL2	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISSFIAVGWYRQ APGKERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISRDNAKNTVLLQMT SLKPEDTAVYYCNAGGLYFSNAYTQGDYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 885) EPL20	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASGNVFRAATMAWY RQAPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNTLKPEDTAVYYCNAGYLTSLGPKNYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*

【０２８１】

【表１８－９７】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 886) EPL34	GGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVR QAPGKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRFTISRDNAKNELY LEMNNLKPEDTAVYYCARGSDKGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 887) EPL49	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAPSGRTSSIFGMGWFR QAPGKEREFVASINWSGGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNEMYL QMNSLKFEDTAVYVCAAAVLTNKPSWNFWGQGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 888) EPL58	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGPIFSDTIRTMGW YRQAAGKQRELVATIASFPSRTNYVDSVKGRFTISRDIAKNTVYL QMDSLKPEDTAVYYCNVDLASIPTKTYWGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCAS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*

【０２８２】

【表１８－９８】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 889) EPL74	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFGINAMGWYR QAPGKQRESVAFITIGGNTNYLDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNGLKPEDTAVYYCNTNPPLILTAGGLYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 890) EPL78	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCATSANRFNINVMGWY RQAPGQQRELVATINIGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYL QLSDLKPEDTAVYYCNVKLRVSGPTGPNVYWGQGTQVTVSSG GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 891) EPL82	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCTASGTILSTMAWYRQA PGKQRELVATISRGGTTNYSDSVKGRFAISRDSTKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCNTPLTDYGMGYNWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH*

【０２８３】

【表１８－９９】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 892) EPL83	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSLNTLAWYR QAPGRQRDLIARITGGGTTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNLMVRHPSGSTYEYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 893) EPL86	GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMSWV RQAPGKGLEWVSGIHYGDHTTHYADFVKGRFTISRDDAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYYCARGSTKGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH*
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 894) EPL90	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMAWYR QSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCAS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*

【０２８４】

【表１８－１００】

説明	配列
例示的な抗 EpCAM/抗 EpCAM の融合タンパク質(SEQ ID NO: 895) EPL97	GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIFRGTTMGWFR QAPGKQRESVASISPLGTTSYSGSVEGRFTVSRDNAKNTLFLQ MNSLKSEDTAVYYCNAIQVTNVGPRVYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH*
例示的なヒト化抗 **EpCAM** 配列 **(SEQ ID No. 896)**	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFAFGNHWMYWYRQAP GRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGTSDNWGQGTLVTVSS
例示的なヒト化抗 **EpCAM** 配列 **(SEQ ID No. 897)**	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFIFRAASMDWYRQFPG NERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTVSS
例示的なヒト化抗 **EpCAM** 配列 **(SEQ ID No. 898)**	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPG NERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTVSS
例示的なヒト化抗 **CD3/**抗 **EpCAM** 配列名称 H13 (SEQ ID No. 899)	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFAFG NHWMYWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGTSDNWGQGTLVTVSSHH HHHH*

【０２８５】

【表１８－１０１】

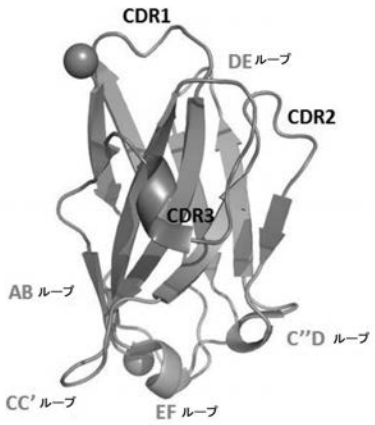
説明	配列
例示的なヒト化抗 **CD3/**抗 **EpCAM** 配列名称 H138 (SEQ ID No. 900)	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFIFRA ASMDWYRQFPGNERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTV SSHHHHHH*
例示的なヒト化抗 **CD3/**抗 **EpCAM** 配列名称 H90 (SEQ ID No. 901)	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFIFRA ASMAWYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTV SSHHHHHH*
SEQ ID No. 902	QDGNEEMGGITQ
SEQ ID No. 903 AB ループオリゴ WT	LVQPGN
SEQ ID No. 904 C"D ループオリゴ WT	DSVKGR
SEQ ID No. 905 EF ループオリゴ WT	SLRPED
EpCAM H90 TriTAC C2854 (SEQ ID No. 906)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGG GGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG

【０２８６】

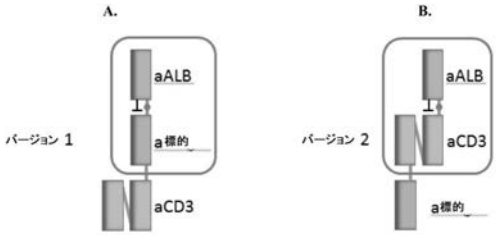
【表１８－１０２】

説明	配列
	NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD QVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLTLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPGNEREL VASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTVSSHHHHHH
EpCAM H90 ProTriTAC (L040) C2704 (SEQ ID No. 907)	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPG GSLTLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPGNERELVASISSG AFTNYADSVKARFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCGATFLRSDGHHTINGQGTLVTVSSHHHHHH
EpCAM H90 ProTriTAC (NCLV) C2302 (SEQ ID No. 908)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ GGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGVVGGGGTQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCT LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFI FRAASMAWYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHH TINGQGTLVTVSSHHHHHH

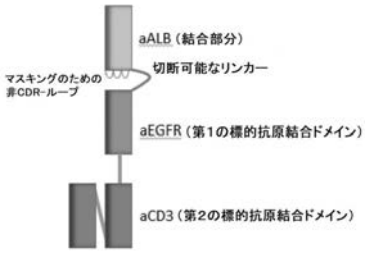
【図１】


CDR1
DEループ
CDR2
CDR3
ABループ
C''Dループ
CC'ループ
EFループ

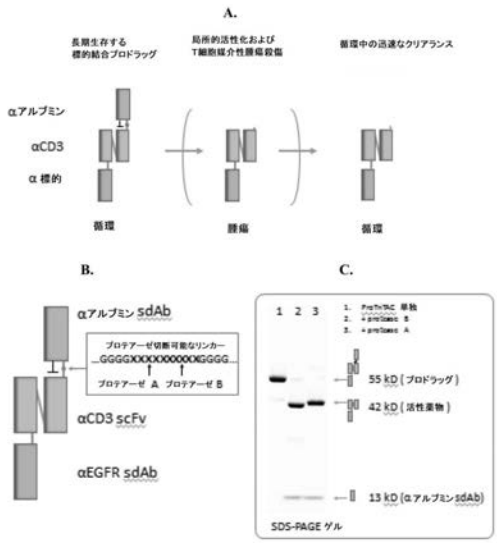
【図２】


A.
B.
バージョン１
aALB
aα標的
aCD3
バージョン２
aALB
aCD3
aα標的

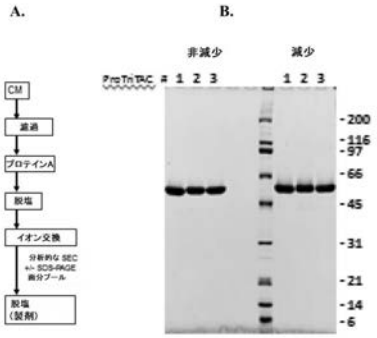
【図３】


aALB（結合部分）
切断可能なリンカー
マスキングのための
非CDR-ループ
aEGFR（第１の標的抗原結合ドメイン）
aCD3（第２の標的抗原結合ドメイン）

【図４】

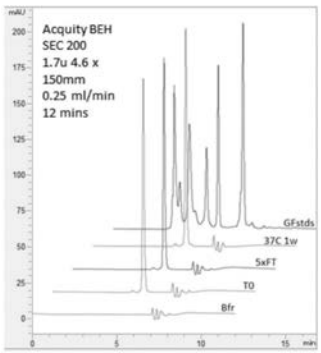

A.
長期生存する
標的結合プロドラッグ
局所的活性化および
T細胞媒介性腫瘍殺傷
循環中の迅速なクリアランス
αアルブミン
αCD3
α標的
循環
腫瘍
循環
B.
C.
αアルブミン sdAb
プロテアーゼ切断可能なリンカー
GGGGXXXXXXXXXXGGGG
プロテアーゼ A
プロテアーゼ B
αCD3 scFv
αEGFR sdAb
1 2 3
55 kD（プロドラッグ）
42 kD（活性薬物）
13 kD（αアルブミン sdAb）
SDS-PAGE ゲル

【図５】


A.
B.
非減少
減少
ProTriTAC
1 2 3
1 2 3
CM
濾過
プロテインA
脱塩
イオン交換
脱塩
（賦形剤）
200
116
97
66
45
31
21
14
6

【図６】

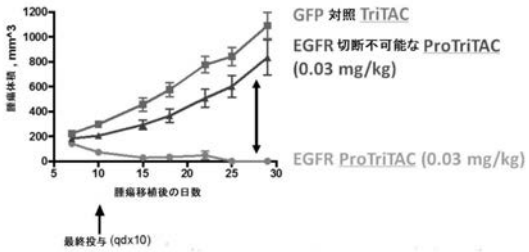
A.



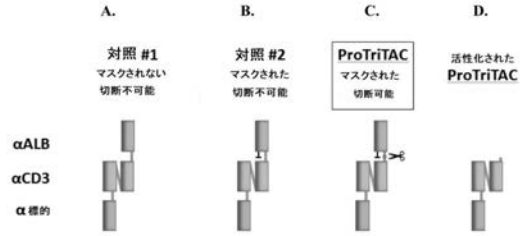
B.

条件	% HMW	%主要	% LMW
T0	1.7	96.0	2.3
5x FT	1.6	97.0	1.4
37C 1w	2.6	95.4	2.0

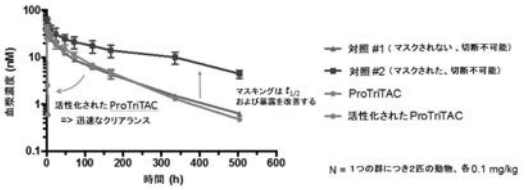
【図７】



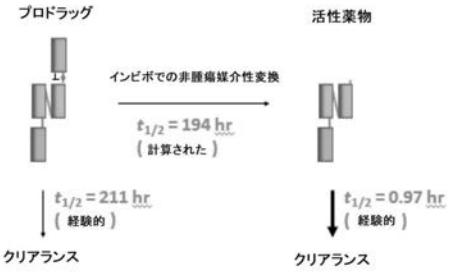
【図８】



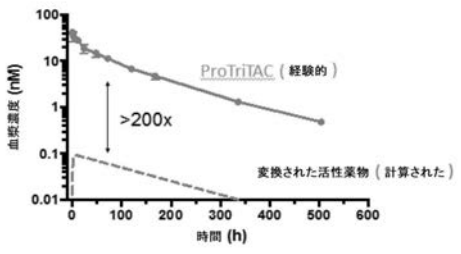
【図９】



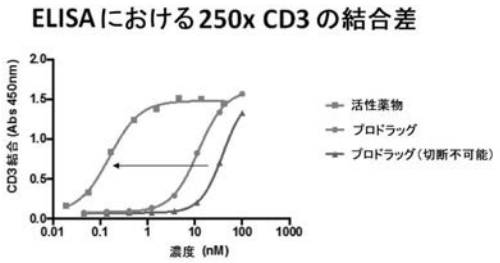
【図１０】



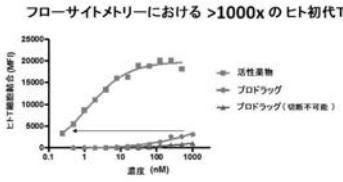
【図１１】



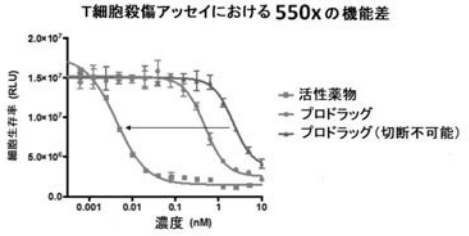
【図１２】



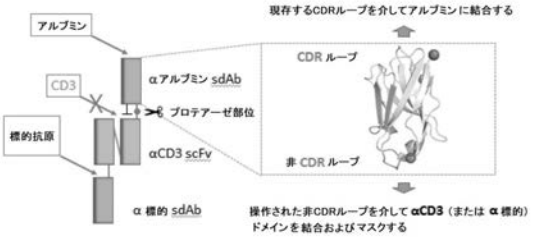
【図１３】



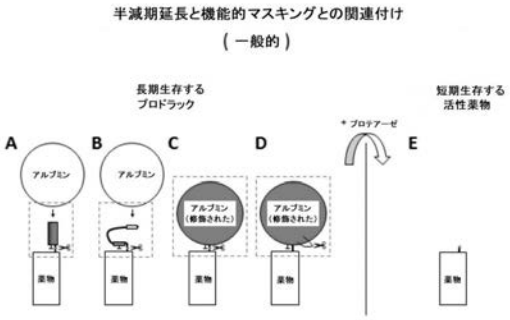
【図１４】



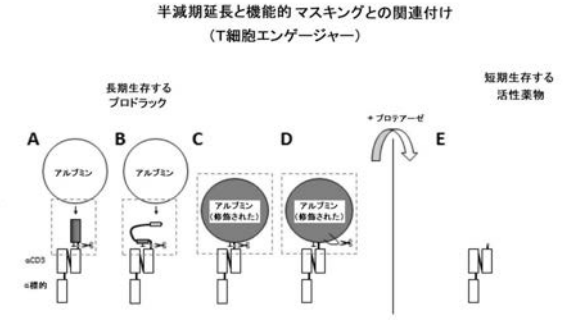
【図１５】



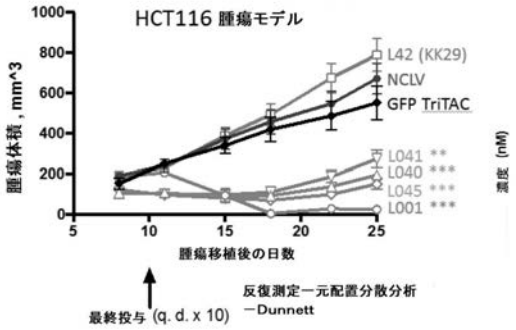
【図１６】



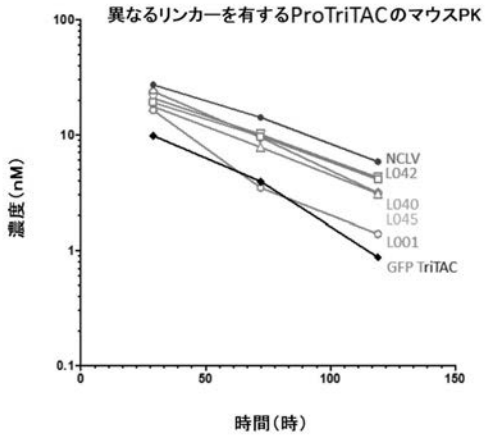
【図１７】



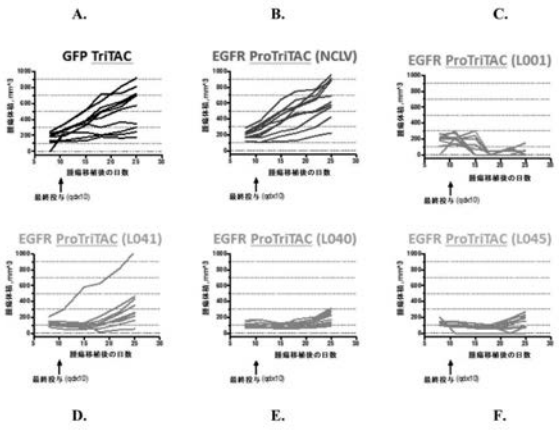
【図１８】



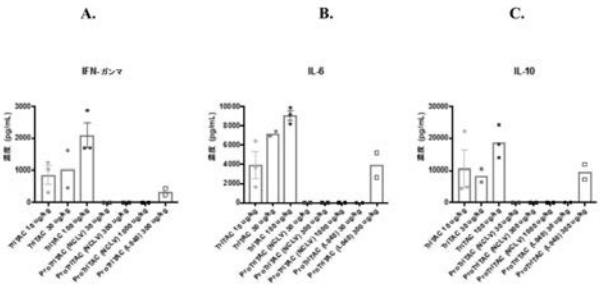
【図１９】



【図２０】

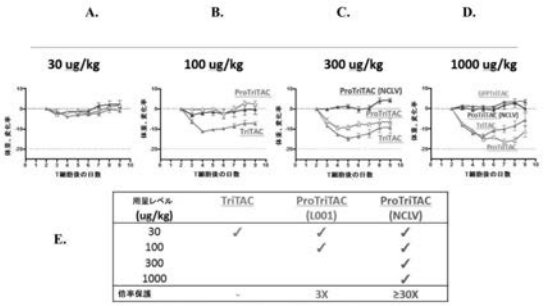


【図２１】



投与の4時間後

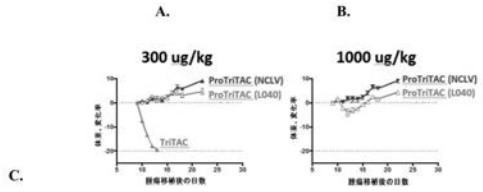
【図２２】



E.

用量レベル (ug/kg)	TriTAC	ProTriTAC (L001)	ProTriTAC (NCLV)
30	✓	✓	✓
100		✓	✓
300			✓
1000			✓
倍率保護	-	3X	≥30X

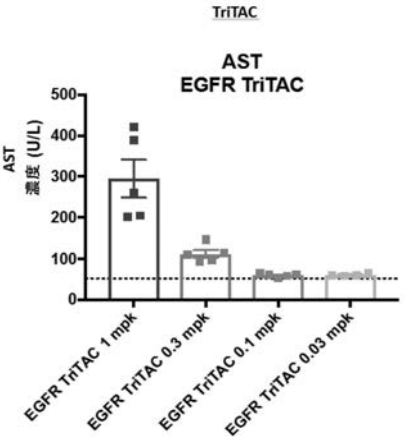
【図２３】



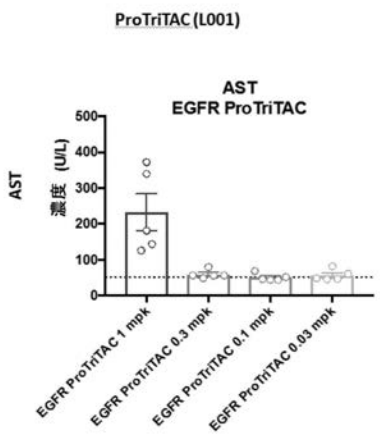
C.

用量レベル (ug/kg)	TriTAC	ProTriTAC (L001)	ProTriTAC (L040)	ProTriTAC (NCLV)
30	✓	✓	✓	✓
100		✓	✓	✓
300			✓	✓
1000			✓	✓
倍率保護	-	3X	≥30X	≥30X

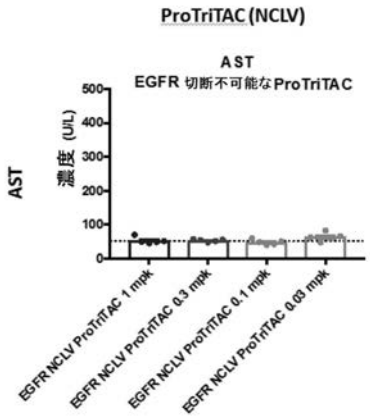
【図２４Ａ】



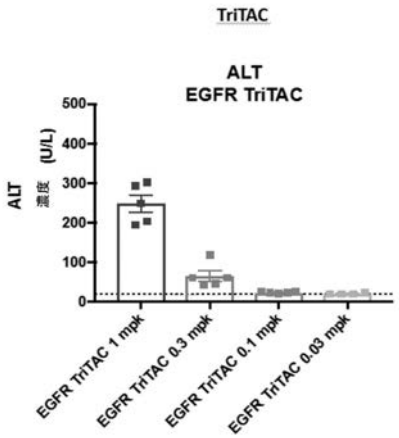
【図２４Ｂ】



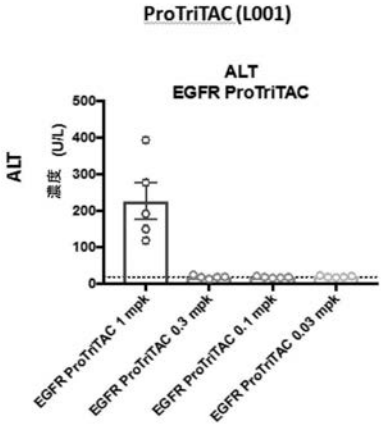
【図２４Ｃ】



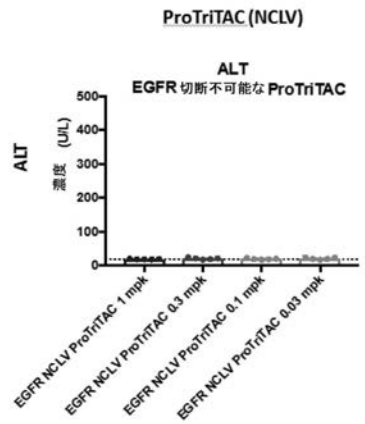
【図２５Ａ】



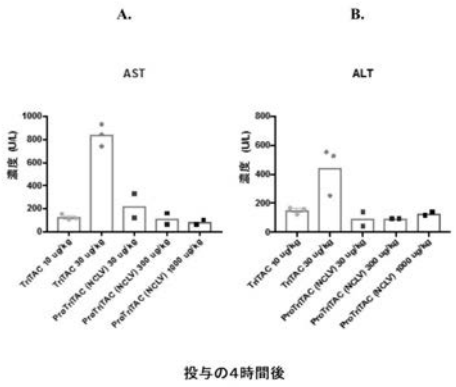
【図２５Ｂ】



【図２５Ｃ】

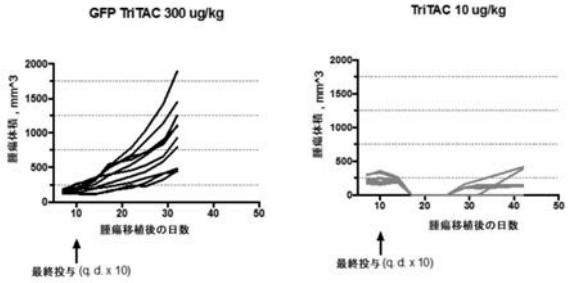


【図２６】

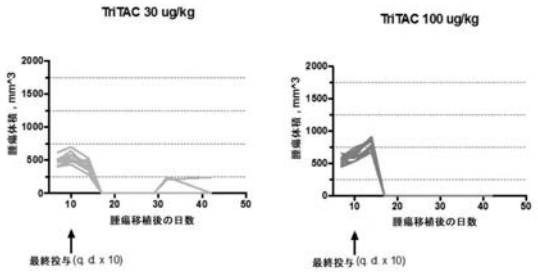


投与の4時間後

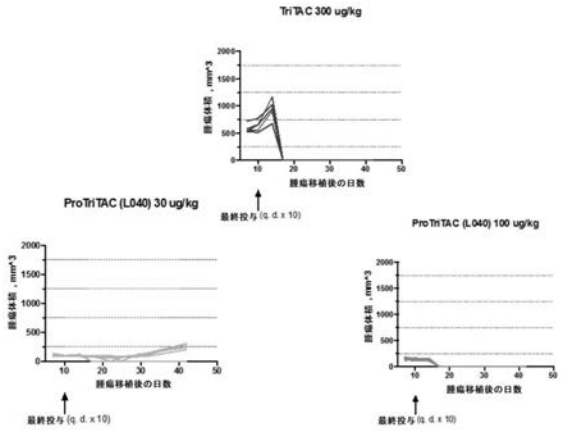
【図２７Ａ】



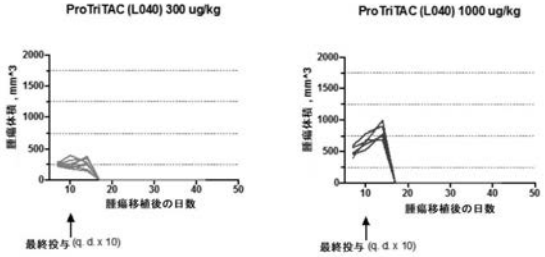
【図２７Ｂ】



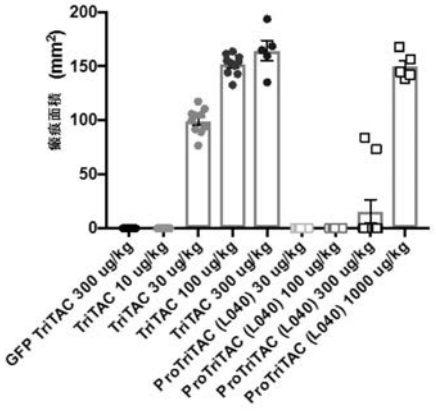
【図２７Ｃ】



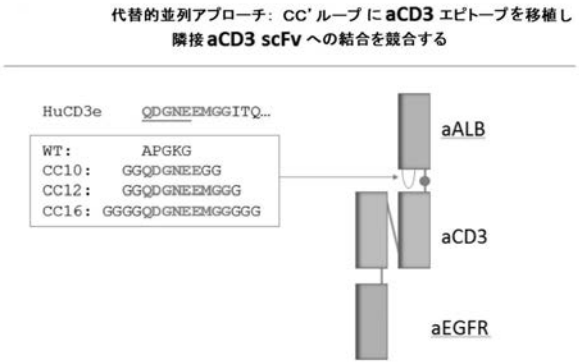
【図２７Ｄ】



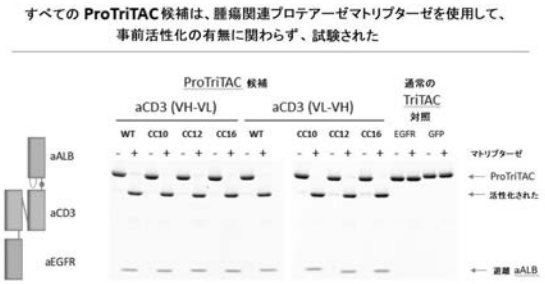
【図２８】



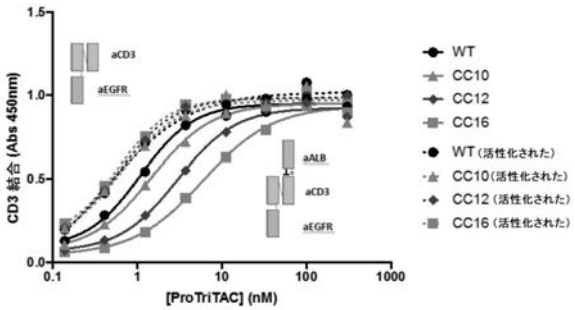
【図２９】



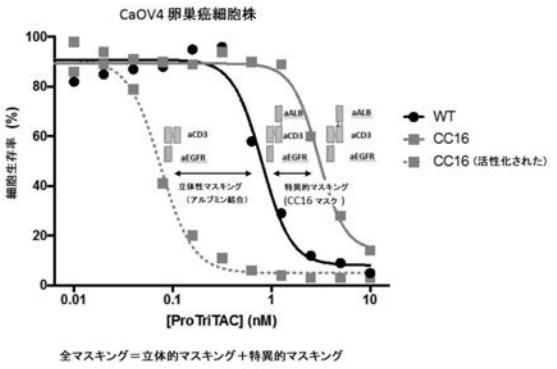
【図３０】



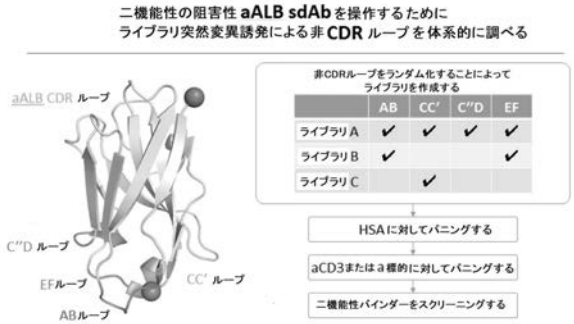
【図３１】



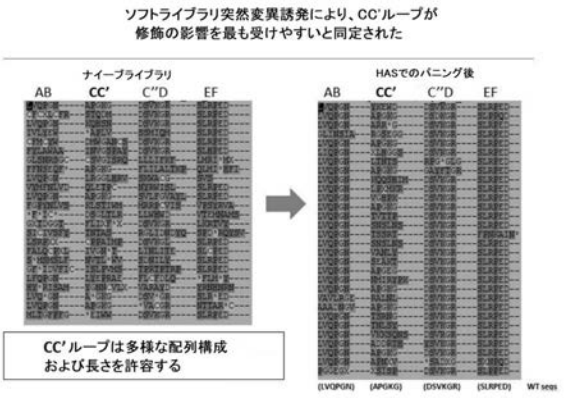
【図３２】



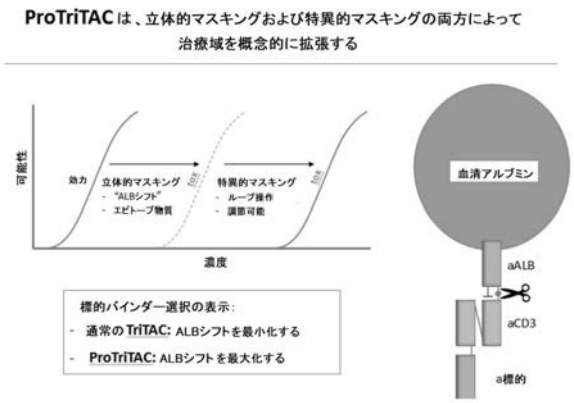
【図３３】



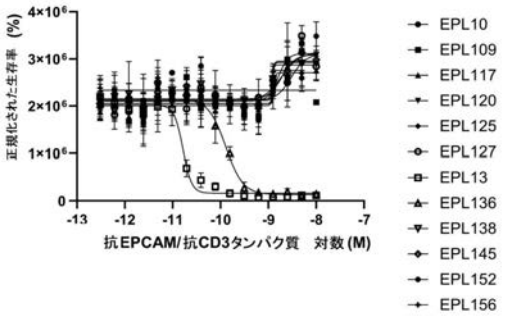
【図３４】



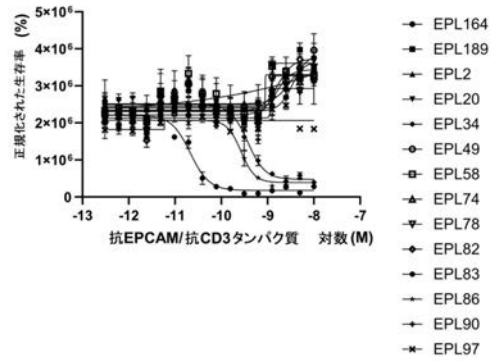
【図３５】



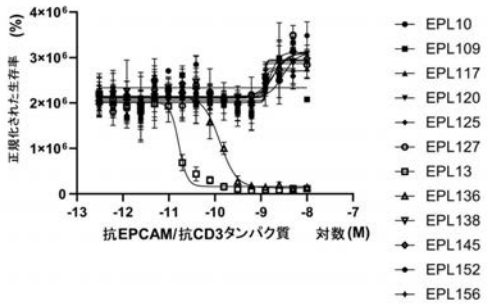
【図３６】



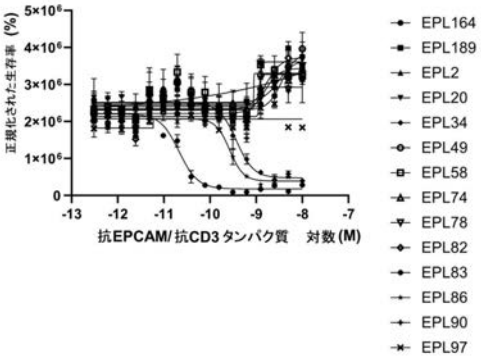
【図３７】



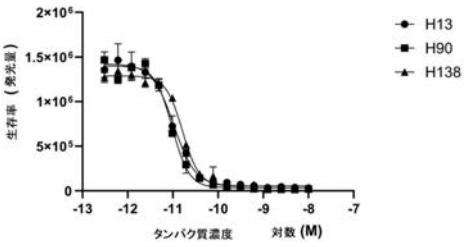
【図３８】



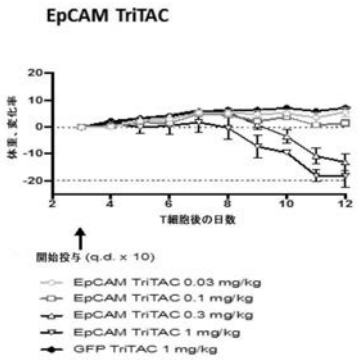
【図３９】



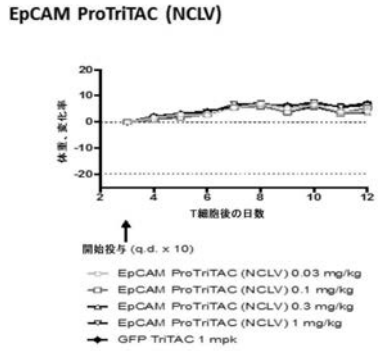
【図４０】



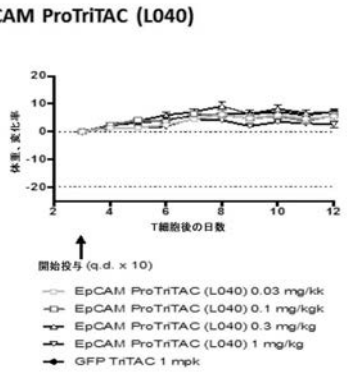
【図４１Ａ】



【図４１Ｂ】



【図４１Ｃ】



【配列表】

2021523192000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/32307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/28, C07K 16/18, A61K 39/00 (2019.01)
CPC - C07K 16/2863, A61K 47/6849, C07K 16/18, A61P 35/00

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)
See Search History Document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/156178 A1 (MAVERICK THERAPEUTICS, INC) 14 September 2017 (14.09.2017); para [0006], [0009], [0012], [0015], [00237]	1-3, 29-32, 54-57
Y	US 2015/0064169 A1 (BAYER HEALTHCARE LLC) 5 March 2015 (05.03.2015); abstract; para [0020]	1-3, 29-32, 54-57

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 August 2019	22 AUG 2019

Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/32307

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. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ 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 13*ter*.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 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/32307

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-28, 33-53, 58-64
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***47/68***	***(2017.01)***	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ	***47/65***	***(2017.01)***	Ａ６１Ｋ	47/65		
Ａ６１Ｋ	***39/395***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｗ	
Ａ６１Ｋ	***38/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｋ	***31/7088***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	38/00		
			Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
			Ａ６１Ｋ	31/7088		

(31)優先権主張番号 62/756,429
(32)優先日 平成30年11月6日(2018.11.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/756,453
(32)優先日 平成30年11月6日(2018.11.6)
(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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者 オースティン，リチャード，ジェイ．
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシシコ オイスター・ポイント・ブールバード １３１ スイート ３００
(72)発明者 レモン，ブライアン，ディー．
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシシコ オイスター・ポイント・ブールバード １３１ スイート ３００
(72)発明者 クワント，キャサリン
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシシコ オイスター・ポイント・ブールバード １３１ スイート ３００
(72)発明者 ローシャ，ソニー
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシシコ オイスター・ポイント・ブールバード １３１ スイート ３００
(72)発明者 ヴェシュ，ホルガー
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシシコ オイスター・ポイント・ブールバード １３１ スイート ３００

Ｆターム(参考) 4C076 AA94 AA95 BB11 CC27 CC41 EE56 FF65 FF70
4C084 AA02 BA44 CA62 NA03 NA13 ZB261 ZC752
4C085 AA13 AA14 AA33 BB36 BB41 BB42 CC22 EE01

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA03 NA13 NA14 ZB26 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 EA20 FA74