(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-511319
(P2024-511319A)
(43)公表日　令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/13 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ　４Ｂ０６４
Ｃ０７Ｋ	*16/30 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15	４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19	
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全218頁）　最終頁に続く

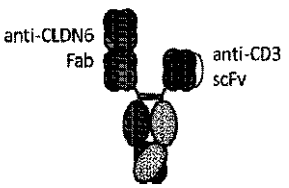
(21)出願番号　特願2023-554843(P2023-554843)
(86)(22)出願日　令和4年3月9日(2022.3.9)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月3日(2023.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/019556
(87)国際公開番号　WO2022/192403
(87)国際公開日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(31)優先権主張番号　63/158,584
(32)優先日　令和3年3月9日(2021.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　510089100
ゼンコア インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９
１１０７ パサデナ ノース ハルステッド
ストリート ４６５ スイート ２００
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ファーバー，マシュー，エス．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤ３及びＣＬＤＮ６に結合するヘテロ二量体抗体

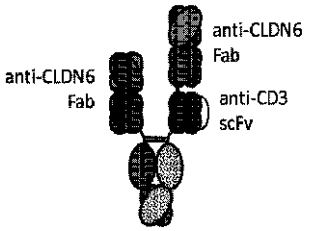
(57)【要約】
本明細書では、ＣＬＤＮ６結合ドメイン、及びそのようなＣＬＤＮ６結合ドメインを含む抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体が提供される。ＣＬＤＮ６関連癌の治療のためにそのような抗体を用いる方法もまた本明細書で提供される。

Figure 17A



1 + 1 Fab-scFv-Fc

Figure 17B



1 + 1 Fab_2-scFv-Fc

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）を含む組成物であって、前記ＣＬＤＮ６抗原結合ドメインが、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１．

１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２

．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択される、可変重鎖ドメイン（ＶＨ）／可変軽鎖ドメイン（ＶＬ）対

からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む、組成物。

【請求項２】

前記ＡＢＤが、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１

．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ

２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】
前記ＶＨ／ＶＬ対が、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物が、モノクローナル抗体である、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
核酸組成物であって、
（ａ）ＶＨドメインをコードする第１の核酸と、
（ｂ）ＶＬドメインをコードする第２の核酸と、
を含み、
前記ＶＨ及び前記ＶＬが、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５

＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１
．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．
２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８
、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ
１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８
、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．
１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７
＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８
、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．
９０＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９
＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１
．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１
９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９
＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、
Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１
．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．
８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．
１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ
２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿
Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ
１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．
２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．
２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１
、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ
１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２
．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ
１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１
、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿
Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ
１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．
２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１
．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２
、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ
１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２
．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿
Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．
２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２
＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、
Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１
．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、
Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２
３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿
Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、
Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９
０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿
Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．
３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７
、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿
Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ
２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．

27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2_L1.187、H2.1_L1.187、H2.2_L1.187、H2.3_L1.187、H2.4_L1.187、H2.5_L1.187、H2.6_L1.187、H2.7_L1.187、H2.8_L1.187、H2.9_L1.187、H2.11_L1.187、H2.12_L1.187、H2.71_L1.187、H2.75_L1.187、H2.90_L1.187、H2.91_L1.187、H2.118_L1.187、H2.119_L1.187、H1_L1.189、H1.1_L1.189、H1.2_L1.189、H1.3_L1.189、H1.4_L1.189、H1.5_L1.189、H1.6_L1.189、H1.7_L1.189、H1.8_L1.189、H1.9_L1.189、H1.19_L1.189、H1.22_L1.189、H1.24_L1.189、H2_L1.189、H2.1_L1.189、H2.2_L1.189、H2.3_L1.189、H2.4_L1.189、H2.5_L1.189、H2.6_L1.189、H2.7_L1.189、H2.8_L1.189、H2.9_L1.189、H2.11_L1.189、H2.12_L1.189、H2.71_L1.18

９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択される対である、

核酸組成物。

【請求項６】

発現ベクター組成物であって、

（ａ）請求項５に記載の第１の核酸を含む第１の発現ベクターと、

（ｂ）請求項５に記載の第２の核酸を含む第２の発現ベクターと、

をそれぞれ含む、発現ベクター組成物。

【請求項７】

請求項５に記載の第１の核酸及び第２の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項８】

請求項６に記載の発現ベクター組成物又は請求項７に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項９】

ＣＬＤＮ６　ＡＢＤを作製する方法であって、前記ＡＢＤが発現する条件下において請求項８に記載の宿主細胞を培養することと、前記ＡＢＤを回収することと、を含む、方法。

【請求項１０】

ヘテロ二量体抗体であって、

ａ）第１の単量体であって、

ｉ）第１の可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー、及び第１の可変重鎖ドメインを含む抗ＣＤ３ｓｃＦｖと、

（ｉｉ）第１のＦｃドメインであって、前記ｓｃＦｖが、ドメインリンカーを用いて前記第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合している、第１のＦｃドメインと、

を含む、第１の単量体と、

ｂ）ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３単量体を含む第２の単量体であって、ＶＨが第２の可変重鎖ドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３が第２のＦｃドメインである、第２の単量体と、

ｃ）第２の可変軽鎖ドメインを含む軽鎖と、を含み、

前記第２の可変重鎖ドメイン及び前記第２の可変軽鎖ドメインが、ＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）を形成する、

ヘテロ二量体抗体。

【請求項１１】

前記ＣＬＤＮ６結合ドメインが、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ

1．1、H2＿L1．1、H2．1＿L1．1、H2．2＿L1．1、H2．3＿L1．1、H2．4＿L1．1、H2．5＿L1．1、H2．6＿L1．1、H2．7＿L1．1、H2．8＿L1．1、H2．9＿L1．1、H2．11＿L1．1、H2．12＿L1．1、H2．71＿L1．1、H2．75＿L1．1、H2．90＿L1．1、H2．91＿L1．1、H2．118＿L1．1、H2．119＿L1．1、H1＿L1．4、H1．1＿L1．4、H1．2＿L1．4、H1．3＿L1．4、H1．4＿L1．4、H1．5＿L1．4、H1．6＿L1．4、H1．7＿L1．4、H1．8＿L1．4、H1．9＿L1．4、H1．19＿L1．4、H1．22＿L1．4、H1．24＿L1．4、H2＿L1．4、H2．1＿L1．4、H2．2＿L1．4、H2．3＿L1．4、H2．4＿L1．4、H2．5＿L1．4、H2．6＿L1．4、H2．7＿L1．4、H2．8＿L1．4、H2．9、＿L1．4H2．11＿L1．4、H2．12＿L1．4、H2．71＿L1．4、H2．75＿L1．4、H2．90＿L1．4、H2．91＿L1．4、H2．118＿L1．4、H2．119＿L1．4、H1＿L1．7、H1．1＿L1．7、H1．2＿L1．7、H1．3＿L1．7、H1．4＿L1．7、H1．5＿L1．7、H1．6＿L1．7、H1．7＿L1．7、H1．8＿L1．7、H1．9＿L1．7、H1．19＿L1．7、H1．22＿L1．7、H1．24＿L1．7、H2＿L1．7、H2．1＿L1．7、H2．2＿L1．7、H2．3＿L1．7、H2．4＿L1．7、H2．5＿L1．7、H2．6＿L1．7、H2．7＿L1．7、H2．8＿L1．7、H2．9＿L1．7、H2．11＿L1．7、H2．12＿L1．7、H2．71＿L1．7、H2．75＿L1．7、H2．90＿L1．7、H2．91＿L1．7、H2．118＿L1．7、H2．119＿L1．7、H1＿L1．16、H1．1＿L1．16、H1．2＿L1．16、H1．3＿L1．16、H1．4＿L1．16、H1．5＿L1．16、H1．6＿L1．16、H1．7＿L1．16、H1．8＿L1．16、H1．9＿L1．16、H1．19＿L1．16、H1．22＿L1．16、H1．24＿L1．16、H2＿L1．16、H2．1＿L1．16、H2．2＿L1．16、H2．3＿L1．16、H2．4＿L1．16、H2．5＿L1．16、H2．6＿L1．16、H2．7＿L1．16、H2．8＿L1．16、H2．9＿L1．16、H2．11＿L1．16、H2．12＿L1．16、H2．71＿L1．16、H2．75＿L1．16、H2．90＿L1．16、H2．91＿L1．16、H2．118＿L1．16、H2．119＿L1．16、H1＿L1．18、H1．1＿L1．18、H1．2＿L1．18、H1．3＿L1．18、H1．4＿L1．18、H1．5＿L1．18、H1．6＿L1．18、H1．7＿L1．18、H1．8＿L1．18、H1．9＿L1．18、H1．19＿L1．18、H1．22＿L1．18、H1．24＿L1．18、H2＿L1．18、H2．1＿L1．18、H2．2＿L1．18、H2．3＿L1．18、H2．4＿L1．18、H2．5＿L1．18、H2．6＿L1．18、H2．7＿L1．18、H2．8＿L1．18、H2．9＿L1．18、H2．11＿L1．18、H2．12＿L1．18、H2．71＿L1．18、H2．75＿L1．18、H2．90＿L1．18、H2．91＿L1．18、H2．118＿L1．18、H2．119＿L1．18、H1＿L1．19、H1．1＿L1．19、H1．2＿L1．19、H1．3＿L1．19、H1．4＿L1．19、H1．5＿L1．19、H1．6＿L1．19、H1．7＿L1．19、H1．8＿L1．19、H1．9＿L1．19、H1．19＿L1．19、H1．22＿L1．19、H1．24＿L1．19、H2＿L1．19、H2．1＿L1．19、H2．2＿L1．19、H2．3＿L1．19、H2．4＿L1．19、H2．5＿L1．19、H2．6＿L1．19、H2．7＿L1．19、H2．8＿L1．19、H2．9＿L1．19、H2．11＿L1．19、H2．12＿L1．19、H2．71＿L1．19、H2．75＿L1．19、H2．90＿L1．19、H2．91＿L1．19、H2．118＿L1．19、H2．119＿L1．19、H1＿L1．21、H1．1＿L1．21、H1．2＿L1．21、H1．3＿L1．21、H1．4＿L1．21、H1．5＿L1．21、H1．6＿L1．21、H1．7＿L1．21、H1．8＿L1．21、H1．9＿L1．21、H1．19＿L1．21、

H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.1

１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択される可変重鎖ドメイン／可変軽鎖ドメイン対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む、請求項１０に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１２】

前記ＣＬＤＮ６結合ドメインが、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ

1．1、H2＿L1．1、H2．1＿L1．1、H2．2＿L1．1、H2．3＿L1．1、H2．4＿L1．1、H2．5＿L1．1、H2．6＿L1．1、H2．7＿L1．1、H2．8＿L1．1、H2．9＿L1．1、H2．11＿L1．1、H2．12＿L1．1、H2．71＿L1．1、H2．75＿L1．1、H2．90＿L1．1、H2．91＿L1．1、H2．118＿L1．1、H2．119＿L1．1、H1＿L1．4、H1．1＿L1．4、H1．2＿L1．4、H1．3＿L1．4、H1．4＿L1．4、H1．5＿L1．4、H1．6＿L1．4、H1．7＿L1．4、H1．8＿L1．4、H1．9＿L1．4、H1．19＿L1．4、H1．22＿L1．4、H1．24＿L1．4、H2＿L1．4、H2．1＿L1．4、H2．2＿L1．4、H2．3＿L1．4、H2．4＿L1．4、H2．5＿L1．4、H2．6＿L1．4、H2．7＿L1．4、H2．8＿L1．4、H2．9、＿L1．4H2．11＿L1．4、H2．12＿L1．4、H2．71＿L1．4、H2．75＿L1．4、H2．90＿L1．4、H2．91＿L1．4、H2．118＿L1．4、H2．119＿L1．4、H1＿L1．7、H1．1＿L1．7、H1．2＿L1．7、H1．3＿L1．7、H1．4＿L1．7、H1．5＿L1．7、H1．6＿L1．7、H1．7＿L1．7、H1．8＿L1．7、H1．9＿L1．7、H1．19＿L1．7、H1．22＿L1．7、H1．24＿L1．7、H2＿L1．7、H2．1＿L1．7、H2．2＿L1．7、H2．3＿L1．7、H2．4＿L1．7、H2．5＿L1．7、H2．6＿L1．7、H2．7＿L1．7、H2．8＿L1．7、H2．9＿L1．7、H2．11＿L1．7、H2．12＿L1．7、H2．71＿L1．7、H2．75＿L1．7、H2．90＿L1．7、H2．91＿L1．7、H2．118＿L1．7、H2．119＿L1．7、H1＿L1．16、H1．1＿L1．16、H1．2＿L1．16、H1．3＿L1．16、H1．4＿L1．16、H1．5＿L1．16、H1．6＿L1．16、H1．7＿L1．16、H1．8＿L1．16、H1．9＿L1．16、H1．19＿L1．16、H1．22＿L1．16、H1．24＿L1．16、H2＿L1．16、H2．1＿L1．16、H2．2＿L1．16、H2．3＿L1．16、H2．4＿L1．16、H2．5＿L1．16、H2．6＿L1．16、H2．7＿L1．16、H2．8＿L1．16、H2．9＿L1．16、H2．11＿L1．16、H2．12＿L1．16、H2．71＿L1．16、H2．75＿L1．16、H2．90＿L1．16、H2．91＿L1．16、H2．118＿L1．16、H2．119＿L1．16、H1＿L1．18、H1．1＿L1．18、H1．2＿L1．18、H1．3＿L1．18、H1．4＿L1．18、H1．5＿L1．18、H1．6＿L1．18、H1．7＿L1．18、H1．8＿L1．18、H1．9＿L1．18、H1．19＿L1．18、H1．22＿L1．18、H1．24＿L1．18、H2＿L1．18、H2．1＿L1．18、H2．2＿L1．18、H2．3＿L1．18、H2．4＿L1．18、H2．5＿L1．18、H2．6＿L1．18、H2．7＿L1．18、H2．8＿L1．18、H2．9＿L1．18、H2．11＿L1．18、H2．12＿L1．18、H2．71＿L1．18、H2．75＿L1．18、H2．90＿L1．18、H2．91＿L1．18、H2．118＿L1．18、H2．119＿L1．18、H1＿L1．19、H1．1＿L1．19、H1．2＿L1．19、H1．3＿L1．19、H1．4＿L1．19、H1．5＿L1．19、H1．6＿L1．19、H1．7＿L1．19、H1．8＿L1．19、H1．9＿L1．19、H1．19＿L1．19、H1．22＿L1．19、H1．24＿L1．19、H2＿L1．19、H2．1＿L1．19、H2．2＿L1．19、H2．3＿L1．19、H2．4＿L1．19、H2．5＿L1．19、H2．6＿L1．19、H2．7＿L1．19、H2．8＿L1．19、H2．9＿L1．19、H2．11＿L1．19、H2．12＿L1．19、H2．71＿L1．19、H2．75＿L1．19、H2．90＿L1．19、H2．91＿L1．19、H2．118＿L1．19、H2．119＿L1．19、H1＿L1．21、H1．1＿L1．21、H1．2＿L1．21、H1．3＿L1．21、H1．4＿L1．21、H1．5＿L1．21、H1．6＿L1．21、H1．7＿L1．21、H1．8＿L1．21、H1．9＿L1．21、H1．19＿L1．21、

H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.1

１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む、請求項１０又は請求項１１に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１３】

前記ＣＬＤＮ６結合ドメインが、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む、請求項１０又は請求項１１に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１４】

前記抗ＣＤ３　ｓｃＦｖが、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む、請求項１０～請求項１３のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１５】

前記ｓｃＦｖリンカーが、荷電ｓｃＦｖリンカーである、請求項１０～請求項１５のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項１６】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインが、バリアントＦｃドメインである、請求項１０～請求項１６のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項１７】
前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインが、図１Ａ～図１Ｅに示されるものからなる群から選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットを含む、請求項１６に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項１８】
選択される前記ヘテロ二量体化バリアントのセットが、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ；Ｄ４０１Ｋ：Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ；及びＴ３６６Ｗ：Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖからなる群からのものであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項１７に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項１９】
前記第１の単量体及び前記第２の単量体が、１つ以上の除去バリアントを更に含む、請求項１７又は請求項１８に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２０】
前記１つ以上の除去バリアントが、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項１９に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２１】
前記第１の単量体又は前記第２の単量体のうち１つが、１つ以上のｐＩバリアントを含む、請求項１０～請求項２０のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２２】
前記１つ以上のｐＩバリアントが、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項２１に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２３】
前記第１の単量体が、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、
前記第２の単量体が、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項１０～２２のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２４】
前記第１の単量体及び前記第２の単量体の各々が、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項２３に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２５】
ヘテロ二量体抗体であって、
（ａ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ｓｃＦｖ－リンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第１の単量体であって、
ｓｃＦｖが、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖであり、ＣＨ２－ＣＨ３が、第１のＦｃドメインである、第１の単量体と、
（ｂ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第２の単量体であって、ＣＨ２－ＣＨ３が、第２のＦｃドメインである、第２の単量体と、
ｃ）ＶＬ－ＣＬを含む軽鎖と、を含み、
第１のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含み

、
第２のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを含み、
前記第１のバリアントＦｃドメイン及び前記第２のバリアントＦｃドメインが各々、アミノ酸バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、
前記第２の単量体の前記ＣＨ１－ヒンジＣＨ２－ＣＨ３が、アミノ酸バリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含み、
前記ＶＨ及び前記ＶＬが、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７から選択されるＣＬＤＮ６結合ドメインの、それぞれ、前記可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインを含む、ＣＬＤＮ６結合ドメインを形成し、
前記抗ＣＤ３　ｓｃＦｖが、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１から選択される、ＣＤ３結合ドメインの前記可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインを含み、
番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、
ヘテロ二量体抗体。
【請求項２６】
前記第１のバリアントＦｃドメイン及び前記第２のバリアントＦｃドメインの各々が、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、２５に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２７】
核酸組成物であって、
（ａ）請求項１０～請求項２６のいずれか一項に記載の第１の単量体をコードする、第１の核酸と、
（ｂ）請求項１０～請求項２６のいずれか一項に記載の第２の単量体をコードする、第２の核酸と、
（ｃ）請求項１０～請求項２６のいずれか一項に記載の軽鎖をコードする、第３の核酸と、
をそれぞれ含む、核酸組成物。
【請求項２８】
発現ベクター組成物であって、
（ａ）請求項２７に記載の第１の核酸を含む、第１の発現ベクターと、
（ｂ）請求項２７に記載の第２の核酸を含む、第２の発現ベクターと、
（ｃ）請求項２７に記載の第３の核酸を含む、第３の発現ベクターと、
を含む、発現ベクター組成物。
【請求項２９】
請求項２８に記載の発現ベクター組成物により形質転換した、宿主細胞。
【請求項３０】
ヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、前記抗体が発現される条件下において請求項２９に記載の宿主細胞を培養することと、前記抗体を回収することと、を含む、方法。
【請求項３１】
ヘテロ二量体抗体であって、
（ａ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－リンカー１－ｓｃＦｖ－リンカー２－ＣＨ２－ＣＨ３を含む、第１の単量体であって、
ＶＨ１が、第１の可変重鎖ドメインであり、ｓｃＦｖが、抗ＣＤ３　ｓｃＦＶであり、リンカー１及びリンカー２が、それぞれ、第１のドメインリンカー及び第２のドメインリ

ンカーであり、ＣＨ２－ＣＨ３が、第１のＦｃドメインである、第１の単量体と、
（ｂ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第２の単量体であって、ＶＨ２が第２の可変重鎖ドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３が第２のＦｃドメインである、第２の単量体と、
ｃ）可変軽鎖ドメインを含む共通軽鎖と、を含み、
前記第１の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインが、第１のＣＬＤＮ６　ＡＢＤを形成し、前記第２の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインが、第２のＣＬＤＮ６ＡＢＤを形成する、
ヘテロ二量体抗体。
【請求項３２】
前記第１のＣＬＤＮ６結合ドメイン及び前記第２のＣＬＤＮ６結合ドメインの各々が、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１

．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ

１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８

９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む、請求項３１に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３３】

前記第１のＣＬＤＮ６結合ドメイン及び前記第２のＣＬＤＮ６結合ドメインの各々が、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿

L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.21、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27

、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８

９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む、請求項３１又は請求項３２に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３４】

前記ＶＨ／ＶＬ対が、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される、請求項３１～請求項３３のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３５】

前記ｓｃＦｖが、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含み有する、請求項３１～請求項３４のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３６】

前記ｓｃＦｖが、以下のＣＤ３結合ドメイン：Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１のいずれかの前記可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインを含む、請求項３５に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３７】

前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインが、バリアントＦｃドメインである、請求項３１～請求項３６のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３８】

前記第１のＦｃドメイン及び前記第２のＦｃドメインが、図１Ａ～図１Ｅに示されるものからなる群から選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットを含む、請求項３１～請求項３７のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３９】

選択される前記ヘテロ二量体化バリアントのセットが、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ；Ｄ４０１Ｋ：Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ；及びＴ３６６Ｗ：Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖからなる群からのものであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項３８に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項４０】

前記第１の単量体及び前記第２の単量体が、１つ以上の除去バリアントを更に含む、請求項３１～請求項３９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項４１】

１つ以上の除去バリアントが、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項４０に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項４２】

前記第１の単量体又は前記第２の単量体のうち１つが、１つ以上のｐＩバリアントを更に含む、請求項３１～４１のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４３】
前記ｐＩバリアントが、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄであり、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項４２に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４４】
前記第１のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、
前記第２のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項３１～４３のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４５】
前記ｓｃＦｖリンカーが、アミノ酸配列（ＧＫＰＧＳ）$_4$（配列番号１）を有する荷電ｓｃＦｖリンカーである、請求項４４に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４６】
前記第１のバリアントＦｃドメイン及び前記第２のバリアントＦｃドメインの各々が、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、請求項４５に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４７】
ヘテロ二量体抗体であって、
（ａ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－リンカー１－ｓｃＦｖ－リンカー２－ＣＨ２－ＣＨ３を含む、第１の単量体であって、
ｓｃＦｖが、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖであり、ＣＨ２－ＣＨ３が、第１のＦｃドメインである、第１の単量体と、
（ｂ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第２の単量体であって、ＣＨ２－ＣＨ３が、第２のＦｃドメインである、第２の単量体と、
ｃ）ＶＬ－ＣＬを含む共通軽鎖と、を含み、
第１のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含み、
第２のバリアントＦｃドメインが、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを含み、
前記第１のバリアントＦｃドメイン及び前記第２のバリアントＦｃドメインが各々、アミノ酸バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、
前記第２の単量体の前記ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３が、アミノ酸バリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含み、
前記ＶＨ及びＶＬが、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７，Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７，Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７から選択されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤの前記可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインを含み、
前記抗ＣＤ３　ｓｃＦｖが、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１から選択された、ＣＤ３結合ドメインの前記可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインを含み、
番号付けが、ＥＵ番号付けに従う、
ヘテロ二量体抗体。
【請求項４８】

前記第１のバリアントＦｃドメイン及び前記第２のバリアントＦｃドメインの各々が、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含む、請求項４７に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項４９】

核酸組成物であって、

（ａ）請求項３１～請求項４８のいずれか一項に記載の第１の単量体をコードする、第１の核酸と、

（ｂ）請求項３１～請求項４８のいずれか一項に記載の第２の単量体をコードする、第２の核酸と、

（ｃ）請求項３１～請求項４８のいずれか一項に記載の軽鎖をコードする、第３の核酸と、

をそれぞれ含む、核酸組成物。

【請求項５０】

発現ベクター組成物であって、

（ａ）請求項４９に記載の第１の核酸を含む、第１の発現ベクターと、

（ｂ）請求項４９に記載の第２の核酸を含む、第２の発現ベクターと、

（ｃ）請求項４９に記載の第３の核酸を含む、第３の発現ベクターと、

を含む、発現ベクター組成物。

【請求項５１】

請求項５０に記載の発現ベクター組成物により形質転換した、宿主細胞。

【請求項５２】

ヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、前記抗体が発現される条件下において請求項５１に記載の宿主細胞を培養することと、前記抗体を回収することと、を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権主張

本出願は、２０２１年３月９日に出願の米国特許仮出願第６３／１５８，５８４号の優先権を主張し、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる配列表を含む。２０２２年２月２４日に作成された上記のＡＳＣＩＩコピーは０６７４６１－５２８１－ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔという名称であり、かつサイズは９９１，６６４バイトである。

【背景技術】

【０００３】

抗体に基づいた治療法は、癌を含む様々な疾患の治療に成功裏に使用されてきた。探求されておりますます普及している手段は、２つの異なる抗原に同時連結する単一の免疫グロブリン分子のエンジニアリングである。２つの異なる抗原に連結するそのような代替抗体フォーマットは、しばしば二重特異性抗体と称される。抗体可変領域（Ｆｖ）のかなりの多様性により、事実上あらゆる分子を認識するＦｖを生成できるため、二重特異性抗体生成への典型的なアプローチは、抗体に新しい可変領域を導入することである。

【０００４】

二重特異性抗体の特に有用なアプローチは、ＣＤ３に連結する第１の結合ドメインと、癌細胞に関連するか、又は癌細胞で上方制御される抗原に連結する第２の結合ドメインとを操作して、それにより、二重特異性抗体がＣＤ３＋Ｔ細胞をリダイレクトして癌細胞を破壊することである。クローディン６（ＣＬＤＮ６）は、胃癌、肺癌、及び卵巣癌において上方制御されることが決定されている。これを考慮して、抗ＣＬＤＮ６抗体は、例えば、抗腫瘍治療薬（例えば、化学療法剤及びＴ細胞）をそのようなＣＬＤＮ６発現腫瘍に局

在化させるために有用であると考えられている。ＣＤ３＋エフェクターＴ細胞をＣＬＤＮ６発現腫瘍に局在化させることができる、ＣＤ３及びＣＬＤＮ６に対する新規の二重特異性抗体が、本発明で提供される。

【０００５】

概要

本明細書では、新規ＣＬＤＮ６結合ドメイン、及びそのようなＣＬＤＮ６結合ドメインを含む抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体が提供される。ＣＬＤＮ６関連癌の治療のためにそのような抗体を用いる方法もまた本明細書で提供される。

【０００６】

第１の態様では、ＣＬＤＮ６抗原結合ドメインを含む組成物が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６抗原結合ドメインは、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８

、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ

1．27、H2．12＿L1．27、H2．71＿L1．27、H2．75＿L1．27、H2．90＿L1．27、H2．91＿L1．27、H2．118＿L1．27、H2．119＿L1．27、H1＿L1．60、H1．1＿L1．60、H1．2＿L1．60、H1．3＿L1．60、H1．4＿L1．60、H1．5＿L1．60、H1．6＿L1．60、H1．7＿L1．60、H1．8＿L1．60、H1．9＿L1．60、H1．19＿L1．60、H1．22＿L1．60、H1．24＿L1．60、H2＿L1．60、H2．1＿L1．60、H2．2＿L1．60、H2．3＿L1．60、H2．4＿L1．60、H2．5＿L1．60、H2．6＿L1．60、H2．7＿L1．60、H2．8＿L1．60、H2．9＿L1．60、H2．11＿L1．60、H2．12＿L1．60、H2．71＿L1．60、H2．75＿L1．60、H2．90＿L1．60、H2．91＿L1．60、H2．118＿L1．60、H2．119＿L1．60、H1＿L1．107、H1．1＿L1．107、H1．2＿L1．107、H1．3＿L1．107、H1．4＿L1．107、H1．5＿L1．107、H1．6＿L1．107、H1．7＿L1．107、H1．8＿L1．107、H1．9＿L1．107、H1．19＿L1．107、H1．22＿L1．107、H1．24＿L1．107、H2＿L1．107、H2．1＿L1．107、H2．2＿L1．107、H2．3＿L1．107、H2．4＿L1．107、H2．5＿L1．107、H2．6＿L1．107、H2．7＿L1．107、H2．8＿L1．107、H2．9＿L1．107、H2．11＿L1．107、H2．12＿L1．107、H2．71＿L1．107、H2．75＿L1．107、H2．90＿L1．107、H2．91＿L1．107、H2．118＿L1．107、H2．119＿L1．107、H1＿L1．114、H1．1＿L1．114、H1．2＿L1．114、H1．3＿L1．114、H1．4＿L1．114、H1．5＿L1．114、H1．6＿L1．114、H1．7＿L1．114、H1．8＿L1．114、H1．9＿L1．114、H1．19＿L1．114、H1．22＿L1．114、H1．24＿L1．114、H2＿L1．114、H2．1＿L1．114、H2．2＿L1．114、H2．3＿L1．114、H2．4＿L1．114、H2．5＿L1．114、H2．6＿L1．114、H2．7＿L1．114、H2．8＿L1．114、H2．9＿L1．114、H2．11＿L1．114、H2．12＿L1．114、H2．71＿L1．114、H2．75＿L1．114、H2．90＿L1．114、H2．91＿L1．114、H2．118＿L1．114、H2．119＿L1．114、H1＿L1．187、H1．1＿L1．187、H1．2＿L1．187、H1．3＿L1．187、H1．4＿L1．187、H1．5＿L1．187、H1．6＿L1．187、H1．7＿L1．187、H1．8＿L1．187、H1．9＿L1．187、H1．19＿L1．187、H1．22＿L1．187、H1．24＿L1．187、H2＿L1．187、H2．1＿L1．187、H2．2＿L1．187、H2．3＿L1．187、H2．4＿L1．187、H2．5＿L1．187、H2．6＿L1．187、H2．7＿L1．187、H2．8＿L1．187、H2．9＿L1．187、H2．

11＿L1．187、H2．12＿L1．187、H2．71＿L1．187、H2．75＿L1．187、H2．90＿L1．187、H2．91＿L1．187、H2．118＿L1．187、H2．119＿L1．187、H1＿L1．189、H1．1＿L1．189、H1．2＿L1．189、H1．3＿L1．189、H1．4＿L1．189、H1．5＿L1．189、H1．6＿L1．189、H1．7＿L1．189、H1．8＿L1．189、H1．9＿L1．189、H1．19＿L1．189、H1．22＿L1．189、H1．24＿L1．189、H2＿L1．189、H2．1＿L1．189、H2．2＿L1．189、H2．3＿L1．189、H2．4＿L1．189、H2．5＿L1．189、H2．6＿L1．189、H2．7＿L1．189、H2．8＿L1．189、H2．9＿L1．189、H2．11＿L1．189、H2．12＿L1．189、H2．71＿L1．189、H2．75＿L1．189、H2．90＿L1．189、H2．91＿L1．189、H2．118＿L1．189、H2．119＿L1．

１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択される、可変重鎖ドメイン（ＶＨ）／可変軽鎖ドメイン（ＶＬ）対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む。

【０００７】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６抗原結合ドメインは、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿

L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、

H２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１

８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む。

【０００８】

３．いくつかの実施形態では、ＶＨ／ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される。

【０００９】

いくつかの実施形態では、組成物は、モノクローナル抗体である。

【００１０】

別の態様では、（ａ）第１の単量体、（ｂ）第２の単量体、及び（ｃ）軽鎖を含む、ヘテロ二量体抗体が本明細書で提供される。第１の単量体は、（ｉ）第１の可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー、及び第１の可変重鎖ドメインを含む、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖと、（ｉｉ）第１のＦｃドメインと、を含み、ここで、ｓｃＦｖは、ドメインリンカーを用いて第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合している。第２の単量体は、ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３単量体を含むみ、ここで、ＶＨは第２の可変重鎖ドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３が第２のＦｃドメインである。軽鎖は第２の可変軽鎖ドメインを含む。この実施形態では、第２の可変重鎖ドメイン及び第２の可変軽鎖ドメインは、ＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン（antigen binding domain、ＡＢＤ）を形成する。

【００１１】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６結合ドメインは、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ

1.4_L1.7、H1.5_L1.7、H1.6_L1.7、H1.7_L1.7、H1.8_L1.7、H1.9_L1.7、H1.19_L1.7、H1.22_L1.7、H1.24_L1.7、H2_L1.7、H2.1_L1.7、H2.2_L1.7、H2.3_L1.7、H2.4_L1.7、H2.5_L1.7、H2.6_L1.7、H2.7_L1.7、H2.8_L1.7、H2.9_L1.7、H2.11_L1.7、H2.12_L1.7、H2.71_L1.7、H2.75_L1.7、H2.90_L1.7、H2.91_L1.7、H2.118_L1.7、H2.119_L1.7、H1_L1.16、H1.1_L1.16、H1.2_L1.16、H1.3_L1.16、H1.4_L1.16、H1.5_L1.16、H1.6_L1.16、H1.7_L1.16、H1.8_L1.16、H1.9_L1.16、H1.19_L1.16、H1.22_L1.16、H1.24_L1.16、H2_L1.16、H2.1_L1.16、H2.2_L1.16、H2.3_L1.16、H2.4_L1.16、H2.5_L1.16、H2.6_L1.16、H2.7_L1.16、H2.8_L1.16、H2.9_L1.16、H2.11_L1.16、H2.12_L1.16、H2.71_L1.16、H2.75_L1.16、H2.90_L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.

22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2

＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択される、可変重鎖ドメイン／可変軽鎖ドメイン対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６結合ドメインは、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ

1.4_L1.7、H1.5_L1.7、H1.6_L1.7、H1.7_L1.7、H1.8_L1.7、H1.9_L1.7、H1.19_L1.7、H1.22_L1.7、H1.24_L1.7、H2_L1.7、H2.1_L1.7、H2.2_L1.7、H2.3_L1.7、H2.4_L1.7、H2.5_L1.7、H2.6_L1.7、H2.7_L1.7、H2.8_L1.7、H2.9_L1.7、H2.11_L1.7、H2.12_L1.7、H2.71_L1.7、H2.75_L1.7、H2.90_L1.7、H2.91_L1.7、H2.118_L1.7、H2.119_L1.7、H1_L1.16、H1.1_L1.16、H1.2_L1.16、H1.3_L1.16、H1.4_L1.16、H1.5_L1.16、H1.6_L1.16、H1.7_L1.16、H1.8_L1.16、H1.9_L1.16、H1.19_L1.16、H1.22_L1.16、H1.24_L1.16、H2_L1.16、H2.1_L1.16、H2.2_L1.16、H2.3_L1.16、H2.4_L1.16、H2.5_L1.16、H2.6_L1.16、H2.7_L1.16、H2.8_L1.16、H2.9_L1.16、H2.11_L1.16、H2.12_L1.16、H2.71_L1.16、H2.75_L1.16、H2.90_L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.

22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2

＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿
Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む。

【００１３】

ある特定の実施形態では、ＣＬＤＮ６結合ドメインは、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む。

【００１４】

ヘテロ二量体抗体のいくつかの実施形態では、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖは、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む。

【００１５】

ヘテロ二量体抗体のいくつかの実施形態では、ｓｃＦｖリンカーは、荷電ｓｃＦｖリンカーである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインは、バリアントＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインは、図１Ａ～図１Ｅに示されるものからなる群から選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットを含む。いくつかの実施形態では、選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ；Ｄ４０１Ｋ：Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ；及びＴ３６６Ｗ：Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖからなる群からのものであり、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００１７】

いくつかの実施形態では、第１の単量体及び第２の単量体は、１つ以上の除去バリアントを更に含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の除去バリアントは、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ

２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋであり、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００１８】

例示的な実施形態では、第１の単量体又は第２の単量体のうち１つは、１つ以上のｐＩバリアントを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のｐＩバリアントは、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄであり、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００１９】

ヘテロ二量体抗体の例示的な実施形態では、第１の単量体は、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、第２の単量体は、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００２０】

いくつかの実施形態では、第１の単量体及び第２の単量体は各々、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００２１】

別の態様では、（ａ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ｓｃＦｖ－リンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第１の単量体であって、ここで、ｓｃＦｖが抗ＣＤ３　ｓｃＦｖであり、かつＣＨ２－ＣＨ３が第１のＦｃドメインである、第１の単量体と、（ｂ）Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第２の単量体であって、ここで、ＣＨ２－ＣＨ３が、第２のＦｃドメインである、第２の単量体と、（ｃ）ＶＬ－ＣＬを含む軽鎖と、を含む、ヘテロ二量体抗体が本明細書で提供される。第１のバリアントＦｃドメインはアミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含み、第２のバリアントＦｃドメインはアミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを含み、第１のバリアントＦｃドメイン及び第２のバリアントＦｃドメインの各々はアミノ酸バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、第２の単量体のＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３はアミノ酸バリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含む（ＥＵ番号付け）。更に、ＶＨ及びＶＬは、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７から選択されるＣＬＤＮ６結合ドメインの、それぞれ、可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含むＣＬＤＮ６結合ドメインを形成し、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖは、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１から選択されるＣＤ３結合ドメインの可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含む。

【００２２】

いくつかの実施形態では、第１のバリアントＦｃドメイン及び第２のバリアントＦｃドメインは各々、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００２３】

別の態様では、（ａ）第１の単量体、（ｂ）第２の単量体、及び（ｃ）共通軽鎖、を含む、ヘテロ二量体抗体が本明細書で提供される。第１の単量体は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－リンカー１－ｓｃＦｖ－リンカー２－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ここで、ＶＨ１は第１の可変重鎖ドメインであり、ｓｃＦｖは抗ＣＤ３　ｓｃＦＶであり、リンカー１及びリンカー２はそれぞれ第１のドメインリンカー及び第２のドメインリンカーであり、ＣＨ２－ＣＨ３は第１のＦｃドメインである。第２の単量体は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ここで、ＶＨ２は第２の可変重鎖ドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は第２のＦｃドメインであり、（ｃ）共

通軽鎖は可変軽鎖ドメインを含む。第１の可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインは、第１のＣＬＤＮ６　ＡＢＤを形成し、第２の可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインは、第２のＣＬＤＮ６　ＡＢＤを形成する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、第１のＣＬＤＮ６結合ドメイン及び第２のＣＬＤＮ６結合ドメインの各々は、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１

8、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.

60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2_L1.187、H2.1_L1.187、H2.2_L1.187、H2.3_L1.187、H2.4_L1.187、H2.5_L1.187、H2.6_L1.187、H2.7_L1.187、H2.8_L1.187、H2.9_L1.187、H2.11_L1.187、H2.12_L1.187、H2.71_L1.187、H2.75_L1.187、H2.90_L1.187、H2.91_L1.187、H2.118_L1.187、H2.119_L1.187、H1_L1.189、H1.1_L1.189、H1.2_L1.189、H1.3_L1.189、H1.4_L1.189、H1.5_L1.189、H1.6_L1.189、H1.7_L1.189、H1.8_L1.189、H1.9_L1.189、H1.19_L1.189、H1.22_L1.189、H1.24_L1.189、H2_L1.189、H2.1_L1.189、H2.2_L1.189、H2.3_L1.189、H2.4_L1.189、H2.5_L1.189、H2.6_L1.189、H2.7_L1.189、H2.8_L1.189、H2.9_L1.189、H2.11_L1.189、H2.12_L1.189、H2.71_L1.189、H2.75_L1.189、H2.90_L1.189、H2.91_L1.189、H2.118_L1.189、H2.119_L1.189、H1_L2、H1.1_L2、H1.2_L2、H1.3_L2、H1.4_L2、H1.5_L2、H1.6_L2、H1.7_L2、H1.8_L2、H1.9_L2、H1.19_L2、H1.22_L2、H1.24_L2、H2_L2、H2.1_L2、H2.2_L2、H2.3_L2、H2.4_L2、H2.5_L2、H2.6_L2、H2.7_L2、H2.8_L2、H2.9_L2、H2.11_L2、H2.12_L2、H2.71_L2、H2.75_

Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む。

【００２５】

例示的な実施形態では、第１のＣＬＤＮ６結合ドメイン及び第２のＣＬＤＮ６結合ドメインの各々は、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．

4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8

＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２

．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ＶＨ／ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖは、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを含む。例示的な実施形態では、ｓｃＦｖは、以下のＣＤ３結合ドメイン：Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１のいずれかの可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含む。

【００２８】

ヘテロ二量体抗体のいくつかの実施形態では、ｓｃＦｖリンカーは、荷電ｓｃＦｖリンカーである。いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖリンカーは、アミノ酸配列（ＧＫＰＧＳ）$_4$を有する荷電ｓｃＦｖリンカーである（配列番号１）。

【００２９】

いくつかの実施形態では、第１及び第２のＦｃドメインは、バリアントＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインは、図１Ａ～図１Ｅに示されるものからなる群から選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットを含む。いくつかの実施形態では、選択されるヘテロ二量体化バリアントのセットは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ；Ｄ４０１Ｋ：Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ；及びＴ３６６Ｗ：Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖからなる群からのものであり、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００３０】

いくつかの実施形態では、第１の単量体及び第２の単量体は、１つ以上の除去バリアントを更に含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の除去バリアントは、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋであり、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００３１】

例示的な実施形態では、第１の単量体又は第２の単量体のうち１つは、１つ以上のｐＩバリアントを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のｐＩバリアントは、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄであり、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００３２】

ヘテロ二量体抗体の例示的な実施形態では、第１の単量体は、アミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、第２の単量体は、アミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００３３】

いくつかの実施形態では、第１の単量体及び第２の単量体は各々、アミノ酸バリアント４２８／４３４Ｓを更に含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。

【００３４】

別の態様では、（ａ）第１の単量体、（ｂ）第２の単量体、及び（ｃ）共通軽鎖、を含むヘテロ二量体抗体が本明細書で提供される。第１の単量体は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－リンカー１－ｓｃＦｖ－リンカー２－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ここで、ｓｃＦｖは抗ＣＤ３　ｓｃＦｖであり、ＣＨ２－ＣＨ３は第１のＦｃドメインである。第２の単量体は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ここで、ＣＨ２－ＣＨ３は、第２のＦｃドメインである。ＶＬ－ＣＬを含む共通軽鎖。第１のバリアントＦｃドメインはアミノ酸バリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含み、第２のバリアントＦｃドメインはアミノ酸バリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを含み、第１のバリアントＦｃドメイン及び第２のバリアントＦｃドメインの各々はアミノ酸バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを含み、第２の単量体のＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３はアミノ酸バリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含む（ＥＵ番号付け）。ＶＨ及びＶＬは、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７から選択されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤの可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含み、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖは、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１から選択されるＣＤ３結合ドメインの可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含む。

【００３５】

本明細書に記載される抗体をコードする核酸を含む核酸組成物、そのような核酸を含む発現ベクター組成物、発現ベクター組成物を含む抗体を作製するための宿主細胞、及び抗体を作製する方法もまた、本明細書で提供される。

【図面の簡単な説明】

【００３６】

【図１Ａ】Ｆｃヘテロ二量体化をもたらす、（スキューバリアント及びｐＩバリアントを含む）Ｆｃヘテロ二量体化バリアントのセットの有用な対を示す図である。対応する「単量体２」バリアントが存在しないバリアントがある。これらは、いずれかの単量体に対して単独で使用することができるｐＩバリアントである。

【図１Ｂ】Ｆｃヘテロ二量体化をもたらす、（スキューバリアント及びｐＩバリアントを含む）Ｆｃヘテロ二量体化バリアントのセットの有用な対を示す図である。対応する「単量体２」バリアントが存在しないバリアントがある。これらは、いずれかの単量体に対して単独で使用することができるｐＩバリアントである。

【図１Ｃ】Ｆｃヘテロ二量体化をもたらす、（スキューバリアント及びｐＩバリアントを含む）Ｆｃヘテロ二量体化バリアントのセットの有用な対を示す図である。対応する「単量体２」バリアントが存在しないバリアントがある。これらは、いずれかの単量体に対して単独で使用することができるｐＩバリアントである。

【図１Ｄ】Ｆｃヘテロ二量体化をもたらす、（スキューバリアント及びｐＩバリアントを含む）Ｆｃヘテロ二量体化バリアントのセットの有用な対を示す図である。対応する「単量体２」バリアントが存在しないバリアントがある。これらは、いずれかの単量体に対して単独で使用することができるｐＩバリアントである。

【図１Ｅ】Ｆｃヘテロ二量体化をもたらす、（スキューバリアント及びｐＩバリアントを含む）Ｆｃヘテロ二量体化バリアントのセットの有用な対を示す図である。対応する「単量体２」バリアントが存在しないバリアントがある。これらは、いずれかの単量体に対して単独で使用することができるｐＩバリアントである。

【図２】等配電子バリアント抗体の定常領域と、それらそれぞれの置換のリストを示す図

である。ｐＩ＿（－）は低いｐＩバリアントを示し、ｐＩ＿（＋）は高いｐＩバリアントを示す。これらは、任意選択的にかつ独立して、本発明の他のヘテロ二量体化バリアント（及び本明細書に概説される他のバリアント種）と組み合わせることができる。

【図３】ＦｃγＲ結合を除去する有用な除去バリアント（しばしば「ノックアウト」又は「ＫＯ」バリアントと称される）を示す図である。概して、除去バリアントは両方の単量体に見出されるが、場合によっては、それらは一方の単量体にのみあってもよい。

【図４】本発明の「非Ｆｖ」構成要素の特に有用な実施形態を示す図である。

【図５】本明細書に記載されるように、構成要素として、１つ以上のｓｃＦｖを利用する対象のヘテロ二量体ｂｓＡｂのｐＩを増加又は減少することにおいて使用される、いくつかの荷電ｓｃＦｖリンカーを示す図である。（＋Ｈ）正のリンカーは本明細書で、特に本明細書で示される抗ＣＤ３$Ｖ_{Ｌ}$及び$Ｖ_{Ｈ}$配列　で、特に使用される。単一電荷を有する単一の先行技術ｓｃＦｖリンカーは、「Ｗｈｉｔｌｏｗ」と称される（Ｗｈｉｔｌｏｗ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　６（８））：９８９－９９５（１９９３））。このリンカーは、ｓｃＦｖにおける凝集を低減させ、タンパク質分解安定性を高めるために使用されたことに留意すべきである。そのような荷電ｓｃＦｖリンカーは、ｓｃＦｖを含む本明細書に開示される対象の抗体フォーマットのいずれかで使用することができる（例えば、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａ$ｂ_{２}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット）。

【図６】いくつかの例示的なドメインリンカーを示す図である。いくつかの実施形態では、これらのリンカーは、単鎖ＦｖをＦｃ鎖に連結する用途を見出す。いくつかの実施形態では、これらのリンカーを組み合わせることができる。例えば、ＧＧＧＧＳリンカー（配列番号５）は、「ハーフヒンジ」リンカーと組み合わせてもよい。

【図７Ａ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｄ４０１Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／

Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖状のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖状のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８はヒトＩｇＧ４に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、並びに当該技術分野において既知であるように、Ｆａｂアーム交換を除去する両方の鎖上のＳ２２８Ｐ（ＥＵ番号付け、これはＫａｂａｔではＳ２４１Ｐである）バリアントを含む。骨格９はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアントを含む。骨格１０はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント並びに両方の鎖状のＳ２６７Ｋバリアントを含む。骨格１１は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格１２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｃ２２０Ｓ、及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、並びに両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。

【図７Ｂ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ

／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｄ４０１Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖状のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖状のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８はヒトＩｇＧ４に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、並びに当該技術分野において既知であるように、Ｆａｂアーム交換を除去する両方の鎖上のＳ２２８Ｐ（ＥＵ番号付け、これはＫａｂａｔではＳ２４１Ｐである）バリアントを含む。骨格９はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアントを含む。骨格１０はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント並びに両方の鎖状のＳ２６７Ｋバリアントを含む。骨格１１は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格１２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｃ２２０Ｓ、及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、並びに両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。

【図７Ｃ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６

８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｄ４０１Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖状のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖状のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８はヒトＩｇＧ４に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、並びに当該技術分野において既知であるように、Ｆａｂアーム交換を除去する両方の鎖上のＳ２２８Ｐ（ＥＵ番号付け、これはＫａｂａｔではＳ２４１Ｐである）バリアントを含む。骨格９はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアントを含む。骨格１０はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント並びに両方の鎖状のＳ２６７Ｋバリアントを含む。骨格１１は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格１２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｃ２２０Ｓ、及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、並びに両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。

【図７Ｄ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩ

ｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｄ４０１Ｋスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖状のＣ２２０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖状のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８はヒトＩｇＧ４に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、並びに当該技術分野において既知であるように、Ｆａｂアーム交換を除去する両方の鎖上のＳ２２８Ｐ（ＥＵ番号付け、これはＫａｂａｔではＳ２４１Ｐである）バリアントを含む。骨格９はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアントを含む。骨格１０はヒトＩｇＧ２に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント並びに両方の鎖状のＳ２６７Ｋバリアントを含む。骨格１１は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格１２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｃ２２０Ｓ、及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、並びに両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ

／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。

【図８Ａ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖上のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格９はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸

修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。
【図８Ｂ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖上のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格９はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。
【図８Ｃ】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ及びＦａｂ側のためのＶＨ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体フォーマット重鎖骨格の配列を示す図である。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２

３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｄ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアント、Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアントを有する鎖上のＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアント、並びに両方の鎖上のＮ２９７Ａバリアントを含む。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格８は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格９はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキューバリアント、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑスキューバリアントを有する鎖上のＰ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６Ｋ　ｐＩバリアント、及び両方の鎖上のＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを含む。これらの骨格の各々に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書に定義されるように）９０、９５、９８、及び９９％同一である配列であり、かつ／又は（当業者には理解されるように、親ヒトＩｇＧ１（又は骨格に応じたＩｇＧ２若しくはＩｇＧ４）と比較していくつかのアミノ酸修飾を既に含む、図の「親」と比較して）１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０の追加のアミノ酸置換を含む。すなわち、列挙された骨格は、この図の骨格内に含まれるスキューバリアント、ｐＩバリアント及び除去バリアントに加えて、追加のアミノ酸修飾（概して、アミノ酸置換）を含み得る。

【図９】Ｆｖ配列（例えば、ｓｃＦｖ又はＦａｂ）を含まずに、ヒトＩｇＧ１に基づいて、いくつかの有用な定常軽鎖ドメイン骨格の配列を示す図である。列挙された配列と（本明細書で定義されるように）９０、９５、９８及び９９％同一であり、かつ／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の追加のアミノ酸修飾を含有する定常軽鎖骨格配列が本明細書に含まれる。

【図１０Ａ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端からＣ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるよう

に用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１０Ｂ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端からＣ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１０Ｃ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端からＣ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１０Ｄ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端からＣ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１０Ｅ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端から

Ｃ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１０Ｆ】本発明に記載の二重特異性抗体での使用に好適な、例示的な抗ＣＤ３　ｓｃＦｖの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、ｓｃＦｖリンカーは二重下線が付され（配列中、ｓｃＦｖリンカーは正に荷電したｓｃＦｖ（ＧＫＰＧＳ）$_4$リンカー（配列番号１）であるが、当業者には理解されるように、このリンカーは、いくつかが図５に示されている無荷電又は負に荷電したリンカーを含む他のリンカーによって置き換えることができる）、スラッシュは可変ドメインの境界を示す。加えて、命名規則は、Ｎ末端からＣ末端へ向かうｓｃＦｖの方向を示している。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１１】臨床開発しやすいように両方に結合する抗原結合ドメインの開発を促進するための、ヒト及びカニクイザルの両方を含む、本発明で使用するいくつかの抗原の抗原配列を示す図である。

【図１２】ヒトＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９配列のアラインメントを示し、それらのそれぞれの細胞外ループにおける３つの差異を強調する図である。図１２は出現順にそれぞれ配列番号１７３～１７４を開示する。

【図１３】本明細書でｍＣ６－３０と呼ばれる例示的なマウスＣＬＤＮ６結合ドメインの可変重鎖配列及び可変軽鎖配列、並びにＸＥＮＰ３４２４３、ｍＣ６－３０に基づく二価ＩｇＧ１ｍＡｂ、及びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントの配列を示す。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中の全ての配列に関して、これらのV_H配列及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１４】ヒト化Ｃ６－３０バリアントの可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ａ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤ

Ｒは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｂ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｃ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｄ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｅ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤ

Ｎ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｆ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｇ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。

【図１５Ｈ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすること

ができる。
【図１５Ｉ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。
【図１５Ｊ】分解（例えば、アスパラギン酸異性化及び脱アミド化）傾向の低減、ＣＬＤＮ６に対する選択性の増強、及び／又はＣＬＤＮ６結合親和性の調節のために操作されたＣ６－３０バリアントについての、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示されるように用いられる番号付けによってわずかに異なり得、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたV_Hドメイン及びV_Lドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのV_H及びV_L配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。更に、本明細書に示される可変重鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変軽鎖ドメインと対にすることができ、本明細書に示される可変軽鎖ドメインの各々は、他の任意のαＣＬＤＮ６可変重鎖ドメインと対にすることができる。
【図１６Ａ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。
【図１６Ｂ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。
【図１６Ｃ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作さ

れたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｄ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｅ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｆ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｇ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｈ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作さ

れたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｉ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｊ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｋ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｌ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｍ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作さ

れたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｎ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｏ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｐ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｑ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｒ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作さ

れたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｓ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｔ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｕ】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｖ－１】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１６Ｖ－２】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する、二価抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂ及びＩｇＧ１骨格としてフォーマットされた、例示的なＣ６－３０［ＣＬＤＮ６］バリアント（親ヒト化バリアント及び更に操

作されたバリアント）を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と定常ドメインとの境界を示す。本明細書中に記され、かつ本明細書中のＣＤＲを含むあらゆる配列に当てはまるように、ＣＤＲ位置の正確な同定は表２に示すように使用する番号付けによってわずかに異なっていてもよく、したがって、下線が付されたＣＤＲのみならず、他の番号付けシステムを用いたＶＨ及びＶＬドメイン内に含まれるＣＤＲもまた本明細書に含まれる。更に、図中のすべての配列に関して、これらのＶＨ及びＶＬ配列は、ｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットのいずれかで使用することができる。

【図１７Ａ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。図１７Ａは、ＣＬＤＮ６に結合する第１のＦａｂアーム、及びＣＤ３に結合する第２のｓｃＦｖアームを有する、「１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットを示す。図１７Ｂは、ＣＬＤＮ６に結合する第１のＦａｂアーム、及び第２のＦａｂ－ｓｃＦｖアームを有する、「２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットを示し、ここで、ＦａｂはＣＬＤＮ６に結合し、ｓｃＦｖはＣＤ３に結合する。

【図１７Ｂ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。図１７Ａは、ＣＬＤＮ６に結合する第１のＦａｂアーム、及びＣＤ３に結合する第２のｓｃＦｖアームを有する、「１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットを示す。図１７Ｂは、ＣＬＤＮ６に結合する第１のＦａｂアーム、及び第２のＦａｂ－ｓｃＦｖアームを有する、「２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットを示し、ここで、ＦａｂはＣＬＤＮ６に結合し、ｓｃＦｖはＣＤ３に結合する。

【図１８】Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ除去バリアントを有する二価抗ＣＬＤＮ６　ＩｇＧ１　ｍＡｂ（ＸＥＮＰ２６８６３）としてフォーマットされ、ＣＤ３　Ｈｉｇｈを有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ（ＸＥＮＰ２６８４９）としてフォーマットされた、コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインの配列（米国特許第１０，２３３，２５３号に開示されている配列）を示す図である。

【図１９】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３０＿Ｌ１．４７）を含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２０】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２１Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３０＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、

７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２１Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３０＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｃ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｄ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３

、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｅ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｆ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｇ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２２Ｈ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃１　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．３２＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。

【図２３Ａ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２３Ｂ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２３Ｃ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２３Ｄ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２３Ｅ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２３Ｆ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、（Ａ）Ｃ６－１０、（Ｂ）Ｃ６－１１、（Ｃ）Ｃ６－１５、（Ｄ）Ｃ６－２１、（Ｅ）Ｃ６－２４、及び（Ｆ）Ｃ６－３０と命名された６つのマウス抗ヒトＣＬＤＮ６の二価ｍＡｂの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。

【図２４Ａ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－３０のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２４Ｂ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－３０のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２４Ｃ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－３０

のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２４Ｄ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－３０のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２４Ｅ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－３０のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２５Ａ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－１１のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２５Ｂ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－１１のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２５Ｃ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－１１のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２５Ｄ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－１１のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バ

リアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２５Ｅ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－１１のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２６Ａ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－２４のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２６Ｂ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－２４のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２６Ｃ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－２４のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２６Ｄ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－２４のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。
【図２６Ｅ】ヒトＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、又はＣＬＤＮ９を安定して発現するようにトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞、及び親ＨＥＫ２９３－Ｔｒｅｘ細胞への、異なるヒト化フレームワークである（Ａ）Ｈ１Ｌ１、（Ｂ）Ｈ１Ｌ２、（Ｃ）Ｈ２Ｌ１、（Ｄ）Ｈ２Ｌ２、及び（Ｅ）元のマウスｍＡｂにおける、Ｃ６－２４のヒト化バリアントの結合を示す図である。クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を示した。Ｃ６－３０のヒト化バリアントの各々は、ＣＬＤＮ９よりも（並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４よりも）、ＣＬＤＮ６に対する選択性を保持した。

【図２７】分解（例えば、脱アミド化及びアスパラギン酸異性化）の傾向と、ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９に対するそれらの結合効力とを除去するために、可変重鎖ドメインにおける置換で操作されたヒト化Ｃ６－３０のバリアントを示す図である。ＸＥＮＰ３５０９３（Ｃ６－３０　Ｈ１．９＿Ｌ１を有する）は、ＣＬＤＮ６結合に対して最小限の損失で選択性を維持した。

【図２８Ａ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２８Ｂ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２８Ｃ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２８Ｄ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォー

マットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２８Ｅ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２８Ｆ】ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。バリアントの各々は、二重特異性フォーマットにかかわらず、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して交差反応性であった。

【図２９Ａ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、及びＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット及び２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図２９Ｂ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、及びＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４

６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットおよび２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図２９Ｃ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、およびＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、および（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットおよび２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図２９Ｄ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、およびＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、および（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットおよび２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図２９Ｅ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、およびＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、および（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットおよび２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図２９Ｆ】ＣＬＤＮ６、ＣＬＤＮ６　Ｉ１４３Ｖアイソタイプ、ＣＬＤＮ９、ＣＬＤＮ３、およびＣＬＤＮ４を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、（Ａ）ＸＥＮＰ３４２２８（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ

）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３４２３２（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３４２２９（１＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３４２３３（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３４６３７（１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）、及び（Ｆ）ＸＥＮＰ３４６３８（２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）の結合を示す図である。ヒト化Ｃ６－３０バリアントの各々は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットおよび２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて同様の選択性を実証したヒト化Ｃ６－２４バリアントとは対照的に、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて増強された選択性を実証した。

【図３０】ヒト化Ｃ６－３０の単一点変異ライブラリからのバリアントの、ＣＬＤＮ６又はＣＬＤＮ９を発現する２９３細胞への結合を示す図である。プロット上の各点は、単回用量（３０ｕｇ／ｍＬ）でのＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９への結合についてスクリーニングし、次いでフローサイトメトリーで分析してＭＦＩ値を得た、試験物を表す。散布図上の丸で囲んだものなどの、より高いＣＬＤＮ６　ＭＦＩ値及びより低いＣＬＤＮ９　ＭＦＩ値に偏った試験物を、更なる開発のために選択した。

【図３１Ａ】図３１Ａ及び図３１Ｂは、（Ａ）第１の実験及び（ｂ）第２の実験における、ＣＬＤＮ６又はＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、好ましい可変重鎖ドメインバリアント及び可変軽鎖ドメインバリアントを組み合わせたライブラリからの、（二価ｍＡｂの文脈における）例示的なＣ６－３０バリアントの結合のＥＣ５０を示す図である。ＸＥＮＰ２６８６３は、コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインに基づく二価ｍＡｂである。トランスフェクトされた細胞上の抗原密度は実験間で変動するので、実験からの結合データを直接比較することができないことに留意すべきである。それにもかかわらず、いくつかのバリアントは、親ヒト化クローン（すなわち、ＸＥＮＰ３４２１８＿Ｈ１Ｌ１及びＸＥＮＰ３４２２０＿Ｈ２Ｌ１）と比較して、及びコンパレータＸＥＮＰ２６８６３と比較して、選択性が増強された。

【図３１Ｂ】図３１Ａ及び図３１Ｂは、（Ａ）第１の実験及び（ｂ）第２の実験における、ＣＬＤＮ６又はＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、好ましい可変重鎖ドメインバリアント及び可変軽鎖ドメインバリアントを組み合わせたライブラリからの、（二価ｍＡｂの文脈における）例示的なＣ６－３０バリアントの結合のＥＣ５０を示す図である。ＸＥＮＰ２６８６３は、コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインに基づく二価ｍＡｂである。トランスフェクトされた細胞上の抗原密度は実験間で変動するので、実験からの結合データを直接比較することができないことに留意すべきである。それにもかかわらず、いくつかのバリアントは、親ヒト化クローン（すなわち、ＸＥＮＰ３４２１８＿Ｈ１Ｌ１及びＸＥＮＰ３４２２０＿Ｈ２Ｌ１）と比較して、及びコンパレータＸＥＮＰ２６８６３と比較して、選択性が増強された。

【図３２Ａ】Ａ）ＣＬＤＮ６又はＢ）ＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、好ましい可変重鎖ドメインバリアント及び可変軽鎖ドメインバリアントを組み合わせたライブラリからの、例示的なＣ６－３０バリアントの結合を示す図である。

【図３２Ｂ】Ａ）ＣＬＤＮ６又はＢ）ＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、好ましい可変重鎖ドメインバリアント及び可変軽鎖ドメインバリアントを組み合わせたライブラリからの、例示的なＣ６－３０バリアントの結合を示す図である。

【図３３】ＣＬＤＮ６又はＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への、好ましい可変重鎖ドメインバリアント及び可変軽鎖ドメインバリアントを組み合わせたライブラリからの、（二価ｍＡｂの文脈における）例示的なＣ６－３０バリアントの結合のＥＣ５０を示す図である。ＸＥＮＰ２６８６３は、コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインに基づく二価ｍＡｂである。１６個の組合せバリアントの各々は、親ヒト化クローン（すなわち、ＸＥＮＰ３４２１８＿Ｈ１Ｌ１及びＸＥＮＰ３４２２０＿Ｈ２Ｌ１）と比較して、選択性が増強された。１６個の組合せバリアントのうち１０個は、コンパレータＸＥＮＰ２６８６３

と比較して、選択性の増強を実証した。
【図３４Ａ】二価単一特異性ｍＡｂ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされた選択Ｃ６－３０バリアントの、Ａ）ＣＬＤＮ６又はＢ）ＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への結合を示す図である。
【図３４Ｂ】二価単一特異性ｍＡｂ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされた選択Ｃ６－３０バリアントの、Ａ）ＣＬＤＮ６又はＢ）ＣＬＤＮ９を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞への結合を示す図である。
【図３５Ａ】ヒト（Ａ）ＣＬＤＮ５、（Ｂ）ＣＬＤＮ８、及び（Ｃ）ＣＬＤＮ１７を発現するようにトランスフェクトされた細胞への、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ中のＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１の結合を示す図である。調査した追加のクローディンに対して交差反応性であるクローンはなかった。
【図３５Ｂ】ヒト（Ａ）ＣＬＤＮ５、（Ｂ）ＣＬＤＮ８、及び（Ｃ）ＣＬＤＮ１７を発現するようにトランスフェクトされた細胞への、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ中のＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１の結合を示す図である。調査した追加のクローディンに対して交差反応性であるクローンはなかった。
【図３５Ｃ】ヒト（Ａ）ＣＬＤＮ５、（Ｂ）ＣＬＤＮ８、及び（Ｃ）ＣＬＤＮ１７を発現するようにトランスフェクトされた細胞への、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ中のＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１の結合を示す図である。調査した追加のクローディンに対して交差反応性であるクローンはなかった。
【図３６Ａ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。
【図３６Ｂ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。
【図３６Ｃ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー

）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｄ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｅ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｆ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｇ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｈ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー

）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｉ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３６Ｊ】本発明のいくつかのフォーマットを示す図である。最初は、第１の抗抗原結合ドメイン及び第２の抗抗原結合ドメインを有する、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである。追加的に、ｍＡｂ－Ｆｖ、ｍＡｂ－ｓｃＦｖ、セントラル－ｓｃＦｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、セントラル－Ｆｖ（Ｃｅｎｔｒａｌ－Ｆｖ）、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ　ｃｅｎｔｒａｌ－ｓｃＦｖ）、ワンｓｃＦｖ－ｍＡｂ（ｏｎｅ　ｓｃＦｖ－ｍＡｂ）、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ、及びデュアルｓｃＦｖ（ｄｕａｌ　ｓｃＦｖ）フォーマットが、全て表示される。示されているすべてのｓｃＦｖドメインについて、それらはＮ末端からＣ末端に向かって可変重鎖－（任意のリンカー）－可変軽鎖、又はその逆のいずれかであってよい。加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂの場合、ｓｃＦｖは重鎖単量体のＮ末端又は軽鎖のＮ末端のいずれかに結合できる。

【図３７】１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ（ＣＤ３　Ｈｉｇｈ）における、Ｃ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１によるＰＡ－１（ＣＬＤＮ６－^{high}）細胞上でのＲＴＣＣの誘導を示す図である。２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ構築物は、１＋１構築物と比較して、２０～１００倍低いＥＣ５０を示した。追加的に、２＋１構築物と１＋１構築物との間の効力シフトは、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１と比較して、Ｃ６－３０＿Ｈ２Ｌ１について約半対数大きかった。

【図３８Ａ】（Ａ）ＣＤ６９を発現するＣＤ８　Ｔ細胞のパーセンテージ及び（Ｂ）ＣＤ１０７ａを発現するＣＤ８Ｔ細胞のパーセンテージ、によって示される、ＣＤ３　Ｈｉｇｈを有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおける、Ｃ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、ＰＡ－１（ＣＬＤＮ６－^{high}）細胞の存在下でのＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図３８Ｂ】（Ａ）ＣＤ６９を発現するＣＤ８　Ｔ細胞のパーセンテージ及び（Ｂ）ＣＤ１０７ａを発現するＣＤ８Ｔ細胞のパーセンテージ、によって示される、ＣＤ３　Ｈｉｇｈを有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおける、Ｃ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、ＰＡ－１（ＣＬＤＮ６－^{high}）細胞の存在下でのＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図３９Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０による、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対するＲＴＣＣの誘導を示す図である。２＋１フォーマットは、１＋１フォーマットと比較して、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対するはるかに強力なＲＴＣＣ活性を可能にした。Ｃ６－３０に基づくｂｓＡｂは、コンパレータｂｓＡｂ　ＸＥＮＰ２６８４９と比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対するＲＴＣＣのはるかに弱い誘導を実証した。より低い親和性のＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆ

ｃ　ｂｓＡｂは、オフターゲットＣＬＤＮ９$^{+}$細胞上で、高親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈを有する２＋１　ｂｓＡｂよりも弱くＲＴＣＣを誘導した。
【図３９Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０による、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）に対するＲＴＣＣの誘導を示す図である。２＋１フォーマットは、１＋１フォーマットと比較して、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対するはるかに強力なＲＴＣＣ活性を可能にした。Ｃ６－３０に基づくｂｓＡｂは、コンパレータｂｓＡｂ　ＸＥＮＰ２６８４９と比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対するＲＴＣＣのはるかに弱い誘導を実証した。より低い親和性のＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂは、オフターゲットＣＬＤＮ９$^{+}$細胞上で、高親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈを有する２＋１　ｂｓＡｂよりも弱くＲＴＣＣを誘導した。
【図４０Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。
【図４０Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。
【図４１Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を用いた１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ中のＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。細胞殺傷活性は、ＣＬＤＮ６抗原密度、及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。
【図４１Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を用いた１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ中のＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。細胞殺傷活性は、ＣＬＤＮ６抗原密度、及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。
【図４１Ｃ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を用いた１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ中のＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。細胞殺傷活性は、ＣＬＤＮ６抗原密度、及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。
【図４１Ｄ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を用いた１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂ中のＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７

５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。細胞殺傷活性は、ＣＬＤＮ６抗原密度、及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。

【図４２】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）及び（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）に対する、ＲＴＣＣ誘導のＥＣ５０を示す図である。

【図４３Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。Ｔ細胞活性化は、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。

【図４３Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。Ｔ細胞活性化は、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。

【図４３Ｃ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。Ｔ細胞活性化は、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。

【図４３Ｄ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。Ｔ細胞活性化は、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関する。

【図４４】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおけるＣ６－３０＿Ｈ１Ｌ１又はＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１による、（Ａ）ＰＡ－１（１．１ｘ１０＾６　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｂ）ＯＶ－９０（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、（Ｃ）ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及び（Ｄ）ＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞活性化のＥＣ５０を示す図である。

【図４５Ａ】１０：１のエフェクター：標的比でのＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０バリアントによる、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を

発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。選択性が操作されたＣＬＤＮ６結合ドメインを有するｂｓＡｂは、親Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１を有するｂｓＡｂと比較して、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対する調節された活性、及び／又はＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対する調節された活性を実証した。ＸＥＮＰ３７２３３は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対して同様の活性を実証したが、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対して有意に増強された活性を実証した。ＸＥＮＰ３７２２７は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対する活性の低下、及びＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対する活性の増強（ＸＥＮＰ３７２３３と比較して増強は少ないが）を実証した。ＸＥＮＰ３７２３１は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対してほとんど活性を実証しなかったが、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対してわずかに減少した活性を実証した。

【図４５Ｂ】１０：１のエフェクター：標的比でのＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０バリアントによる、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。選択性が操作されたＣＬＤＮ６結合ドメインを有するｂｓＡｂは、親Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１を有するｂｓＡｂと比較して、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対する調節された活性、及び／又はＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対する調節された活性を実証した。ＸＥＮＰ３７２３３は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対して同様の活性を実証したが、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対して有意に増強された活性を実証した。ＸＥＮＰ３７２２７は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対する活性の低下、及びＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対する活性の増強（ＸＥＮＰ３７２３３と比較して増強は少ないが）を実証した。ＸＥＮＰ３７２３１は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞に対してほとんど活性を実証しなかったが、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞に対してわずかに減少した活性を実証した。

【図４６Ａ】１：１のエフェクター：標的比でのＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０バリアントによる、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。

【図４６Ｂ】１：１のエフェクター：標的比でのＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０バリアントによる、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）に対する、ＲＴＣＣの誘導を示す図である。

【図４７Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ６９発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）の存在下における、ＣＤ８Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図４７Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ６９発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{ｈｉｇｈ}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{ｈｉｇｈ}）の存在下における、ＣＤ８Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図４８Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－

８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図４８Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＣＤ１０７ａ発現によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図４９Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＩＦＮγ分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を示す図である。

【図４９Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＩＦＮγ分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を示す図である。

【図５０Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＩＬ－２分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＩＬ－２分泌を示す図である。

【図５０Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＩＬ－２分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＩＬ－２分泌を示す図である。

【図５１Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＴＮＦα分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＴＮＦα分泌を示す図である。

【図５１Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ又はＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１（ＴＮＦα分泌によって示される）を有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂとしてフォーマットされたＣ６－３０によって、（Ａ）ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）及び（Ｂ）ＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）の存在下における、Ｔ細胞によるＴＮＦα分泌を示す図である。

【図５２Ａ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３

７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｂ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｃ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｄ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｅ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．

９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｆ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｇ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５２Ｈ】各々がＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ$_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの二重特異性抗体である、（Ａ）ＸＥＮＰ３７２２７（Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７２２８（Ｃ６－３０＿Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７）、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７２２９（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７）、（Ｄ）ＸＥＮＰ３７２３０（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９）、（Ｅ）ＸＥＮＰ３７２３１（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７）、（Ｆ）ＸＥＮＰ３７２３２（Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９）、（Ｇ）ＸＥＮＰ３７２３３（Ｃ６－３０＿Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７）、及び（Ｈ）ＸＥＮＰ３５３８６（Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１）による、ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６^{high}）、及びＣＬＤＮ９を発現するように安定してトランスフェクトされたＣＬＤＮ２９３－Ｔｒｅｘ（ＣＬＤＮ９^{high}）に対する、ＲＴＣＣの誘導のオーバーレイを示す図である。各ｂｓＡｂを高濃度で投与して、ＣＬＤＮ９$^{+}$細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６$^{+}$細胞の有効な殺傷を達成することができる。

【図５３Ａ】（Ａ）１：１エフェクター：ターゲット比での、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７２３１、及びＸＥＮＰ３７６３０によるＰＡ－１（ＣＬＤＮ６^{high}）細胞へのＲＴＣＣ（ＥＣ５０値含む）の誘導、並びに（Ｂ）ＣＤ２５発現及び（Ｃ）ＣＤ１０７ａ発現によって示されるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図５３Ｂ】（Ａ）１：１エフェクター：ターゲット比での、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７２３１、及びＸＥＮＰ３７６３０によるＰＡ－１（ＣＬＤＮ６^{high}）細胞へのＲＴＣＣ（ＥＣ５０値含む）の誘導、並びに（Ｂ）ＣＤ２５発現及び（Ｃ）ＣＤ１０７ａ発現によって示されるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図５３Ｃ】（Ａ）１：１エフェクター：ターゲット比での、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥ

ＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７２３１、及びＸＥＮＰ３７６３０によるＰＡ－１（ＣＬＤＮ６^{high}）細胞へのＲＴＣＣ（ＥＣ５０値含む）の誘導、並びに（Ｂ）ＣＤ２５発現及び（Ｃ）ＣＤ１０７ａ発現によって示されるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化を示す図である。

【図５４】密度依存性な様式で、ＣＬＤＮ６を発現する細胞に結合するＸＥＮＰ３７５４１の能力を示す図である。ＰＡ－１細胞を、ある範囲のＣＬＤＮ６抗原密度を安定して発現するように操作した。ＸＥＮＰ３７５４１を、ある範囲の用量で細胞と共にインキュベートした。細胞を洗浄し、二次抗体で染色し、フローサイトメトリーを用いて分析する前に再び洗浄した。ＸＥＮＰ３７５４１は、より低いレベルのＣＬＤＮ６発現を有する細胞に結合することができ、細胞当たり４７ｋ　ＣＬＤＮ６抗原にまで低下した。

【図５５】ある範囲のＣＬＤＮ６抗原レベルを発現するように操作されたＰＡ－１細胞でのＲＴＣＣの誘導を示す図であり、これは、図中でＥＣ５０チャートに注釈が付けられている。１：１のエフェクター：標的細胞比、及び７２時間のインキュベート時間を、ＲＴＣＣの測定前に使用した。結果は、ＸＥＮＰ３７５４１、ＸＥＮＰ３７６３４、及びＸＥＮＰ３７５４５は全て、ＣＬＤＮ６密度依存的様式でＲＴＣＣを誘導することができたが、一方で、陰性対照ＲＳＶ×ＣＤ３　ｂｓＡｂ　ＸＥＮＰ３２１４０は誘導できなかったことを示す。ＸＥＮＰ３７５４１は、ＣＬＤＮ６発現の全ての異なるレベルにわたって、最も強い効力及び最も低いＥＣ５０値を呈した。

【図５６Ａ】ＰＢＳと共に、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７６３０、又はＸＥＮＰ３７２３１を、０．３、１．０、又は３．０ｍｇ／ｋｇ＊で投与したＰＡ－１及びｈｕＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスにおける、（Ａ）経時的、（Ｂ）１４日目まで、及び（Ｃ）２０日目まで（０日目の初回投与後）の腫瘍体積の変化（キャリパー測定によって決定）を示す図であり、ＰＢＳ群と比較してｐ＜０．０５であることを示している（ベースライン補正腫瘍体積に対するマン・ホイットニー検定を用いて実施された統計解析）。１４日目までに、二重特異性抗体の各々は、ＰＢＳ対照と比較して抗腫瘍活性を増強した。

【図５６Ｂ】ＰＢＳと共に、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７６３０、又はＸＥＮＰ３７２３１を、０．３、１．０、又は３．０ｍｇ／ｋｇ＊で投与したＰＡ－１及びｈｕＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスにおける、（Ａ）経時的、（Ｂ）１４日目まで、及び（Ｃ）２０日目まで（０日目の初回投与後）の腫瘍体積の変化（キャリパー測定によって決定）を示す図であり、ＰＢＳ群と比較してｐ＜０．０５であることを示している（ベースライン補正腫瘍体積に対するマン・ホイットニー検定を用いて実施された統計解析）。１４日目までに、二重特異性抗体の各々は、ＰＢＳ対照と比較して抗腫瘍活性を増強した。

【図５６Ｃ】ＰＢＳと共に、ＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７６３０、又はＸＥＮＰ３７２３１を、０．３、１．０、又は３．０ｍｇ／ｋｇ＊で投与したＰＡ－１及びｈｕＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスにおける、（Ａ）経時的、（Ｂ）１４日目まで、及び（Ｃ）２０日目まで（０日目の初回投与後）の腫瘍体積の変化（キャリパー測定によって決定）を示す図であり、ＰＢＳ群と比較してｐ＜０．０５であることを示している（ベースライン補正腫瘍体積に対するマン・ホイットニー検定を用いて実施された統計解析）。１４日目までに、二重特異性抗体の各々は、ＰＢＳ対照と比較して抗腫瘍活性を増強した。

【図５７Ａ】（Ａ）ＸＥＮＰ３７５４１、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７５４５、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７５４７、及び（Ｄ）ＸＥＮＰ３７６３４の各々について、薬物動態において観察された用量応答を示す図である。

【図５７Ｂ】（Ａ）ＸＥＮＰ３７５４１、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７５４５、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７５４７、及び（Ｄ）ＸＥＮＰ３７６３４の各々について、薬物動態において観察された用量応答を示す図である。

【図５７Ｃ】（Ａ）ＸＥＮＰ３７５４１、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７５４５、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７５４７、及び（Ｄ）ＸＥＮＰ３７６３４の各々について、薬物動態において観察された用量応答を示す図である。

【図５７Ｄ】（Ａ）ＸＥＮＰ３７５４１、（Ｂ）ＸＥＮＰ３７５４５、（Ｃ）ＸＥＮＰ３７５４７、及び（Ｄ）ＸＥＮＰ３７６３４の各々について、薬物動態において観察された用量応答を示す図である。
【図５８】６０倍投与後の、ＸＥＮＰ３７５４１、ＸＥＮＰ３７５４５、ＸＥＮＰ３７５４７、及びＸＥＮＰ３７６３４の各々の血中濃度のオーバーレイを示す図である。
【図５９Ａ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃２　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．８９＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。
【図５９Ｂ】ＣＤ３　Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ　＃２　ｓｃＦｖ（ＶＨＶＬ配向又はＶＬＶＨ配向のいずれかのＨ１．８９＿Ｌ１．４７）を含む、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの配列を示す図である。ＣＤＲは下線が付され、スラッシュは可変領域と他の鎖構成要素（例えば、定常領域及びドメインリンカー）との間の境界を示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、９０、９５、９８、及び９９％同一であり（本明細書で定義されるように）、並びに／又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個のアミノ酸置換を含有する、可変領域、Ｆｃ領域、及び定常ドメインを利用できることに留意されたい。加えて、本明細書に概説される各配列は、一方又は好ましくは両方のＦｃドメイン中のＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓバリアントを含むか又は除外することができ、これは血清中でより長い半減期をもたらす。
【図６０Ａ】コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインＣｏｍｐ＿ＣＨＯ０２を含む配列を示す図である。ＸＥＮＰ３７２１７は、このコンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインを２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットで含むが、一方でＸＥＮＰ３８０８４は、結合ドメインを二価抗体フォーマットで含む。
【図６０Ｂ】コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインＣｏｍｐ＿ＣＨＯ０２を含む配列を示す図である。ＸＥＮＰ３７２１７は、このコンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインを２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットで含むが、一方でＸＥＮＰ３８０８４は、結合ドメインを二価抗体フォーマットで含む。
【図６１Ａ】Ｃ６－３０バリアント、並びにコンパレータＣＬＤＮ６×ＣＤ３　ｂｓＡｂＸＥＮＰ３７２１７の、他のクローディン・ファミリー・メンバーＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、及びＣＬＤＮ１７への結合を示す図である。２９３細胞を一過的にトランスフェクトして、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、又はＣＬＤＮ１７を発現させた。細胞をプレーティングし、各試験物を、各細胞株へ１００μｇ／ｍＬ用量で添加した。４℃で１時間インキュベートした後、細胞を洗浄し、二次ＡＦ６４７抗体を添加した。細胞を４℃で更に１時間インキュベートし、続いて更に洗浄し、次いでフローサイトメトリーによって分析した。コンパレータ分子ＸＥＮＰ３７２１７は、Ｃ６－３０バリアントのいずれよりも有意に高いＣＬＤＮ８及びＣＬＤＮ１７への結合を示した。
【図６１Ｂ】Ｃ６－３０バリアント、並びにコンパレータＣＬＤＮ６×ＣＤ３　ｂｓＡｂＸＥＮＰ３７２１７の、他のクローディン・ファミリー・メンバーＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、及びＣＬＤＮ１７への結合を示す図である。２９３細胞を一過的にトランスフェクトして、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、又はＣＬＤＮ１７を発現させた。細胞をプレーティングし、各試験物を、各細胞株へ１００μｇ／ｍＬ用量で添加した。４℃で１時間インキュベートした後、細胞を洗浄し、二次ＡＦ６４７抗体を添加した。細胞を４℃で更に１時間インキュベートし、続いて更に洗浄し、次いでフローサイトメトリーによって分析した。コンパレータ分子ＸＥＮＰ３７２１７は、Ｃ６－３０バリアント

のいずれよりも有意に高いＣＬＤＮ８及びＣＬＤＮ１７への結合を示した。
【図６１Ｃ】Ｃ６－３０バリアント、並びにコンパレータＣＬＤＮ６×ＣＤ３　ｂｓＡｂＸＥＮＰ３７２１７の、他のクローディン・ファミリー・メンバーＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、及びＣＬＤＮ１７への結合を示す図である。２９３細胞を一過的にトランスフェクトして、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、又はＣＬＤＮ１７を発現させた。細胞をプレーティングし、各試験物を、各細胞株へ１００μｇ／ｍＬ用量で添加した。４℃で１時間インキュベートした後、細胞を洗浄し、二次ＡＦ６４７抗体を添加した。細胞を４℃で更に１時間インキュベートし、続いて更に洗浄し、次いでフローサイトメトリーによって分析した。コンパレータ分子ＸＥＮＰ３７２１７は、Ｃ６－３０バリアントのいずれよりも有意に高いＣＬＤＮ８及びＣＬＤＮ１７への結合を示した。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
本発明は、ヒトＣＤ３ε及びヒトＣＬＤＮ６に結合する、ヘテロ二量体二重特異性抗体を提供する。
【００３８】
Ｉ．概要
ＣＤ３と腫瘍抗原標的とを同時連結させる抗二重特異性抗体は、標的腫瘍細胞を攻撃及び溶解するようにＴ細胞をリダイレクトするために使用される。例としては、ＣＤ３と腫瘍抗原とを一価的に連結するＢｉｔｅ（登録商標）及びＤＡＲＴフォーマットが挙げられる。ＣＤ３標的化アプローチはかなりの見込みを示しているが、そのような治療法の一般的な副作用は、関連するサイトカインの産生であり、しばしば毒性サイトカイン放出症候群を引き起こす。二重特異性抗体の抗ＣＤ３結合ドメインはすべてのＴ細胞に連結するため、高サイトカイン産生ＣＤ４　Ｔ細胞サブセットが動員される。更に、ＣＤ４　Ｔ細胞サブセットには制御性Ｔ細胞が含まれており、その動員及び増殖は、免疫抑制をもたらし、長期的な腫瘍抑制に悪影響を与える可能性がある。更に、これらのフォーマットはＦｃドメインを含有せず、患者の血清半減期が非常に短いことを示している。
【００３９】
新規の抗ＣＤ３×抗ＣＬＤＮ６（また、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３、αＣＤ３×αＣＬＤＮ６、αＣＬＤＮ６×αＣＤ３、又は時には単にＣＬＤＮ６×ＣＤ３とも呼ばれる）ヘテロ二量体二重特異性抗体、及び癌の治療のためのそのような抗体の使用方法が、本明細書で提供される。特に、本明細書では、様々なフォーマットの抗ＣＤ３、抗ＣＬＤＮ６二重特異性抗体が提供される。これらの二重特異性抗体は、癌、特に腎細胞癌などのＣＬＤＮ６発現が増加している癌の治療に有用である。そのような抗体は、ＣＤ３＋エフェクターＴ細胞をＣＬＤＮ６＋腫瘍に向けるために使用され、それによってＣＤ３＋エフェクターＴ細胞がＣＬＤＮ６＋腫瘍を攻撃及び溶解することを可能にする。
【００４０】
追加的に、本発明の二重特異性抗体は、ＣＬＤＮ６と、ＣＬＤＮファミリーの他のメンバーとを追加的に区別する。ＣＬＤＮ６は癌上で発現されるが、ＣＬＤＮ９は健常組織（例えば、子宮頸部及び食道）においてより高度に発現され、したがって、ＣＬＤＮ６治療薬とＣＬＤＮ９との交差反応性はオフターゲット毒性をもたらし得る。しかしながら、ＣＬＤＮ６はＣＬＤＮ９と９６％同一であり、それらの細胞外ループにおいて３残基のみが異なる（図１２に示す通り）。したがって、ＣＬＤＮ９よりも選択的にＣＬＤＮ６に結合することができる抗体、並びにＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４を含むＣＬＤＮファミリーの他のメンバーよりも優先的にＣＬＤＮ６に結合するＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）の選択性とを開発することは、重要な課題である。したがって、本発明に含まれるのは、ＣＬＤＮ９よりも優先的にＣＬＤＮ６に結合する抗体及び／又は抗原結合ドメイン、並びに抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体中のこれらのＡＢＤである。
【００４１】
更に、いくつかの実施形態では、本開示は、抗ＣＤ３療法の潜在的な副作用を変更又は低減することができる、ヒトＣＤ３に対して異なる結合親和性を有する二重特異性抗体を

提供する。すなわち、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＣＤ３に対する「強い」又は「高い親和性」の結合剤であり（例えば、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７（任意選択的に、必要に応じて荷電リンカーを含める）として示される重鎖及び軽可変ドメインである））、ＣＬＤＮ６にもまた結合する抗ＣＤ３抗原結合ドメインを含む抗体構築物を提供する。他の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＣＤ３に対する「ライト」又は「低い親和性」の結合剤である抗ＣＤ３抗原結合ドメインを含む抗体構築物を提供する。追加の実施形態は、ＣＬＤＮ６にも結合する、ＣＤ３に対して中間又は「中」の親和性を有する抗ＣＤ３抗原結合ドメインを含む抗体構築物を提供する。非常に多数の抗ＣＤ３抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）を使用できる一方で、特に有用な実施形態では、６つの異なる抗ＣＤ３　ＡＢＤを使用するが、本明細書で説明するように２つのｓｃＦｖ方向で使用することができる。親和性は一般に、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイを用いて測定される。

【００４２】

本明細書で提供される「高、中、低」抗ＣＤ３配列は、本明細書で論じたように、様々なヘテロ二量体化フォーマットで使用できることを理解されたい。一般に、Ｔ細胞動員の潜在的な副作用のために、例示的な実施形態は、図１７Ａ及び図１７Ｂに示されるように、ＣＤ３に一価でのみ結合するフォーマットを利用し、本明細書に示されるフォーマットでは、本明細書により完全に説明されるように、ｓｃＦｖであるのはＣＤ３　ＡＢＤである。対照的に、対象の二重特異性抗体は、一価（例えば図１７Ａ）又は二価（例えば図１７Ｂ）のいずれかでＣＬＤＮ６に結合することができる。

【００４３】

本明細書では、そのようなＣＬＤＮ６結合ドメインを有する抗体（例えば、ＣＬＤＮ６×ＣＤ３二重特異性抗体）を含む、ＣＬＤＮ６結合ドメインを含む組成物が提供される。そのようなＣＬＤＮ６結合ドメインを含む対象抗体は、使用される特定のＣＬＤＮ６結合ドメインに応じて、様々な異なる免疫応答を有利に誘発する。例えば、対象の抗体は、異なるＣＬＤＮ６発現を有する細胞に対する選択性、ＣＬＤＮ６発現細胞に対する効力、サイトカイン放出を誘発する能力、及び可溶性ＣＬＤＮ６に対する感受性の違いを示す。そのようなＣＬＤＮ６結合ドメイン及び関連する抗体は、例えば、ＣＬＤＮ６関連癌の治療に使用される。

【００４４】

したがって、一態様では、２つの異なる抗原に結合するヘテロ二量体抗体が本明細書で提供され、例えば、抗体は、本明細書に記載の２つの異なる標的抗原、一般にＣＬＤＮ６及びＣＤ３に結合するという点で「二重特異性」である。これらのヘテロ二量体抗体は、これらの標的抗原に一価（例えば、可変重鎖ドメインと可変軽鎖ドメインの対などの単一の抗原結合ドメインがある）又は二価（各々が独立して抗原に結合する２つの抗原結合ドメインがある）のいずれかで結合することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるヘテロ二量体抗体は、１つのＣＤ３結合ドメイン及び１つのＣＬＤＮ６結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の「１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットのヘテロ二量体抗体）を含む。他の実施形態では、本明細書で提供されるヘテロ二量体抗体は、１つのＣＤ３結合ドメイン及び２つのＣＬＤＮ６結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の「２＋１Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットのヘテロ二量体抗体）を含む。本明細書で提供されるヘテロ二量体抗体は、以下でより完全に概説されるように、ホモ二量体上でヘテロ二量体の形成を「ゆがめる」アミノ酸置換を含む異なる単量体の使用に基づいており、以下に同様に概説されるように、ホモ二量体から離れたヘテロ二量体の単純な精製を可能にする「ｐＩバリアント」と連結される。提供されるヘテロ二量体二重特異性抗体は、一般に、産生細胞で自己集合してヘテロ二量体タンパク質を産生することができる操作された又はバリアントのＦｃドメインの使用、及びそのようなヘテロ二量体タンパク質を生成及び精製する方法に依存する。

【００４５】

ＩＩ．命名法

本明細書に提供される抗体は、いくつかの異なるフォーマットで列挙されている。場合

によっては、特定の抗体の各単量体には、固有の「ＸＥＮＰ」番号が与えられるが、当該技術分野において理解されるように、より長い配列はより短いものを含み得る。例えば、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体の「ｓｃＦｖ－Ｆｃ」単量体は第１のＸＥＮＰ番号を有し得るが、ｓｃＦｖドメイン自体は異なるＸＥＮＰ番号を有する。いくつかの分子には３つのポリペプチドがあるため、ＸＥＮＰ番号が構成要素とともに名称として使用される。したがって、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットである分子ＸＥＮＰ３７６３０は、「Ｆａｂ－Ｆｃ重鎖」単量体（「鎖１」）の３つの配列（図５９Ａを参照されたい）、（２）「Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ重鎖」単量体（「鎖２」）、及び（３）「軽鎖」単量体（「鎖３」）又は同等物、を含むが、当業者は、配列アラインメントを通じてこれらを容易に同定することができるであろう。これらのＸＥＮＰ番号は、配列表並びに識別子にあり、図で使用される。加えて、３つの構成要素を含む１つの分子は、複数の配列識別子を生成する。例えば、Ｆａｂのリストは、完全な重鎖配列、可変重鎖ドメイン配列、及び可変重鎖ドメイン配列の３つのＣＤＲ、完全な軽鎖配列、可変軽鎖ドメイン配列、及び可変軽鎖ドメイン配列の３つのＣＤＲを含む。Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ単量体は、全長配列、可変重鎖ドメイン配列、３つの重鎖ＣＤＲ配列、及びｓｃＦｖ配列（ｓｃＦｖ可変重鎖ドメイン配列、ｓｃＦｖ可変軽鎖ドメイン配列及びｓｃＦｖリンカーを含む）を含む。ｓｃＦｖドメインを有する本明細書のいくつかの分子は、単一の荷電ｓｃＦｖリンカー（＋Ｈ）を使用するが、他のものを使用できることに留意されたい。更に、特定の抗原結合ドメイン（例えば、ＣＬＤＮ６及びＣＤ３結合ドメイン）の命名法は、「Ｈｘ．ｘｘ＿Ｌｙ．ｙｙ」タイプのフォーマットを使用し、数字は特定の可変鎖配列に対する固有の識別子である。したがって、抗原結合ドメインのＦｖドメインは「Ｈ１　Ｌ１」であり、これは、可変重鎖ドメインであるＨ１が、軽鎖ドメインＬ１と組み合わされたことを示す。これらの配列がｓｃＦｖとして使用される場合、名称「Ｈ１Ｌ１」は、可変重鎖ドメインＨ１が軽鎖ドメインＬ１と組み合わされ、ＮからＣ末端に向かってＶＨ－リンカー－ＶＬ配向にあることを示す。重可変ドメイン及び軽可変ドメインの同一の配列を有するが逆の順序（ＶＬ－リンカー－ＶＨ方向、Ｎ末端からＣ末端に向かって）であるこの分子は、「Ｌ１＿Ｈ１．１」と命名されることになる。同様に、異なる構築物は、配列表及び図から明らかになるように、重鎖及び軽鎖を「混合及び適合させる」ことができる。

【００４６】

追加的に、本発明の二重特異性抗体は、本明細書において、「抗ＣＤ３×抗ＣＬＤＮ６」、「αＣＤ３×αＣＬＤＮ６」、「αＣＬＤＮ６×αＣＤ３」、又は時には単に「ＣＬＤＮ６×ＣＤ３」と称される。ｓｃＦｖとして利用するフォーマットの大部分は、ｓｃＦｖとして抗ＣＤ３　ＡＢＤを有するが、抗原の順序は、以下で考察されるように決定的ではない。

【００４７】

ＩＩＩ．定義

本出願をより完全に理解できるようにするため、いくつかの定義を以下に示す。そのような定義は、文法的同等物を包含することを意味する。

【００４８】

本明細書において「ＣＬＤＮ６」とは、クローディンファミリーに属するタンパク質を意味する。ＣＬＤＮ６配列は、例えば、図１１に示されている。本発明のＡＢＤはヒトＣＬＤＮ６に結合する。

【００４９】

本明細書において「除去」とは、活性の低下又は排除を意味する。したがって、例えば、「ＦｃγＲ結合を除去する」とは、特定のバリアントを含有しないＦｃ領域と比較して、Ｆｃ領域アミノ酸バリアントが、開始結合の５０％未満を有することを意味し、活性を７０～８０～９０～９５～９８％超えて喪失していることが好ましく、一般に、活性は、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＳＰＲ、又はＢＬＩアッセイにおいて、検出可能な結合レベルを下回る。ＦｃγＲ結合の除去において特に使用されるものは、図３に示すものであり、これらは

一般に両方の単量体に付加される。

【００５０】

本明細書で使用される「ＡＤＣＣ」又は「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」とは、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、続いて標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応を意味する。ＡＤＣＣは、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合と相関し、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合の増加はＡＤＣＣ活性の増加をもたらす。

【００５１】

本明細書で使用される「ＡＤＣＰ」又は抗体依存性細胞媒介性細胞食作用とは、ＦｃγＲを発現する非特異的食細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、続いて標的細胞の食作用を引き起こす、細胞媒介反応を意味する。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語が一般的に使用される。本明細書に記載の抗体は、従来の抗体、並びに本明細書に記載のいくつかの二重特異性フォーマットを含む抗体誘導体、フラグメント及び模倣物を含む、本明細書に記載のいくつかのフォーマットを呈することができる。

【００５３】

従来の免疫グロブリン（Ｉｇ）抗体は、「Ｙ」字型の四量体である。各四量体は、典型的には、２本の同一のポリペプチド鎖対からなり、各対は、１本の「軽鎖」単量体（典型的には、約２５ｋＤａの分子量を有する）と、１本の「重鎖」単量体（典型的には、約５０～７０ｋＤａの分子量を有する）とを有する。

【００５４】

他の有用な抗体フォーマットには、以下に記載されるように、本明細書に記載の１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット及び２＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ抗体フォーマット、並びに「ｍＡｂ－Ｆｖ」、「ｍＡｂ－ｓｃＦｖ」、「セントラル－Ｆｖ」、「ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂ」、「ｓｃＦｖ－ｍＡｂ」、「デュアルｓｃＦｖ」、及び「トライデント」フォーマットの抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５５】

抗体重鎖は、典型的には、ｖｈＣＤＲ１～３を含む可変重鎖（ＶＨ）ドメインと、ＣＨ２－ＣＨ３単量体を含むＦｃドメインとを含む。いくつかの実施形態では、抗体重鎖は、ヒンジ及びＣＨ１ドメインを含む。従来の抗体重鎖は、Ｎ末端からＣ末端に向かって組織化された単量体：ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３である。ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３は、抗体の重鎖「定常ドメイン」又は「定常領域」として総称され、その中で５つの異なるカテゴリー又は「アイソタイプ」であるＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、及びＩｇＭがある。したがって、本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」とは、それらの定常領域の化学的及び抗原的特徴によって定義される免疫グロブリンのサブクラスのいずれかを意味する。治療用抗体は、アイソタイプ及び／又はサブクラスのハイブリッドもまた含み得ることを理解されたい。例えば、参照により組み込まれる米国特許出願公開第２００９／０１６３６９９号に示されるように、本明細書に記載の抗体は、ヒトＩｇＧ１／Ｇ２ハイブリッドの使用を含む。

【００５６】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を含むがこれらに限定されないいくつかのサブクラスを有するＩｇＧアイソタイプ定常ドメインを含む。免疫グロブリンのＩｇＧサブクラスには、重鎖においていくつかの免疫グロブリンドメインがある。本明細書における「免疫グロブリン（Ｉｇ）ドメイン」とは、明確に異なる三次構造を有する免疫グロブリンの領域を意味する。定常重鎖（ＣＨ）ドメイン及びヒンジドメインを含む重鎖ドメインが本明細書に記載の抗体における関心対象である。ＩｇＧ抗体の関連において、ＩｇＧアイソタイプは、各々、３つのＣＨ領域を有する。したがって、ＩｇＧの文脈における「ＣＨ」ドメインは、以下の通りである。すなわち、「ＣＨ１」は、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従って位置１１８～２２０を指す。「ＣＨ２」は、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従って位置２

３７～３４０を指し、「ＣＨ３」は、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従って位置３４１～４４７を指す。本明細書に示され、以下に記載されるように、ｐＩバリアントは、以下に考察されるヒンジ領域と同様に１つ以上のＣＨ領域にあり得る。

【００５７】

ＩｇＧ１は、３５６（Ｄ又はＥ）及び３５８（Ｌ又はＭ）で多型を有する異なるアロタイプを有することに留意すべきである。本明細書に図示される配列は３５６Ｄ／３５８Ｍアロタイプを使用するが、しかしながら、他のアロタイプが本明細書に含まれる。すなわち、本明細書に含まれるＩｇＧ１　Ｆｃドメインを含む任意の配列は、３５６Ｄ／３５８Ｍアロタイプの代わりに３５６Ｅ／３５８Ｌを有することができる。治療用抗体は、アイソタイプ及び／又はサブクラスのハイブリッドもまた含み得ることを理解されたい。例えば、参照により組み込まれる米国特許出願公開第２００９／０１６３６９９号に示されるように、本抗体は、いくつかの実施形態ではＩｇＧ１／ＩｇＧ２ハイブリッドを含む。

【００５８】

本明細書で使用される「Ｆｃ」又は「Ｆｃ領域」又は「Ｆｃドメイン」とは、抗体の定常領域を含む、いくつかの場合では、第１の定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、ＣＨ１）の全て又はその一部を除外し、いくつかの場合では、任意選択的にヒンジの全部又は一部を含む、ポリペプチドを意味する。ＩｇＧの場合、Ｆｃドメインは免疫グロブリンドメインＣＨ２及びＣＨ３（Ｃγ２及びＣγ３）、並びに任意選択的に、ＣＨ１（Ｃγ１）とＣＨ２（Ｃγ２）との間のヒンジ領域の全て又は一部を含む。したがって、いくつかの場合では、Ｆｃドメインは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＣＨ２－ＣＨ３及びヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４からのものであり、ヒトＩｇＧ１ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３及びＩｇＧ４ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３は、多くの実施形態において特定の用途が見出される。加えて、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインの場合では、頻繁にヒンジはＣ２２０Ｓアミノ酸置換を含む。更に、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインの場合では、頻繁にヒンジはＳ２２８Ｐアミノ酸置換を含む。Ｆｃ領域の境界は異なり得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、そのカルボキシル末端に残基Ｅ２１６、Ｃ２２６、又はＡ２３１を含むと定義され、ここで、番号付けは、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従う。いくつかの実施形態では、以下により完全に記載されるように、例えば１つ以上のＦｃγＲ又はＦｃＲｎへの結合を変化させるために、Ｆｃ領域に対してアミノ酸修飾が行われる。

【００５９】

本明細書における「重鎖定常領域」とは、可変重鎖ドメインを除く、抗体（又はそのフラグメント）のＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３部分を意味し、ヒトＩｇＧ１のＥＵ番号付けでは、これはアミノ酸１１８～４４７である。本明細書における「重鎖定常領域フラグメント」とは、Ｎ末端及びＣ末端のいずれか又は両方からのアミノ酸がより少ない重鎖定常領域を意味するが、別の重鎖定常領域と二量体を形成する能力を依然として保持する重鎖定常領域を意味する。

【００６０】

重鎖のＩｇドメインの別の種類は、ヒンジ領域である。本明細書において「ヒンジ」又は「ヒンジ領域」又は「抗体ヒンジ領域」又は「ヒンジドメイン」とは、抗体の第１の定常ドメインと第２の定常ドメインとの間のアミノ酸を含む、フレックスポリペプチドを意味する。構造的に、ＩｇＧ　ＣＨ１ドメインはＥＵ位置２１５で終わり、ＩｇＧ　ＣＨ２ドメインは残基ＥＵ位置２３１で始まる。したがって、ＩｇＧについては、抗体ヒンジは、本明細書において、２１６位（ＩｇＧ１中のＥ２１６）～２３０位（ＩｇＧ１中のｐ２３０）を含むように定義され、付番はＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従う。いくつかの場合では、ヒンジドメインのＮ末端及びＣ末端のいずれか又は両方に、より少ないアミノ酸を含有する、「ヒンジ断片」が使用される。本明細書に記載の通り、ｐＩバリアントはヒンジ領域にも同様に作製することができる。本明細書の抗体の多くは、セリンで置き換えられたＥＵ番号付けによる位置２２０（ヒンジ領域）に少なくとも１つのシステインを有する。一般に、この修飾は、本明細書に示される配列のほとんどについて「ｓｃＦ

ｖ単量体」側にあるが、ジスルフィド形成を低減するために「Ｆａｂ単量体」側、又はその両方にあることもできる。本明細書中の配列内に具体的に含まれるのは、これらのシステインの一方又は両方が置き換えられたもの（Ｃ２２０Ｓ）である。

【００６１】

当業者には理解されるように、重鎖定常領域ドメインの正確な番号付け及び配置は、異なる番号付けシステムで異なり得る。ＥＵ及びＫａｂａｔによる重鎖定常領域の番号付けの有用な比較は以下の通りであり、Ｅｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９６９，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ６３：７８－８５ ａｎｄ Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（参照によりその全体が組み込まれる）を参照されたい。

【００６２】

【表１】

表１

	EU番号付け	Kabat番号付け
CH1	１１８～２１５	１１４～２２３
ヒンジ	２１６～２３０	２２６～２４３
CH2	２３１～３４０	２４４～３６０
CH3	３４１～４４７	３６１～４７８

【００６３】

抗体軽鎖は、一般に、２つのドメイン：軽鎖ＣＤＲ ｖｌＣＤＲ１～３を含む可変軽鎖ドメイン（ＶＬ）と、定常軽鎖領域（しばしば、ＣＬ又はＣκとして称される）と、を含む。抗体軽鎖は通常、Ｎ末端からＣ末端に向かって組織化されている：ＶＬ－ＣＬ。

【００６４】

本明細書において「抗原結合ドメイン」又は「ＡＢＤ」とは、ポリペプチド配列の一部として存在する場合、本明細書で考察されるような標的抗原（例えば、ＣＬＤＮ６又はＣＤ３）に特異的に連結する６つの相補性決定領域（Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ Ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ Ｒｅｇｉｏｎ、ＣＤＲ）のセットを意味する。当技術分野で知られるように、これらのＣＤＲは、一般に、可変重鎖ＣＤＲの第１のセット（ｖｈＣＤＲ又はＶＨＣＤＲ）及び可変軽鎖ＣＤＲの第２のセット（ｖｌＣＤＲ又はＶＬＣＤＲ）として存在し、各々が３つのＣＤＲ：ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３可変重鎖ＣＤＲ、及びｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３ ｖｈＣＤＲ３可変軽鎖ＣＤＲを含む。ＣＤＲは、可変重鎖ドメイン（ｖｈＣＤＲ１～３）と可変軽鎖ドメイン（ｖｌＣＤＲ１～３）に存在する。Ｆｖ領域からの可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメイン。

【００６５】

本明細書に記載の抗体は、多数の異なるＣＤＲセットを提供する。この場合、「完全ＣＤＲセット」は、３つの可変軽ＣＤＲ及び３つの可変重ＣＤＲ、例えば、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、ｖｌＣＤＲ３、ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２及びｖｈＣＤＲ３を含む。これらは、各々、より大きな可変軽鎖又は可変重鎖ドメインの一部であってもよい。加えて、本明細書により完全に概説されているように、可変重及び可変軽鎖ドメインは、重鎖及び軽鎖が使用される時（例えば、Ｆａｂが使用される時）には別々のポリペプチド鎖上に、又はｓｃＦｖ配列の場合には単一ポリペプチド鎖上にあり得る。

【００６６】

当業者には理解されるように、ＣＤＲの正確な番号付け及び配置は、異なる番号付けシステムで異なり得る。しかしながら、可変重及び／又は可変軽配列の開示は、関連する（固有の）ＣＤＲの開示を含むことが理解されるべきである。したがって、各可変重領域の開示は、ｖｈＣＤＲ（例えば、ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２及びｖｈＣＤＲ３）の開示で

あり、各可変軽領域の開示は、ｖｌＣＤＲ（例えば、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２及びｖｌＣＤＲ３）の開示である。ＣＤＲ番号付けの有用な比較は以下の通りであり、Ｌａｆｒａｎｃ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７（１）：５５－７７（２００３）を参照されたい。

【００６７】

【表２】

表２

	Kabat＋Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact	Xencor
vhCDR1	26～35	27～38	31～35	26～35	26～32	30～35	27～35
vhCDR2	50～65	56～65	50～65	50～58	52～56	47～58	54～61
vhCDR3	95～102	105～117	95～102	95～102	95～102	93～101	103～116
vlCDR1	24～34	27～38	24～34	24～34	24～34	30～36	27～38
vlCDR2	50～56	56～65	50～56	50～56	50～56	46～55	56～62
vlCDR3	89～97	105～117	89～97	89～97	89～97	89～96	97～105

【００６８】

本明細書全体を通して、Ｋａｂａｔ番号付けシステムは概して、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖可変領域の残基１～１０７及び重鎖可変領域の残基１～１１３）を参照する場合に使用され、ＥＵ番号付けシステムは、Ｆｃ領域に対するものである（例えば、Ｋａｂａｔら、上述（１９９１年）を参照）。

【００６９】

ＣＤＲは、抗原結合の形成、又はより具体的には、抗原結合ドメイン及び抗体のエピトープ結合部位の形成に寄与する。「エピトープ」とは、パラトープとして知られている抗体分子の可変領域内の特異的抗原結合部位と相互作用する決定基を指す。エピトープは、アミノ酸又は糖側鎖などの分子の群分けであり、通常、特異的構造特性、並びに特異的電荷特性を有する。単一抗原が、２つ以上のエピトープを有してもよい。

【００７０】

エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基（また、エピトープの免疫優性構成要素とも称される）及び結合に直接関与しない他のアミノ酸残基、例えば、特異的抗原結合ペプチドによって効果的に遮断されるアミノ酸残基など、換言すると、特異的抗原結合ペプチドのフットプリント内にあるアミノ酸残基を含み得る。

【００７１】

エピトープは、立体配座又は直線状のいずれかであってもよい。立体配座エピトープは、直線状のポリペプチド鎖の異なるセグメントからのアミノ酸の空間的な並置によって産生される。直線状エピトープは、ポリペプチド鎖内の隣接アミノ酸残基によって産生されるものである。立体配座エピトープ及び非立体配座エピトープは、変性溶媒の存在下において前者への結合は失われるが、後者への結合は失われないという点で区別され得る。

【００７２】

エピトープは、典型的には、固有の空間立体配座内に、少なくとも３個、より通常には、少なくとも５個、又は８～１０個のアミノ酸を含む。同じエピトープを認識する抗体は、ある抗体の別の抗体の標的抗原への結合を遮断する能力、例えば、「ビニング」を示す単純な免疫アッセイにおいて検証され得る。以下に概説するように、本開示は、列挙された抗原結合ドメイン及び本明細書の抗体を含むだけでなく、列挙された抗原結合ドメインによって結合されるエピトープとの結合について競合するものも含む。

【００７３】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインの６つのＣＤＲには、可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインが寄与する。「Ｆａｂ」フォーマットでは、６つのＣＤＲのセットは、２つの異なるポリペプチド配列、可変重鎖ドメイン（ｖｈ又はＶＨ；ｖｈＣＤＲ１、ｖ

ｈＣＤＲ２、及びｖｈＣＤＲ３を含む）と、可変軽鎖ドメイン（ｖｌ又はＶＬ；ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３を含む）によって寄与され、ここで、ｖｈドメインのＣ末端は重鎖のＣＨ１ドメインのＮ末端に結合し、ｖｌドメインのＣ末端は定常軽鎖ドメインのＮ末端に結合する（したがって、軽鎖を形成する）。ｓｃＦｖフォーマットでは、ｖｈ及びｖｌドメインは、一般に本明細書に概説されているように、リンカー（「ｓｃＦｖリンカー」）の使用によって、単一のポリペプチド配列に共有結合され、それは（Ｎ末端から開始して）ｖｈ－リンカー－ｖｌ又はｖｌ－リンカー－ｖｈのいずれかであってもよく、前者が一般的に好ましい（使用されるフォーマット（例えば、図３６からのもの）に応じて、両側の任意選択的なドメインリンカーを含む）。一般に、ｓｃＦｖドメインのＣ末端は、第２の単量体のヒンジのＮ末端に結合される。

【００７４】

本明細書で使用される「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、カッパ、ラムダ、及び重鎖免疫グロブリン遺伝子座をそれぞれ構成するＶκ、Ｖλ、及び／又はＶＨ遺伝子のいずれかによって実質的にコードされる１つ以上のＩｇドメインを含み、抗原特異性を付与するＣＤＲを含有する、免疫グロブリンの領域を意味する。したがって、「可変重鎖ドメイン」は「可変軽鎖ドメイン」と対になって抗原結合ドメイン（「antigen binding domain、ＡＢＤ」）を形成する。加えて、各可変ドメインは、３つの超可変領域（「相補性決定領域」、「ＣＤＲ」）（可変重鎖ドメインではＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、及びＶＨＣＤＲ３、可変軽鎖ドメインではＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、及びＶＬＣＤＲ３）と４つのフレームワーク（ＦＲ）領域とを含み、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって、次の順序で配置される：ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４。超可変領域は、概して、軽鎖可変領域における約２４～３４（ＬＣＤＲ１；「Ｌ」は軽鎖を示す）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）、及び８９～９７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸残基から、並びに重鎖可変領域における約３１～３５Ｂ（ＨＣＤＲ１型；「Ｈ」は重鎖を示す）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）、及び９５～１０２（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸残基；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ ＯＦ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ ＩＮＴＥＲＥＳＴ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））、並びに／又は超可変ループを形成するそれらの残基（例えば、軽鎖可変領域における残基２６～３２（ＬＣＤＲ１）、５０～５２（ＬＣＤＲ２）、及び９１～９６（ＬＣＤＲ３）、並びに重鎖可変領域における２６～３２（ＨＣＤＲ１）、５３～５５（ＨＣＤＲ２）、及び９６～１０１（ＨＣＤＲ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ （１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７、を包含する。本発明の特定のＣＤＲを表２に記載する。

【００７５】

本明細書で使用される「Ｆａｂ」又は「Ｆａｂ領域」とは、概して２つの異なるポリペプチド鎖の（例えば、一方の鎖のＶＨ－ＣＨ１、他方の鎖のＶＬ－ＣＬ）、ＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ、及びＣＬ免疫グロブリンドメインを含むポリペプチドを意味する。Ｆａｂは、この領域単独、又は本明細書に記載の二重特異性抗体との関係においてこの領域を指し得る。Ｆａｂの関連で、Ｆａｂは、ＣＨ１及びＣＬドメインに加えてＦｖ領域を含む。

【００７６】

本明細書で使用される「Ｆｖ」又は「Ｆｖフラグメント」又は「Ｆｖ領域」は、ＡＢＤのＶＬドメイン及びＶＨドメインを含むポリペプチドを意味する。Ｆｖ領域は、Ｆａｂ（上述の通り、概して上記に概説されている定常領域も含む２つの異なるポリペプチド）とｓｃＦｖの両方としてフォーマットすることができ、ＶＬ及びＶＨドメインを（一般に、本明細書で考察されるリンカーで）組み合わせてｓｃＦｖを形成する。

【００７７】

本明細書における「単鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」とは、概して、本明細書で論じられるｓｃＦｖリンカーを用いてｓｃＦｖ又はｓｃＦｖドメインを形成する、可変軽鎖ドメインに共有結合した可変重鎖ドメインを意味する。ｓｃＦｖドメインは、Ｎ末端からＣ末端ま

でいずれの向きであってもよい（ＶＨ－リンカー－ＶＬ又はＶＬ－リンカー－ＶＨ）。配列表及び図に示す配列では、ＶＨ及びＶＬドメインの順序が名前に示され、例えば、Ｈ．Ｘ＿Ｌ．Ｙとは、Ｎ末端からＣ末端方向に向かって、ＶＨ－リンカー－ＶＬであり、Ｌ．Ｙ＿Ｈ．ＸがＶＬ－リンカー－ＶＨであることを意味する。

【００７８】

本明細書に提供される対象の抗体のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのｓｃＦｖドメインを含み、ｓｃＦｖドメインは、天然に存在しないが、一般に、ｓｃＦｖリンカーによって共に連結された可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを含む。本明細書に概説されるように、ｓｃＦｖドメインは、概して、ＶＨ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬとしてＮ末端からＣ末端まで配向されているが、これは、ｓｃＦｖドメイン（又は、Ｆａｂ由来のｖｈ及びｖｌ配列を使用して構築されたドメイン）のいずれに関しても、フォーマットに応じて一方又は両方の端部に任意のリンカーを用いて、ＶＬ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨへと逆転させることができる。

【００７９】

本明細書における「修飾」とは、ポリペプチド配列におけるアミノ酸の置換、挿入、及び／若しくは欠失、又はタンパク質に化学的に連結された部分への改変を意味する。例えば、修飾は、タンパク質に結合した改変された炭水化物又はＰＥＧ構造であってもよい。本明細書における「アミノ酸修飾」とは、ポリペプチド配列中のアミノ酸の置換、挿入、及び／又は欠失を意味する。明確にするために、別段の記載がない限り、アミノ酸修飾は、常に、ＤＮＡによってコードされるアミノ酸、例えば、ＤＮＡ及びＲＮＡにコドンを有する２０個のアミノ酸に対するものである。

【００８０】

本明細書における「アミノ酸置換」又は「置換」とは、親ポリペプチド配列中の特定の位置のアミノ酸を異なるアミノ酸で置き換えることを意味する。特に、いくつかの実施形態では、置換は、特定の位置で天然に存在しない（生物内で天然に存在しないか、又はいずれの生物中にも存在しないかのいずれか）アミノ酸に対するものである。例えば、置換Ｅ２７２Ｙは、２７２位のグルタミン酸がチロシンで置き換えられているバリアントポリペプチド、この場合はＦｃバリアントを指す。明確にするために、核酸コード配列を変化させるが、開始アミノ酸を変化させないように操作されたタンパク質（例えば、宿主生物の発現レベルを増加させるためにＣＧＧ（アルギニンをコードする）をＣＧＡ（依然としてアルギニンをコードする）に交換する）は、「アミノ酸置換」ではない。すなわち、同じタンパク質をコードする新しい遺伝子が作成されたにもかかわらず、タンパク質が、それが開始した特定の位置に同じアミノ酸を有する場合、それはアミノ酸置換ではない。

【００８１】

本明細書で使用される「アミノ酸挿入」又は「挿入」とは、親ポリペプチド配列の特定の位置にアミノ酸配列を付加することを意味する。例えば、－２３３Ｅ又は２３３Ｅとは、２３３位の後、及び２３４位の前のグルタミン酸の挿入を示す。追加的に、－２３３ＡＤＥ又はＡ２３３ＡＤＥとは、２３３位の後、及び２３４位の前のＡｌａＡｓｐＧｌｕの挿入を示す。

【００８２】

本明細書で使用される「アミノ酸欠失」又は「欠失」とは、親ポリペプチド配列中の特定の位置でアミノ酸配列を除去することを意味する。例えば、Ｅ２３３－又はＥ２３３＃、Ｅ２３３（）又はＥ２３３ｄｅｌとは、２３３位のグルタミン酸の欠失を示す。追加的に、ＥＤＡ２３３－又はＥＤＡ２３３＃とは、２３３位で始まる配列ＧｌｕＡｓｐＡｌａの欠失を示す。

【００８３】

本明細書で使用される「バリアントタンパク質」又は「タンパク質バリアント」又は「バリアント」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親タンパク質のそれとは異なるタンパク質を意味する。タンパク質バリアントは、親タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾を有するが、バリアントタンパク質は、以下に記載されるようなア

ラインメントプログラムを用いて親タンパク質と整列しないほど多くはない。一般に、本明細書で概説するバリアントタンパク質（バリアントＦｃドメインなど）は、ＢＬＡＳＴなど、以下に説明するアラインメントプログラムを用いて親タンパク質に対して、一般に少なくとも７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である。本明細書で使用される「バリアント」はまた、特定の機能を付与する特定のアミノ酸修飾（例えば、「ヘテロ二量体化バリアント」、「ｐＩバリアント」、「除去バリアント」など）を指す。

【００８４】

以下に記載するように、いくつかの実施形態では、親ポリペプチド、例えばＦｃ親ポリペプチドは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４由来の重鎖定常ドメイン又はＦｃ領域などのヒト野生型配列であるが、バリアントを有するヒト配列もまた、「親ポリペプチド」として機能することができ、例えば、米国特許出願公開第２００６／０１３４１０５号のＩｇＧ１／２ハイブリッドを含めることができる。本明細書のタンパク質バリアントの配列は、好ましくは、親タンパク質配列と少なくとも約８０％の同一性、最も好ましくは少なくとも約９０％の同一性、より好ましくは少なくとも約９５－９８－９９％の同一性を保有する。したがって、本明細書で使用される「抗体バリアント」又は「バリアント抗体」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親抗体とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「ＩｇＧバリアント」又は「バリアントＩｇＧ」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親ＩｇＧ（ここでも、多くの場合はヒトＩｇＧ配列に由来）とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「免疫グロブリンバリアント」又は「バリアント免疫グロブリン」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親免疫グロブリン配列のそれとは異なる免疫グロブリン配列を意味する。本明細書で使用される「Ｆｃバリアント」又は「バリアントＦｃ」は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、又はＩｇＧ４のＦｃドメインと比較して、Ｆｃドメインにアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。

【００８５】

本明細書で使用される「Ｆｃバリアント」又は「バリアントＦｃ」とは、Ｆｃドメインにアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。修飾は、付加、欠失、又は置換であり得る。Ｆｃバリアントは、それらを構成するアミノ酸修飾に従って定義される。したがって、例えば、Ｎ４３４Ｓ又は４３４Ｓは、親Ｆｃポリペプチドに対して４３４位に置換セリンを有するＦｃバリアントであり、ここで、番号付けはＥＵインデックスに従う。同様に、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓは、親Ｆｃポリペプチドに対して置換Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓを有するＦｃバリアントを定義する。ＷＴアミノ酸の同一性は特定されていなくてもよく、その場合、前述のバリアントは４２８Ｌ／４３４Ｓと呼ばれる。置換が提供される順序は任意であり、すなわち、例えば、４２８Ｌ／４３４Ｓは４３４Ｓ／４２８Ｌと同じＦｃバリアントであるといった具合であることが留意される。抗体又は誘導体及びそれらのフラグメント（例えば、Ｆｃドメイン）に関連する本明細書において議論される全ての位置について、別段の記載がない限り、アミノ酸位置の番号付けはＥＵインデックスに従う。「ＥＵインデックス」又は「ＫａｂａｔによるＥＵインデックス」若しくは「ＥＵ番号付け」スキームは、ＥＵ抗体の番号付けを指す（Ｅｄｅｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９６９，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　６３：７８－８５、これにより完全に参照により組み込まれる）。

【００８６】

一般に、バリアントＦｃドメインは、対応する親ヒトＩｇＧＦｃドメインに対して少なくとも約８０、８５、９０、９５、９７、９８又は９９パーセントの同一性を有する（以下に考察する同一性アルゴリズム（一実施形態では当技術分野で既知のＢＬＡＳＴアルゴリズム）をデフォルトパラメータを用いて使用する）。あるいは、バリアントＦｃドメインは、親Ｆｃドメインと比較して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０のアミノ酸修飾を有し得る。あるいは、バリアントＦｃドメインは、親ＦｃＤ

メインと比較して最大１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０のアミノ酸修飾を有し得る。追加的に、本明細書で考察されるように、本明細書に記載のバリアントＦｃドメインは、非変性ゲル電気泳動などの本明細書に記載の既知の技術を用いて測定される別のＦｃドメインと共に二量体を形成する能力を依然として保持する。

【００８７】

本明細書における「タンパク質」とは、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、及びペプチドを含む、少なくとも２つの共有結合したアミノ酸を意味する。更に、本明細書に記載の抗体を作成するポリペプチドには、１つ以上の側鎖又は末端の合成誘導体化、グリコシル化、ＰＥＧ化、円順列、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質又はタンパク質ドメインへの融合、及びペプチドタグ又は標識の付加が含まれ得る。

【００８８】

本明細書で使用される「残基」とは、タンパク質における位置及びその関連するアミノ酸同一性を意味する。例えば、アスパラギン２９７（また、Ａｓｎ２９７又はＮ２９７とも称される）は、ヒト抗体ＩｇＧ１中の２９７位の残基である。

【００８９】

本明細書で使用される「ＩｇＧサブクラス修飾」又は「アイソタイプ修飾」とは、１つのＩｇＧアイソタイプの１つのアミノ酸を、異なる、整合したＩｇＧアイソタイプの対応するアミノ酸に変換するアミノ酸修飾を意味する。例えば、ＥＵ位置２９６においてＩｇＧ１はチロシンを含み、ＩｇＧ２はフェニルアラニンを含むので、ＩｇＧ２におけるＦ２９６Ｙ置換は、ＩｇＧサブクラス修飾であると考えられる。

【００９０】

本明細書で使用される「天然に存在しない修飾」は、アイソタイプ性ではないアミノ酸修飾を意味する。例えば、ヒトＩｇＧのうちのいずれも４３４位にセリンを含まないので、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４（又はそれらのハイブリッド）における置換４３４Ｓは、天然に生じない修飾であるとみなされる。

【００９１】

本明細書で使用される「アミノ酸」及び「アミノ酸同一性」は、ＤＮＡ及びＲＮＡによってコードされている２０種の天然に存在するアミノ酸のうちの１つを意味する。

【００９２】

本明細書で使用される「エフェクター機能」は、抗体Ｆｃ領域とＦｃ受容体又はリガンドとの相互作用から生じる生化学的事象を意味する。エフェクター機能には、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、及びＣＤＣが含まれるが、これらに限定されない。

【００９３】

本明細書で使用される「ＩｇＧ　Ｆｃリガンド」とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域と結合してＦｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。Ｆｃリガンドには、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ、ＦｃＲｎ、Ｃ１ｑ、Ｃ３、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、レンサ球菌性プロテインＡ、ブドウ球菌性プロテインＧ、及びウイルスＦｃγＲが含まれるが、これらに限定されない。Ｆｃリガンドにはまた、ＦｃγＲと相同なＦｃ受容体のファミリーである、Ｆｃ受容体相同体（ＦｃＲＨ）が含まれる（Ｄａｖｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　１９０：１２３－１３６（参照により全体が組み込まれる））。Ｆｃリガンドは、Ｆｃに結合する未発見の分子を含み得る。特定のＩｇＧ　Ｆｃリガンドは、ＦｃＲｎ及びＦｃガンマ受容体である。本明細書で使用される「Ｆｃリガンド」とは、抗体のＦｃ領域と結合してＦｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。

【００９４】

本明細書で使用される「Ｆｃガンマ受容体」、「ＦｃγＲ」、又は「ＦｃガンマＲ」は、ＩｇＧ抗体Ｆｃ領域に結合し、かつＦｃγＲ遺伝子によってコードされるタンパク質ファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトでは、このファミリーには、アイソフォーム

であるＦｃγＲＩａ、ＦｃγＲＩｂ、及びＦｃγｒＩＣを含むＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）；アイソフォームであるＦｃγＲＩＩａ（アロタイプであるＨ１３１及びＲ１３１を含む）、ＦｃγＲＩＩｂ（ＦｃγＲＩＩｂ－１及びＦｃγＲＩＩｂ－２を含む）、並びにＦｃγＲＩＩｃを含む、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）；並びにアイソフォームであるＦｃγＲＩＩＩａ（アロタイプであるＶ１５８及びＦ１５８を含む）、並びにＦｃγＲＩＩＩｂ（アロタイプであるＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ１及びＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ２を含む）を含むＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）（参照により全体が組み込まれるＪｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ ８２：５７－６５）、並びに任意の発見されていないヒトＦｃγＲ又はＦｃγＲアイソフォーム若しくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。ＦｃγＲは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。マウスＦｃγＲには、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）、及びＦｃγＲＩＩＩ－２（ＣＤ１６－２）、並びに任意の未発見のマウスＦｃγＲ又はＦｃγＲアイソフォーム若しくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。

【００９５】

本明細書で使用される「ＦｃＲｎ」又は「新生児Ｆｃ受容体」は、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域に結合し、少なくとも部分的にＦｃＲｎ遺伝子によってコードされるタンパク質を意味する。ＦｃＲｎは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。当技術分野において既知のように、機能的ＦｃＲｎタンパク質は、しばしば重鎖及び軽鎖と称される２つのポリペプチドを含む。軽鎖はβ－２－ミクログロブリンであり、重鎖はＦｃＲｎ遺伝子によってコードされている。本明細書において別段の記載がない限り、ＦｃＲｎ又はＦｃＲｎタンパク質は、ＦｃＲｎ重鎖とβ－２－ミクログロブリンとの複合体を指す。ＦｃＲｎ受容体への結合を増加させるために、いくつかの場合では、血清半減期を増加させるために使用される様々なＦｃＲｎバリアントが使用できる。「ＦｃＲｎバリアント」とは、ＦｃＲｎ受容体への結合を増加させるものであり、好適なＦｃＲｎバリアントを以下に示す。

【００９６】

本明細書で使用される「親ポリペプチド」とは、バリアントを生成するように後に修飾される出発ポリペプチドを意味する。親ポリペプチドは、天然に存在するポリペプチド、又は天然に存在するポリペプチドのバリアント若しくは操作されたバージョンであってもよい。したがって、本明細書で使用される「親免疫グロブリン」とは、バリアントを産生するように修飾される非修飾免疫グロブリンポリペプチドを意味し、本明細書で使用される「親抗体」とは、バリアント抗体を生成するように修飾される非修飾抗体を意味する。「親抗体」には、以下に概説するように、既知の市販の組換えで産生した抗体が含まれることに注意すべきである。これに関連して、「親Ｆｃドメイン」とは、列挙されたバリアントに関連するものであり、したがって、「バリアントヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン」はヒトＩｇＧ１の親Ｆｃドメインと比較され、「バリアントヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメイン」は親ＦｃドメインヒトＩｇＧ４と比較されるといった具合である。

【００９７】

本明細書で使用される「位置」は、タンパク質の配列中の場所を意味する。位置は、順番に付番するか、又は確立されたフォーマット、例えば、抗体番号付けのためのＥＵインデックスに従って番号付けしてもよい。

【００９８】

「標的抗原」は、本明細書で使用されるとき、所与の抗体の可変領域を含む抗体結合ドメインによって特異的に結合される分子を意味する。

【００９９】

本明細書に記載のヘテロ二量体抗体の単量体との関連において、「撚り度（ｓｔｒａｎｄｅｄｎｅｓｓ）」は、「マッチ」する２本鎖ＤＮＡと同様に、「マッチ」してヘテロ二量体を形成する能力を保持するようにヘテロ二量体化変異を各単量体に組み込むことを意味する。例えば、いくつかのｐＩバリアントが単量体Ａへと操作される（例えば、ｐＩをより高く

する）場合、同様に利用され得る「電荷対」である立体バリアントはｐＩバリアントを妨害せず、例えば、ｐＩを高くした電荷バリアントが同一の「鎖」又は「単量体」に置かれ、両方の機能性を保持する。同様に、以下により詳細に概説されるように、対のセットになる「スキュー（ｓｋｅｗ）」バリアントついて、当業者は、対の１つのセットが、どちらの鎖又は単量体に入るかを決定する際に、ｐＩを考慮し、そのため、ｐＩ分離もまた、スキューのｐＩを用いて最大化される。

【０１００】

本明細書で使用される「標的細胞」とは、標的抗原を発現する細胞を意味する。

【０１０１】

本明細書に記載の抗体による二重特異性抗体を製造する文脈における「宿主細胞」とは、二重特異性抗体の構成要素をコードする外因性核酸を含み、好適な条件下で二重特異性抗体を発現できる細胞を意味する。好適な宿主細胞について以下で説明する。

【０１０２】

本明細書における「野生型又はＷＴ」は、対立遺伝子変異を含む、天然に見出されるアミノ酸配列又はヌクレオチド配列を意味する。ＷＴタンパク質は、意図的に修飾されていないアミノ酸配列又はヌクレオチド配列を有する。

【０１０３】

本明細書には、ヒト抗体ドメインと配列同一性を有するいくつかの抗原結合ドメインが提供される。２つの類似した配列（例えば、抗体可変ドメイン）間の配列同一性は、Ｓｍｉｔｈ，Ｔ．Ｆ．＆ Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ｍ．Ｓ．（１９８１）「Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ Ｏｆ Ｂｉｏｓｅｑｕｅｎｃｅｓ，」 Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２［ｌｏｃａｌ ｈｏｍｏｌｏｇｙ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ］；Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ，Ｓ．Ｂ．＆ Ｗｕｎｓｃｈ，ＣＤ．（１９７０）「Ａ Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ａｐｐｌｉｃａｂｌｅ Ｔｏ Ｔｈｅ Ｓｅａｒｃｈ Ｆｏｒ Ｓｉｍｉｌａｒｉｔｉｅｓ Ｉｎ Ｔｈｅ Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｏｆ Ｔｗｏ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，」 Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３［ｈｏｍｏｌｏｇｙ ａｌｉｇｎｍｅｎｔ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ］、Ｐｅａｒｓｏｎ，Ｗ．Ｒ．＆ Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．Ｊ．（１９８８）「「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｔｏｏｌｓ Ｆｏｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ，」Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（Ｕ．Ｓ．Ａ．）８５：２４４４［類似度検索方法］；又はＡｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ｅｔ ａｌ，（１９９０）「Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ，」 Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０，ｔｈｅ「ＢＬＡＳＴ」 ａｌｇｏｒｉｔｈｍなどのアルゴリズムによって測定することができる。ｈｔｔｐｓ：／／ｂｌａｓｔ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／Ｂｌａｓｔ．ｃｇｉを参照されたい。前述のアルゴリズムのいずれかを用いる場合、デフォルトパラメータ（ウィンドウの長さ、ギャップペナルティなど）が使用される。一実施形態では、配列同一性は、デフォルトパラメータを使用して、ＢＬＡＳＴアルゴリズムを使用して測定される。

【０１０４】

本明細書に記載の抗体は一般に、単離されているか、又は組換え体である。本明細書に開示される様々なポリペプチドを説明するために使用される場合の「単離された」とは、それが発現された細胞又は細胞培養物から、同定及び分離及び／又は回収されたポリペプチドを意味する。通常、単離されたポリペプチドは、少なくとも１つの精製工程によって調製される。「単離された抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す。「組換え体」とは、外因性宿主細胞において組換え核酸技術を用いて抗体が生成されることを意味し、それらも単離され得る。

【０１０５】

特定の抗原又はエピトープへの「特異的結合」、あるいは、特定の抗原又はエピトープ「に特異的に結合する」若しくは「に対して特異的である」とは、非特異的相互作用とは測定し得るほどに異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を持たない同様の構造の分子である、対照分子の結合と比較した分子の結合を決定することによ

って、測定することができる。例えば、特異的結合は、標的に類似する対照分子との競合によって決定することができる。

【０１０６】

特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、抗原又はエピトープに対して少なくとも約10^{-4}Ｍ、少なくとも約10^{-5}Ｍ、少なくとも約10^{-6}Ｍ、少なくとも約10^{-7}Ｍ、少なくとも約10^{-8}Ｍ、少なくとも約10^{-9}Ｍ、代替的に少なくとも約10^{-10}Ｍ、少なくとも約10^{-11}Ｍ、少なくとも約10^{-12}Ｍ、又はそれ以上のＫＤを有する抗体によって呈され得、ここで、ＫＤとは特定の抗体－抗原相互作用の解離速度を指す。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原又はエピトープと比べて、対照分子に対して２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれを超えて大きいＫＤを有することになる。

【０１０７】

また、特定の抗原又はエピトープへの特異的結合は、例えば、抗原又はエピトープに対するＫＡ又はＫａが、対照と比べて、そのエピトープに対して少なくとも２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれを超えて大きい抗体によって呈され得、ここで、ＫＡ又はＫａは、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を指す。結合親和性は、概して、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＳＰＲ、又はＢＬＩアッセイを用いて測定される。

【０１０８】

ＩＶ．本発明の抗体

本発明は、ヒトＣＬＤＮ６に結合するモノクローナル抗体及び二重特異性抗体を含む、抗体を提供する（前臨床試験を容易にするために、例示した抗体の大部分ではないにしても多くがカニクイザルＣＬＤＮ６にもまた結合するが、これは全ての実施形態において必要とされるわけではないことに留意されたい）。特に、ＣＤ３及びＣＬＤＮ６に結合する二重特異性抗体であって、以下により完全に記載されるような様々なフォーマットをとる、二重特異性抗体が提供される。

【０１０９】

特に興味深いのは、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に優先的に結合する、抗ＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン（及びそれらを含有する抗体）である。

【０１１０】

１．抗体

本明細書において提供される抗体は、以下により完全に記載されるように、異なる抗体ドメインを含む。本明細書中に記載され、当該技術分野において既知であるように、本明細書に記載の抗体は、重鎖及び軽鎖内に異なるドメインを含み、これもまた重複し得る。これらのドメインは、Ｆｃドメイン、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン、ヒンジドメイン、重鎖定常ドメイン（ＣＨ１－ヒンジ－Ｆｃドメイン又はＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）、可変重鎖ドメイン、可変軽鎖ドメイン、軽鎖定常ドメイン、Ｆａｂドメイン、及びｓｃＦｖドメインを含むが、これらに限定されない。

【０１１１】

特に、図１７及び図３６に示すフォーマットは、通常、「ヘテロ二量体抗体」と称され、タンパク質が、ヘテロ二量体Ｆｃドメインに自己組織化した少なくとも２つの関連Ｆｃ配列、及びＦａｂとして又はｓｃＦｖとしてであれ少なくとも２つのＦｖ領域を有することを意味する。

【０１１２】

ａ．キメラ抗体及びヒト化抗体

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、特定の生殖細胞系列重鎖免疫グロブリン遺伝子由来の重鎖可変領域及び／又は特定の生殖細胞系列軽鎖免疫グロブリン遺伝子由来の軽鎖可変領域を含む。例えば、そのような抗体は、特定の生殖細胞系列配列「の産物」である又はそれ「に由来する」、重鎖可変領域又は軽鎖可変領域を含むヒト抗体を含み得るか又はそれからなり得る。ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列「の産物」であ

る又はそれ「に由来する」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列をヒト生殖細胞系列免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較することと、ヒト抗体の配列に最も近い配列である（すなわち、最も高い同一性％）ヒト生殖細胞系列免疫グロブリンを選択することとによって（本明細書に概説される方法を用いる）、そのようなものとして同定され得る。特定のヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列「の産物」である又はそれ「に由来する」ヒト抗体は、例えば、天然に生じる体細胞変異又は部位特異的変異の意図的導入に起因して、生殖細胞系列配列と比較してアミノ酸の相違を含み得る。しかしながら、ヒト化抗体は、典型的には、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とアミノ酸配列において少なくとも９０％同一であり、他の種の生殖細胞系列免疫グロブリンアミノ酸配列（例えば、マウス生殖細胞系列配列）と比較した場合に、抗体をヒト配列に由来するものとして特定するアミノ酸残基を含む。ある特定の場合には、ヒト化抗体は、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と、アミノ酸配列において少なくとも９５、９６、９７、９８若しくは９９％、又は更には少なくとも９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であり得る。典型的には、特定のヒト生殖細胞系列配列に由来するヒト化抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と１０～２０アミノ酸以下の相違しか示さない（本明細書の任意のスキュー、ｐＩ、及び除去バリアントを導入する前、すなわち、本明細書に記載されるバリアントの導入前には、バリアントの数は一般に少ない）。ある特定の場合には、ヒト化抗体は、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とは、５アミノ酸以下、又は更には４、３、２、若しくは１アミノ酸以下の相違しか示さない場合がある（再び、本明細書のスキュー、ｐＩ、及び除去バリアントを導入する前、すなわち、本明細書に記載されるバリアントの導入前には、バリアントの数は一般に少ない）。いくつかの実施形態では、アミノ酸差異は、６つのＣＤＲのうち１つ以上にある。いくつかの実施形態では、アミノ酸差異は、ＶＨ及び／又はＶＬフレームワーク領域中にある。

【０１１３】

一実施形態では、親抗体は、当技術分野で既知の通り、親和性成熟されたものである。構造に基づく方法が、例えば米国特許出願第１１／００４，５９０号に記載されているように、ヒト化及び親和性成熟のために採用され得る。選択ベースの方法が、抗体可変領域をヒト化及び／又は親和性成熟させるために採用されてもよく、方法には、限定されるものではないが、Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９４：１５１－１６２；Ｂａｃａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２（１６）：１０６７８－１０６８４；Ｒｏｓｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，１９９６，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１（３７）：２２６１１－２２６１８；Ｒａｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９５：８９１０－８９１５；Ｋｒａｕｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　１６（１０）：７５３－７５９に記載される方法が含まれるが、これらに限定されない。他のヒト化方法は、ＣＤＲの部分のみをグラフティングすることを含み得、これには、限定されるものではないが、ＵＳＳＮ　０９／８１０，５１０；Ｔａｎら、２００２年、「Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．」第１６９巻：第１１１９～１１２５頁；Ｄｅ　Ｐａｓｃａｌｉｓら、２００２年、「Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．」第１６９巻：第３０７６～３０８４頁に記載される方法が含まれるが、これらに限定されない。

【０１１４】

２．ヘテロ二量体抗体

例示的な実施形態では、本明細書で提供される二重特異性抗体は、２つのバリアントＦｃドメイン配列を含むヘテロ二量体二重特異性抗体である。そのようなバリアントＦｃドメインは、ヘテロ二量体抗体の自己組織化及び／又は精製を容易にするためのアミノ酸修飾を含む。

【０１１５】

抗体技術における継続的な問題は、２つの異なる抗原に同時に結合する「二重特異性」抗体であって、一般に、異なる抗原を近接させ、新しい機能と新しい治療法をもたらすこ

とができる、「二重特異性」抗体に対する要望である。一般に、これらの抗体は、各重鎖及び軽鎖の遺伝子を宿主細胞に含めることによって作製される。これにより、一般に、２つのホモ二量体（Ａ－Ａ及びＢ－Ｂ（軽鎖ヘテロ二量体の問題は含まない））だけでなく、所望のヘテロ二量体（Ａ－Ｂ）が形成される。しかしながら、二重特異性抗体形成における主な障壁は、ホモ二量体形成を上回るように所望のヘテロ二量体抗体形成に偏らせること及び／又はホモ二量体から離して所望のヘテロ二量体抗体を精製することが困難であるということである。

【０１１６】

対象のヘテロ二量体抗体を生成するために使用することができる多くの機構が存在する。加えて、当業者には理解されるように、これらの異なる機構を組み合わせて高いヘテロ二量体化を確実にすることができる。ヘテロ二量体の産生及び精製を容易にするアミノ酸修飾は、集合的に、概して「ヘテロ二量体化バリアント」と呼ばれる。後述するように、ヘテロ二量体化バリアントには、ホモ二量体からヘテロ二量体を精製することを可能にする「スキュー」バリアント（例えば、以下に記載される「ノブ・アンド・ホール」、及び「電荷対」バリアント）並びに「ｐＩバリアント」が含まれる。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，６０５，０８４号に一般的に記載されるように、また、具体的には、ヘテロ二量体化バリアントの議論に関して後述されるように、ヘテロ二量体化に有用な機構としては、米国特許第９，６０５，０８４号に記載される「ノブ・アンド・ホール」（「ＫＩＨ」）、米国特許第９，６０５，０８４号に記載される「静電ステアリング」又は「電荷対」、米国特許第９，６０５，０８４号に記載されるｐＩバリアント、及び米国特許第９，６０５，０８４号及び以下に概説される一般的な更なるＦｃバリアントが挙げられる。

【０１１７】

対象のヘテロ二量体抗体（例えば、二重特異性抗体）の形成及び精製に有用なヘテロ二量体化バリアントについて、以下で更に詳細に議論する。

【０１１８】

ａ．スキューバリアント

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、Ｆｃヘテロ二量体の形成を支持する、第１のＦｃドメイン（Ａ）及び／又は第２のＦｃドメイン（Ｂ）における１以上のアミノ酸修飾であるスキューバリアントを含む（第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインを含むＦｃダイマー；（Ａ～Ｂ）Ｆｃホモ二量体（第１のＦｃドメインのうち２つ又は第２のＦｃドメインのうち２つを含む、Ｆｃ二量体；Ａ～Ａ又はＢ～Ｂ）。好適なスキューバリアントは、米国特許出願公開第２０１６／０３５５６０８号の図２９（特にスキューバリアントの開示に関して、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、及び図１に含まれる。

【０１１９】

したがって、ヘテロ二量体Ｆｃ領域の形成を可能にする好適なＦｃヘテロ二量体化バリアント対を、図１に示す。したがって、第１のＦｃドメインは第１のＦｃヘテロ二量体化バリアントを有し、第２のＦｃドメインは、図１の対から選択される第２のＦｃヘテロ二量体化バリアントを有する。

【０１２０】

１つの機構は、概して、当技術分野において「ノブ・アンド・ホール」と呼ばれ、ヘテロ二量体形成に有利に働き、かつホモ二量体形成に不利に働くような立体効果を作り出すアミノ酸操作をまた、任意選択的に使用することができることを指し、これは、米国特許出願第６１／５９６，８４６号、Ｒｉｄｇｗａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ９（７）：６１７（１９９６）；Ａｔｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９９７ ２７０：２６；米国特許第８，２１６，８０５号（これらは全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるように、「ノブ・アンド・ホール」と称されることが多い。これらの図は、「ノブ・アンド・ホール」に依存する「モノマーＡ－モノマーＢ」のペアをいくつか示している。更に、Ｍｅｒｃｈａ

ｎｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．１６：６７７（１９９８）に記載されているように、これらの「ノブ・アンド・ホール」変異は、ヘテロ二量体化への形成を歪めるためにジスルフィド結合と組み合わせることができる。

【０１２１】

ヘテロ二量体の生成に使用される追加的な機構は、参照によりその全てが本明細書に組み込まれるＧｕｎａｓｅｋａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８５（２５）：１９６３７（２０１０）に記載されているように、時に「静電ステアリング」と呼ばれる。これは、本明細書において、時に「電荷対」と称される。この実施形態では、静電学を使用して、ヘテロ二量体化に向けて形成をスキューさせる。当業者には理解されるように、これらはまた、ｐＩ、すなわち精製にも影響を及ぼす可能性があり、したがって、いくつかの場合ではまたｐＩバリアントとみなすこともできる。しかしながら、これらはヘテロ二量体化を強制するために生成され、精製手段として使用されなかったので、それらは「立体バリアント」として分類される。これらには、Ｄ２２１Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対になったＤ２２１Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／Ｌ３６８Ｅ（例えば、これらは「単量体の対応セット」である）、及びＣ２２０Ｒ／Ｅ２２４Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対になったＣ２２０Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／３６８Ｅが含まれるがこれらに限定されない。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、スキューバリアントは、有利かつ同時に、「ノブ・アンド・ホール」機構及び「静電ステアリング」機構の両方に基づくヘテロ二量体化を促進する。いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、そのようなヘテロ二量体化スキューバリアントの１つ以上のセットを含む。これらのバリアントは、「セット」の「対」になる。すなわち、一方のセットの対が第１の単量体に組み込まれ、他のセットの対が第２の単量体に組み込まれる。これらのセットは、必ずしも「ノブ・イン・ホール」バリアントとして挙動するわけではなく、一方の単量体の残基と他方のモノマーの残基との間の一対一の対応を有することに留意すべきである。すなわち、セットのこれらの対は、その代わりに、ヘテロ二量体形成を促進し、ホモ二量体形成を促進しない２つの単量体間の界面を形成する可能性があり、生物学的条件下で自発的に形成するヘテロ二量体のパーセンテージは、予想される５０％（２５％ホモ二量体Ａ／Ａ：５０％ヘテロ二量体Ａ／Ｂ：２５％ホモ二量体Ｂ／Ｂ）ではなく、９０％を超える。例示的なヘテロ二量体化「スキュー」バリアントを図１に示す。このような「スキュー」バリアントとしては、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ；Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（ＥＵ番号付け）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２３】

例示的な実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ；Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ；又はＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ（任意選択的に、架橋ジスルフィド、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃを含む）のセットとしてＦｃヘテロ二量体化バリアントを含み、これらは全て、Ｆｃヘテロ二量体化バリアントの「スキュー」バリアントアミノ酸置換セットである。例示的な実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、「Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ」アミノ酸置換セットを含む。命名法に関して、「Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ」の対は、単量体の１つが、アミノ酸置換Ｓ３６４Ｋ及びＥ３５７Ｑを含むＦｃドメインを含み、他方の単量体が、アミノ酸置換Ｌ３６８Ｄ及びＫ３７０Ｓを含むＦｃドメインを含むことを意味する。上述のように、これらの対の「撚り度」は、開始時のｐＩに依存する。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるスキューバリアントは、他のスキュー

バリアント（例えば、米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号の図３７、特に、スキューバリアントの開示について、参照により本明細書に組み込まれるものを参照されたい）、ｐＩバリアント、アイソタイプバリアント、ＦｃＲｎバリアント、除去バリアントなどを含むがこれらに限定されない任意の他の修飾と共に、ヘテロ二量体抗体の第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインの一方又は両方に、任意選択的にかつ独立して組み込まれる。更に、個々の修飾はまた、独立して、かつ任意選択的に、ヘテロ二量体抗体を対象に含めるか、又は対象から除外することができる。

【０１２５】

更なる単量体Ａ及び単量体Ｂのバリアントは、本明細書に概説されるｐＩバリアント又は参照によりその図、説明文及び配列番号が参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号の図３７に示される他の立体バリアントなどの他のバリアントと、任意の量で任意選択的にかつ独立して組み合わせることができる。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、本明細書に概説される立体変異は、任意選択的にかつ独立していずれかのｐＩ変異（又はＦｃ変異、ＦｃＲｎ変異などの他の変異）を一方又は両方の単量体に組み込むことができ、独立してかつ任意選択的に、本明細書に記載の抗体のタンパク質に含めるか又は除外することができる。

【０１２７】

好適なスキューバリアントの一覧は、図１に見られる。多くの実施形態における特定の使用は、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、及びＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含むセットの対であるが、これらに限定されない。命名法に関して、対「Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ」は、一方の単量体が二重バリアントセットＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを有し、他方が二重バリアントセットＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを有することを意味する。

【０１２８】

ｂ．ヘテロ二量体のｐＩ（等電点）バリアント

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、ホモ二量体タンパク質からのヘテロ二量体抗体（例えば、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体）の分離を有利に可能にする精製バリアントを含む。

【０１２９】

ヘテロ二量体抗体の精製を容易にし得るいくつかの基本的な機構が存在する。例えば、各単量体が異なるｐＩを有するように抗体重鎖単量体Ａ及びＢの一方又は両方を修飾することは、単量体Ａ－Ａ及びＢ－Ｂタンパク質からのヘテロ二量体Ａ－Ｂ抗体の等電点精製を可能にする。あるいは、「１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットや「２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットなどの一部の足場フォーマットでも、サイズに基づいて分離を可能にする。上記のように、スキューバリアントを使用してホモ二量体上にヘテロ二量体の形成を「スキュー」することもまた可能である。したがって、ヘテロ二量体化スキューバリアントとｐＩバリアントとの組み合わせは、本明細書で提供されるヘテロ二量体抗体において特定の用途を見出す。

【０１３０】

追加的に、以下でより完全に概説されるように、ヘテロ二量体抗体のフォーマットに応じて、単量体の定常領域及び／又はＦｃドメイン内に含まれるいずれかのｐＩバリアント、及び／又はドメインリンカーを使用することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、Ｆｃ、ＦｃＲｎ、及びＫＯバリアントなどの、ｐＩ変化を作り出すこともまたできる代替機能のための追加の修飾を含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される対象のヘテロ二量体抗体は、単量体の

ｐＩを変更する１つ以上の修飾を有する少なくとも１つの単量体（すなわち、「ｐＩバリアント」）を含む。一般に、当業者には理解されるように、ｐＩバリアントには２つの一般的なカテゴリー、すなわち、タンパク質のｐＩを増加させるもの（塩基性変化）とタンパク質のｐＩを減少させるもの（酸性変化）がある。本明細書中に記載されるように、これらのバリアントの全ての組合せがなされ得る。すなわち、一方の単量体は野生型、又は野生型と顕著に異なるｐＩを示さないバリアントであり得、他方がより塩基性又はより酸性のいずれかであり得る。代替的に、各単量体は、１つがより塩基性に、１つがより酸性へと変化する。

【０１３２】

ヘテロ二量体抗体のフォーマットに応じて、ｐＩバリアントは単量体の定常及び／又はＦｃドメイン内に含まれるか、又は荷電リンカー、ドメインリンカー又はｓｃＦｖリンカーのいずれかが使用され得る。すなわち、「１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットなどのｓｃＦｖ（複数可）を利用する抗体フォーマットは、精製目的のために更にｐＩブーストを与える荷電ｓｃＦｖリンカー（正又は負のいずれか）を含むことができる。当業者には理解されるように、本明細書に記載の抗体は、単量体の一方又は両方にあるｐＩバリアント、及び／又は荷電ドメインリンカーも提供するが、いくつかの１＋１ＦａｂｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットは、荷電ｓｃＦｖリンカーのみで有用であり、追加のｐＩ調整はない。加えて、代替の機能性のための追加的なアミノ酸操作もまた、Ｆｃ、ＦｃＲｎ、及びＫＯバリアントなどのｐＩ変化を付与し得る。

【０１３３】

ヘテロ二量体タンパク質の精製を可能にする分離機構としてｐＩを利用する対象のヘテロ二量体抗体では、アミノ酸バリアントが単量体ポリペプチドの一方又は両方に導入される。すなわち、単量体の１つ（単純化のため本明細書では、「単量体Ａ」として称される）のｐＩは、単量体Ｂから離れるように操作させることができ、又は単量体Ａのｐ Ｉを増加させ、単量体Ｂのｐ Ｉを減少させつつ、単量体ＡとＢの両方の変化を変化させることができる。下記により完全に概説されるように、いずれか又は両方の単量体のｐＩ変化は、荷電残基を除去又は付加することによって（例えば、中性アミノ酸を正又は負に荷電したアミノ酸残基で置換する、例えば、グリシンからグルタミン酸）、正又は負から反対の電荷への荷電残基の変更によって（アスパラギン酸からリジンへ）、又は荷電残基の中性残基への変更によって（例えば、電荷の消失、リジンからセリンへ）、実施することができる。いくつかのこれらのバリアントを図１及び図２に示す。

【０１３４】

したがって、いくつかの実施形態では、対象のヘテロ二量体抗体は、アミノ酸置換（「ｐＩバリアント」又は「ｐＩ置換」）を単量体の一方又は両方に組み込むことによって、「ｐＩ」抗体」）を形成するために、二量体タンパク質の単量体の両方ではないにしても少なくとも１つの等電点（ｐＩ）を変更する、定常領域におけるアミノ酸修飾を含む。本明細書中に示されるように、２つのホモ二量体からのヘテロ二量体の分離は、２つの単量体のｐＩが０．１ｐＨ単位とわずかに異なる場合に達成でき、０．２、０．３、０．４、及び０．５以上異なるものがすべて本明細書に記載の抗体において使用される。

【０１３５】

当業者には理解されるように、良好な分離を得るために各単量体又は両方の単量体に含まれるべきｐＩ変異の数は、構成要素の出発ｐＩ、例えば、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１$Ｆａｂ_{2}$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて、目的のｓｃＦｖ及びＦａｂの出発ｐＩに部分的に依存するであろう。すなわち、どの単量体を操作するか、又はどの「方向」（例えば、より正又はより負）かを決定するために、２つの標的抗原のＦｖ配列が計算され、そしてそこから決定がなされる。当該技術分野において知られているように、異なるＦｖは、本明細書に記載の抗体おいて利用される異なる出発ｐＩを有する。一般に、本明細書に概説されるように、ｐＩは、少なくとも約０．１ｌｏｇの各単量体の総ｐＩ差をもたらすように操作され、本明細書に概説されるように０．２～０．５が好ましい。

【０１３６】
重鎖（複数可）の定常領域（複数可）を用いることによって、ヘテロ二量体化を達成するためにｐＩバリアントが使用される場合、抗体を含む二重特異性タンパク質を設計及び精製するためのよりモジュール方式のアプローチが提供される。したがって、いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体化バリアント（スキュー及びｐＩヘテロ二量体化バリアントを含む）は可変領域に含まれず、そのため各個々の抗体を操作しなければならない。加えて、いくつかの実施形態では、ｐＩバリアントから生じる免疫原性の可能性は、顕著な免疫原性を導入することなくｐＩが変化するように、異なるＩｇＧアイソタイプからのｐＩバリアントを移入することによって顕著に低減する。したがって、解決されるべき追加的な問題は、高いヒト配列含有量を有する低いｐＩ定常ドメインの解明、例えば、任意の特定位置における非ヒト残基の最小化又は回避である。アイソタイプ性置換に代えて、又はこれに加え、ｐＩバリアントから生じる免疫原性の可能性は、等配電子置換（例えば、ＡｓｎからＡｓｐ及びＧｌｎからＧｌｕ）を利用することによって、有意に低減する。
【０１３７】
以下に議論するように、このｐＩ操作で起こり得る副次的な利益はまた、血清半減期の延長及びＦｃＲｎ連結の増加である。すなわち、米国特許出願公開第２０１２／００２８３０４号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、抗体定常ドメイン（抗体及びＦｃ融合体に見られるものを含む）のｐＩを低下させると、インビボでより長い血清保持をもたらすことができる。血清半減期を延長するためのこれらのｐＩバリアントはまた、精製のためのｐＩ変化を促進する。
【０１３８】
加えて、ｐＩバリアントは、ホモ二量体が存在する場合を排除、最小化、及び区別する能力が顕著であるので、二重特異性抗体の分析及び品質管理プロセスに更なる利益を与える。同様に、ヘテロ二量体抗体産生の再現性を確実に試験する能力は重要である。
【０１３９】
一般に、特に使用される実施形態は、スキューバリアントを含むバリアントのセットに依存し、これは、２つの単量体間でｐＩ差異を増加させるｐＩバリアントと組み合わせて、ホモ二量体化形成より優先してヘテロ二量体化形成を促し、ホモ二量体を除去してヘテロ二量体の精製を容易にする。
【０１４０】
ｐＩバリアントの例示的な組み合わせは、米国特許出願公開第２０１６／０３５５６０８号の図４及び図５、及び図３０に示されており、これらの全ては、全体的に、特に、ｐＩバリアントの開示について、参照により本明細書に組み込まれる。ｐＩバリアントの好ましい組合せを図１及び図２に示す。本明細書に概説し、図に示すように、これらの改変はＩｇＧ１と比較して示されているが、全てのアイソタイプをこのように変更することができ、アイソタイプハイブリッドも同様である。重鎖定常ドメインがＩｇＧ２～４に由来する場合、Ｒ１３３Ｅ及びＲ１３３Ｑもまた使用され得る。
【０１４１】
一実施形態では、ｐＩバリアントの好ましい組合せは、２０８Ｄ／２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄバリアント（ヒトＩｇＧ１に対しての場合、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む１つの単量体（負のＦａｂ側）と、$(GKPGS)_4$（配列番号１）を含む正に荷電したｓｃＦｖリンカーを含む第２の単量体（正のｓｃＦｖ側）とを有する。しかしながら、当業者によって理解されるように、第１の単量体は、位置２０８を含むＣＨ１ドメインを含む。したがって、ＣＨ１ドメインを含まない構築物（例えば、ドメインの１つにＣＨ１ドメインを利用しない抗体の場合）において、好ましい負のｐＩバリアントＦｃセットは、２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄバリアント（ヒトＩｇＧ１対しての場合、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む。
【０１４２】
したがって、いくつかの実施形態では、一方の単量体は図２からの置換のセットを有し

、他方の単量体は荷電リンカー（フォーマットが指示するように、その単量体がｓｃＦｖ又は荷電ドメインリンカーを含むため、荷電ｓｃＦｖリンカーのフォーマットのいずれかで、これは図５に示されているものから選択できる）を有する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、修飾は、ＥＵ番号付けに基づき、位置２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９及び２３０を含む、Ｆｃドメインのヒンジで生じる。したがって、ｐＩ変異、特に置換は、位置２１６～位置２３０の１つ以上で行うことができ、用途を見出す１、２、３、４又は５個の変異を有する。同様に、全ての可能な組合せが、単独で、又は他のドメイン中の他のｐＩバリアントと共に企図されている。

【０１４４】

ヒンジドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換は、２２１位の欠失、２２２位の非天然バリン又はトレオニン、２２３位の欠失、２２４位の非天然グルタミン酸、２２５位の欠失、２３５位の欠失、及び２３６位の欠失又は非天然アラニンを含むが、これらに限定されない。場合によっては、ヒンジドメインにおいてはｐＩ置換のみが行われ、他の例では、これらの置換は他のドメイン内の他のｐＩバリアントに任意の組合せで加えられる。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、ＥＵ番号付けに基づき、位置２３３、２３４、２３５、２３６、２７４、２９６、３００、３０９、３２０、３２２、３２６、３２７、３３４及び３３９を含むＣＨ２領域内に変異を生じさせることができる。２３３～２３６における変化は、ＩｇＧ２骨格における（３２７Ａと共に）エフェクター機能を増加させるためになされ得ることに留意されたい。ここでも、これら１４個の位置の全ての可能な組合せを作ることができる。例えば、＝は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０のＣＨ２のｐＩ置換を有するバリアントＦｃドメインを含み得る。

【０１４６】

ＣＨ２ドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換は、２７４位の非天然グルタミン又はグルタミン酸、２９６位の非天然フェニルアラニン、３００位の非天然フェニルアラニン、３０９位の非天然バリン、３２０位の非天然グルタミン酸、３２２位の非天然グルタミン酸、３２６位の非天然グルタミン酸、３２７位の非天然グリシン、３３４位の非天然グルタミン酸、３３９位の非天然トレオニン、及びＣＨ２内及び他のドメインとの全ての可能な組合せを含むが、これらに限定されない。

【０１４７】

この実施形態では、修飾は、ＣＨ３領域の位置３５５、３５９、３６２、３８４、３８９、３９２、３９７、４１８、４１９、４４４及び４４７（ＥＵ番号付け）から独立して、かつ任意選択的に選択され得る。ＣＨ３ドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換としては、３５５位の非天然グルタミン又はグルタミン酸、３８４位の非天然セリン、３９２位の非天然アスパラギン又はグルタミン酸、３９７位の非天然メチオニン、４１９位の非天然グルタミン酸、３５９位の非天然グルタミン酸、３６２位の非天然グルタミン酸、３８９位の非天然グルタミン酸、４１８位の非天然グルタミン酸、４４４位の非天然グルタミン酸、及び４４７位の欠失又は非天然アスパラギン酸が含まれるがこれらに限定されない。

【０１４８】

一般に、当業者には理解されるように、ｐＩバリアントには２つの一般的なカテゴリー、すなわち、タンパク質のｐＩを増加させるもの（塩基性変化）とタンパク質のｐＩを減少させるもの（酸性変化）がある。本明細書中に記載されるように、これらのバリアントの全ての組合せがなされ得る。すなわち、一方の単量体は野生型、又は野生型と顕著に異なるｐＩを示さないバリアントであり得、他方がより塩基性又はより酸性のいずれかであり得る。代替的に、各単量体は、１つがより塩基性に、１つがより酸性へと変化する。

【０１４９】

ｐＩバリアントの好ましい組合せを図２に示す。本明細書に概説し、図に示すように、これらの改変はＩｇＧ１と比較して示されているが、全てのアイソタイプをこのように変更することができ、アイソタイプハイブリッドも同様である。重鎖定常ドメインがＩｇＧ２～４に由来する場合、Ｒ１３３Ｅ及びＲ１３３Ｑもまた使用され得る。

【０１５０】

一実施形態では、例えば図３６フォーマットにおいて、ｐＩバリアントの好ましい組合せは、２０８Ｄ／２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄバリアント（ヒトＩｇＧ１に対しての場合、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む１つの単量体（負のＦａｂ側）と、（ＧＫＰＧＳ）$_4$（配列番号１）を含む正に荷電したｓｃＦｖリンカーを含む第２の単量体（正のｓｃＦｖ側）とを有する。しかしながら、当業者によって理解されるように、第１の単量体は、位置２０８を含むＣＨ１ドメインを含む。したがって、ＣＨ１ドメインを含まない構築物（例えば、ドメインの１つにＣＨ１ドメインを利用しない抗体の場合、例えば、図３６Ｂ、図３６Ｃ、又は図３６Ｄに示されているものなどのデュアルｓｃＦｖフォーマット又は「ワンアーム」フォーマットの場合）において、好ましい負のｐＩバリアントＦｃセットは、２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄバリアント（ヒトＩｇＧ１に対しての場合、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む。

【０１５１】

したがって、いくつかの実施形態では、一方の単量体は図４からの置換のセットを有し、他方の単量体は荷電リンカー（フォーマットが指示するように、その単量体がｓｃＦｖ又は荷電ドメインリンカーを含むため荷電ｓｃＦｖリンカーの形式のいずれかで、これは図５に示されているものから選択できる）を有する。

【０１５２】

ｃ．アイソタイプバリアント

更に、本明細書に記載の抗体の多くの実施形態は、あるＩｇＧアイソタイプから別のＩｇＧアイソタイプへの特定の位置でのｐＩアミノ酸の「移入」に依存し、したがって、バリアントに望ましくない免疫原性が導入される可能性を低減又は排除する。これらのいくつかは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１４／０３７００１３号の図２１に示されている。すなわち、ＩｇＧ１は、高いエフェクター機能を含む様々な理由から治療用抗体の一般的なアイソタイプである。しかしながら、ＩｇＧ１の重鎖定常領域は、ＩｇＧ２のそれよりも高いｐＩを有する（８．１０対７．３１）。特定の位置でＩｇＧ２残基をＩｇＧ１骨格に導入することによって、得られる単量体のｐＩは低下（又は上昇）し、追加的により長い血清半減期を呈する。例えば、ＩｇＧ１は１３７位にグリシン（ｐＩ５．９７）を有し、ＩｇＧ２はグルタミン酸（ｐＩ３．２２）を有し、グルタミン酸を取り込むことは、得られるタンパク質のｐＩに影響を及ぼす。以下に記載されるように、いくつかのアミノ酸置換は一般に、バリアント抗体のｐＩに顕著な影響を与えるために必要とされる。しかしながら、ＩｇＧ２分子中の変化でさえも血清半減期の増加を可能にすることが以下に論じられるように留意されるべきである。

【０１５３】

他の実施形態では、非アイソタイプのアミノ酸変化を行って、（例えば、高ｐＩのアミノ酸から低ｐＩのアミノ酸へと変化させることによって）得られるタンパク質の全体的な荷電状態を低減させるか、又は以下で更に説明するように、安定性などのための構造の調整のいずれかを可能にする。

【０１５４】

加えて、重鎖定常ドメイン及び軽鎖定常ドメインの両方をｐＩ操作することによって、ヘテロ二量体の各単量体における顕著な変化を見ることができる。本明細書で論じるように、２つの単量体のｐＩが少なくとも０．５だけ異なることは、イオン交換クロマトグラフィー若しくは等電点電気泳動、又は等電点に感受性の他の方法による分離を可能にし得る。

【０１５５】

ｄ．ｐＩの計算

各単量体のｐＩは、バリアント重鎖定常ドメイン及び融合パートナーを含む、バリアント重鎖定常ドメインのｐＩ及び全単量体のｐＩに依存し得る。したがって、いくつかの実施形態では、ｐＩの変化は、米国特許出願公開第２０１４／０３７００１３号の図１９のチャートを用いて、バリアント重鎖定常ドメインに基づいて計算される。本明細書で論じるように、どの単量体を操作するかは概して、Ｆｖ及び足場領域の固有のｐＩによって決定される。代替的に、各単量体のｐＩを比較することができる。

【０１５６】

ｅ．より良好なＦｃＲｎインビボ結合もまた付与するｐＩバリアント

ｐＩバリアントが単量体のｐＩを減少させる場合、それらはインビボでの血清保持を改善するという更なる利点を有することができる。

【０１５７】

まだ検討中ではあるが、エンドソーム内のｐＨ６でＦｃＲｎに結合するとＦｃが隔離されるため、Ｆｃ領域はインビボでより長い半減期を有すると考えられている（Ｇｈｅｔｉｅ ａｎｄ Ｗａｒｄ，１９９７ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ．１８（１２）：５９２－５９８、全体が参照により組み込まれる）。次いでエンドソーム区画はＦｃを細胞表面にリサイクルする。区画が細胞外空間に開くと、約７．４のより高いｐＨが、Ｆｃの放出を誘導し、血液へ戻す。マウスにおいて、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａらは、ｐＨ６及びｐＨ７．４でＦｃＲｎ結合が増加したＦｃ変異体は実際に野生型Ｆｃと同じ血清濃度及び半減期を有することを示した（Ｄａｌｌ’ Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．２００２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：５１７１－５１８０、参照によりその全体が組み込まれる）。ｐＨ７．４でのＦｃＲｎに対するＦｃの親和性の増加は、血中へのＦｃの放出を妨げると考えられる。したがって、インビボでのＦｃの半減期を増加させるであろうＦｃ変異は、理想的には、より高いｐＨでのＦｃの放出をなお可能にしながら、より低いｐＨでのＦｃＲｎ結合を増加させる。アミノ酸ヒスチジンは、６．０～７．４のｐＨ範囲でその荷電状態を変化させる。したがって、Ｆｃ／ＦｃＲｎ複合体中の重要な位置にＨｉｓ残基を見出すことは驚くべきことではない。

【０１５８】

最近、より低い等電点を有する可変領域を有する抗体はまた、より長い血清半減期も有し得ることが示唆されている（Ｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，２０１０ ＰＥＤＳ．２３（５）：３８５－３９２、参照によりその全体が組み込まれる）。しかしながら、この機構はまだよく理解されていない。更に、可変領域は抗体ごとに異なる。本明細書に記載されるように、ｐＩが低下し半減期が延長された定常領域バリアントは、抗体の薬物動態特性を改善するためのよりモジュール化されたアプローチを提供するであろう。

【０１５９】

ｆ．追加の機能性のための追加のＦｃバリアント

上記に概説されているヘテロ二量体化バリアントに加えて、限定されないが、以下に概説されているように、１つ以上のＦｃγＲ受容体との結合を改変させること、ＦｃＲｎ受容体への変化された結合などを含む、様々な理由から行われ得るいくつかの有用なＦｃアミノ酸修飾がある。

【０１６０】

したがって、本明細書で提供される抗体（ヘテロ二量体、並びにホモ二量体）は、本明細書で概説されるヘテロ二量体化バリアント（例えば、ｐＩバリアント及び立体バリアント）を伴うか、又は伴わないそのようなアミノ酸修飾を含み得る。バリアントの各セットは、独立してかつ任意選択的に、特定のヘテロ二量体タンパク質に含まれ得るか又はそれから除外され得る。

【０１６１】

（ｉ）ＦｃγＲバリアント

したがって、ＦｃγＲ受容体のうち１つ以上への結合を改変するために実施され得るいくつかの有用なＦｃ置換が存在する。ある特定の実施形態では、対象の抗体は、１つ以上

のＦｃγＲ受容体（すなわち、「ＦｃγＲバリアント」）への結合を変更する修飾を含む。結合の増加並びに結合の減少をもたらす置換が有用であり得る。例えば、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合の増加は、概して、ＡＤＣＣ（抗体依存性細胞媒介性細胞傷害；ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、続いて標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応）を増加させることが知られている。同様に、いくつかの状況下では、ＦｃγＲＩＩｂ（阻害性受容体）との結合の減少も有益であり得る。本明細書に記載の抗体で使用されるアミノ酸置換には、米国特許第８，１８８，３２１号（特に図４１）及び同第８，０８４，５８２号、並びに米国特許公開出願２００６０２３５２０８号及び同第２００７０１４８１７０号に列挙されるものが挙げられ、これらは全て、参照によりその全体が、特にそこに開示されているバリアントについて明示的に、本明細書に組み込まれている。使用される特定のバリアントには、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｌ、２４３Ａ、２４３Ｌ、２６４Ａ、２６４Ｖ及び２９９Ｔが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６２】

加えて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願第１２／３４１，７６９号に具体的に開示されているように、４３４Ｓ、４３４Ａ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、４２８Ｌ／４３４Ａ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、及び２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌを含むがこれらに限定されない、ＦｃＲｎ受容体への結合の増加及び血清半減期の増加に使用される追加のＦｃ置換が存在する。そのような修飾は、対象抗体の一方又は両方のＦｃドメインに含まれ得る。

【０１６３】

（ｉｉ）除去バリアント

同様に、機能的バリアントの別のカテゴリーは「ＦｃγＲ除去バリアント」又は「Ｆｃノックアウト（ＦｃＫＯ又はＫＯ）」バリアントである。これらの実施形態では、いくつかの治療用途のために、追加の作用機序を回避するために、１つ以上又は全てのＦｃγ受容体（例えば、ＦｃγＲ１、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩａなど）へのＦｃドメインの正常な結合を低減又は除去することが望ましい。すなわち、例えば、多くの実施形態では、特にＣＤ３に一価的に結合する二重特異性抗体の使用において、ＡＤＣＣ活性を排除又は顕著に低下させるためにＦｃγＲＩＩＩａ結合を除去することが概して望ましい。ここで、Ｆｃドメインの１つは、１つ以上のＦｃγ受容体除去バリアントを含む。これらの除去バリアントは、図３に示され、各々は、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ、及びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる群から選択される除去バリアントを利用する好ましい態様で、独立して任意選択的に含まれるか除外することができる。本明細書で言及される除去バリアントは、ＦｃγＲ結合を除去するが、ＦｃＲｎ結合を除去しないことに留意されたい。

【０１６４】

当技術分野で知られているように、ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインはＦｃγ受容体への結合が最も高く、したがってヘテロ二量体抗体の骨格の定常ドメイン（又はＦｃドメイン）がＩｇＧ１である場合、除去バリアントを使用できる。代替的に、又はＩｇＧ１バックグラウンドの除去バリアントに加えて、グリコシル化位置２９７（一般に、Ａ又はＳへの）での変異は、例えば、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合を有意に除去することができる。ヒトＩｇＧ２及びＩｇＧ４は、Ｆｃγ受容体への結合が自然に低下しているため、これらの骨格は、除去バリアントの有無にかかわらず使用できる。

【０１６５】

Ｂ．ヘテロ二量体とＦｃバリアントとの組合せ

当業者には理解されるように、列挙されたヘテロ二量体化バリアント（スキューバリアント及び／又はｐＩバリアントを含む）は全て、それらの「撚り度」又は「単量体分割」を保持する限り、任意の方法で、任意選択的にかつ独立して組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるヘテロ二量体抗体は、図４に示されるように、ヘテロ二量体化スキューバリアント、等配電子ｐＩ置換及びＦｃＫＯバリアントの組合せを含む。加えて、これらのバリアントは全て、ヘテロ二量体化フォーマットのいずれにも組み合わせることができる。

【０１６６】

ｐＩバリアントの場合、特に使用される実施形態が図に示されている一方、精製を促進するために２つの単量体間のｐＩの差異を改変するという基本的な規則に従って、他の組み合せを生成できる。

【０１６７】

加えて、ヘテロ二量体化バリアント、スキュー、及びｐＩのいずれもまた、本明細書で一般的に概説されるように、Ｆｃ除去バリアント、ＦｃバリアントＦｃＲｎバリアントと、独立してかつ任意選択的に組み合わせることができる。

【０１６８】

ヘテロ二量体１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体のいくつかの実施形態に含まれるバリアントの例示的な組み合わせが図４に含まれている。ある特定の実施形態では、抗体は、図１７Ａ及び図１７Ｂに示されるように、ヘテロ二量体１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体である。

【０１６９】

Ｃ．抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体

別の態様では、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３（本明細書では「αＣＬＤＮ６×αＣＤ３」とも称される）二重特異性抗体が本明細書で提供される。そのような抗体は、少なくとも１つのＣＬＤＮ６結合ドメインと少なくとも１つのＣＤ３結合ドメインとを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性αＣＬＤＮ６×αＣＤ３は、本明細書において、ＣＬＤＮ６を発現する腫瘍部位において選択的に免疫応答を提供した。

【０１７０】

本明細書で特定されない限り、名称中の抗原リストの順序は構造を付与しないことに留意されたい。すなわち、ＣＬＤＮ６×ＣＤ３　１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ抗体は、ＣＬＤＮ６又はＣＤ３に結合するｓｃＦｖを有することができるが、いくつかの場合では、順序は示されるような構造を特定する。

【０１７１】

本明細書でより詳細に概説されるように、ＡＢＤのこれらの組み合わせは、以下に概説されるように、一般に一方のＡＢＤがＦａｂフォーマットであり、他方がｓｃＦｖフォーマットである組み合わせで、様々なフォーマットであり得る。本明細書で提供される二重特異性抗体で使用される例示的なフォーマットには、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｖフォーマットが挙げられる（例えば、図１７Ａ及び図１７Ｂを参照されたい）。他の有用な抗体フォーマットには、図３６に示され、以下により詳細に記載されるように、「ｍＡｂ－Ｆｖ」、「ｍＡｂ－ｓｃＦｖ」、「セントラル－Ｆｖ」、「ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂ」、「ｓｃＦｖ－ｍＡｂ」、「デュアルｓｃＦｖ」、及び「トライデント」フォーマットの抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７２】

更に、概して、ＡＢＤのうちの１つは、ＶＨ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ又はＶＬ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨのＮ末端からＣ末端に向かう方向で、本明細書に概説されるようなｓｃＦｖを含む。フォーマットによれば、他のＡＢＤの一方又は両方は、概して、一方のタンパク質鎖上にＶＨドメインを（概して重鎖の構成要素として）及び別のタンパク質鎖上にＶＬ（概して軽鎖の構成要素として）を含むＦａｂである。

【０１７３】
当業者には理解されるように、６個のＣＤＲ又はＶＨ及びＶＬドメインの任意のセットはｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットにすることができ、次いでこれを重鎖及び軽鎖の定常ドメインに付加し、ここで重鎖定常ドメインはバリアント（ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメイン内を含む）を含む。配列表に含まれるｓｃＦｖ配列は特定の荷電リンカーを利用するが、本明細書に概説するように、図５に示されるものを含めて、非荷電又は他の荷電リンカーを使用できる。

【０１７４】
加えて、上記のように、ＣＤＲの同定のために配列表において使用される番号付けはＫａｂａｔであるが、異なる番号付けを使用することができ、それは表２に示されるようにＣＤＲのアミノ酸配列を変化させるであろう。

【０１７５】
本明細書に列挙されている全ての可変重及び軽鎖ドメインについて、更なるバリアントを作製することができる。本明細書で概説されるように、いくつかの実施形態では、６つのＣＤＲのセットは、０、１、２、３、４又は５のアミノ酸修飾（アミノ酸置換が特に使用される）を有し、並びに、可変重及び軽鎖ドメインのフレームワーク領域であって、このフレームワーク（ＣＤＲを除く）が、図と説明文が参照によりその全体が本明細書に組み込まれている米国特許第７，６５７，３８０号の図１に列挙されているものから選択されたヒト生殖細胞系列配列と少なくとも約８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限りにおいて、そのフレームワーク領域の変化を有することができる。したがって、例えば、フレームワーク領域が米国特許第７，６５７，３８０号の図１に列挙されたものから選択されたヒト生殖細胞系列と少なくとも８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限り、本明細書に記載の同一のＣＤＲをヒト生殖細胞系列配列由来の異なるフレームワーク配列と組み合わせることができる。あるいは、フレームワーク領域が米国特許第７，６５７，３８０号の図１に列挙されている配列から選択されたヒト生殖細胞系列配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限り、ＣＤＲは、フレームワーク領域の変更のみならず、アミノ酸の変更（例えば、ＣＤＲのセットの１、２、３、４、又は５アミノ酸修飾から（すなわち、６つのＣＤＲのセットの変更の合計数が６アミノ酸の変更より少ない限り、ＣＤＲを変更することができ、ここで、ＣＤＲの任意の組合せが変更され、例えば、ｖｌＣＤＲ１には１つの変更があり、ｖｈＣＤＲ２には２つの変更があり、ｖｈＣＤＲ３には何変更がないなど））を有し得る。

【０１７６】
本明細書で論じられるように、対象のヘテロ二量体抗体は、各々がＣＬＤＮ６又はＣＤ３に結合する２つの抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）を含む。本明細書で概説するように、これらのヘテロ二量体抗体は、二重特異性及び二価（各抗原は、例えば、図１７Ａに示されるフォーマットで単一のＡＢＤによって結合される）、又は二重特異性及び三価（例えば、図１７Ｂに示すように、１つの抗原は単一のＡＢＤによって結合され、他は２つのＡＢＤによって結合される）であり得る。

【０１７７】
更に、概して、ＡＢＤのうちの１つは、ＶＨ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ又はＶＬ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨのＮ末端からＣ末端に向かう方向で、本明細書に概説されるようなｓｃＦｖを含む。フォーマットによれば、他のＡＢＤの一方又は両方は、概して、一方のタンパク質鎖上にＶＨドメインを（概して重鎖の構成要素として）及び別のタンパク質鎖上にＶＬ（概して軽鎖の構成要素として）を含むＦａｂである。

【０１７８】
本開示は以下に概説されるようないくつかのＡＢＤを提供する。当業者には理解されるように、６個のＣＤＲ又はＶＨ及びＶＬドメインの任意のセットはｓｃＦｖフォーマット又はＦａｂフォーマットにすることができ、次いでこれを重鎖及び軽鎖の定常ドメインに付加し、ここで重鎖定常ドメインはバリアント（ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメイン内を含

む）を含む。配列表に含まれるｓｃＦｖ配列は特定の荷電リンカーを利用するが、本明細書に概説するように、図５に示されるものを含めて、非荷電又は他の荷電リンカーを使用できる。

【０１７９】

加えて、上記のように、ＣＤＲの同定のために配列表において使用される番号付けはＫａｂａｔであるが、異なる番号付けを使用することができ、それは表２に示されるようにＣＤＲのアミノ酸配列を変化させるであろう。

【０１８０】

本明細書に列挙されている全ての可変重鎖及び軽鎖ドメインについて、更なるバリアントを作製することができる。本明細書で概説されるように、いくつかの実施形態では、６つのＣＤＲのセットは、０、１、２、３、４又は５のアミノ酸修飾（アミノ酸置換が特に使用される）を有し、並びに、可変重鎖及び軽鎖ドメインのフレームワーク領域であって、このフレームワーク（ＣＤＲを除く）が、図と説明文が参照によりその全体が本明細書に組み込まれている米国特許第７，６５７，３８０号の図１に列挙されているものから選択されたヒト生殖細胞系列配列と少なくとも約８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限りにおいて、そのフレームワーク領域の変化を有することができる。したがって、例えば、フレームワーク領域が米国特許第７，６５７，３８０号の図１に列挙されたものから選択されたヒト生殖細胞系列と少なくとも８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限り、本明細書に記載の同一のＣＤＲをヒト生殖細胞系列配列由来の異なるフレームワーク配列と組み合わせることができる。あるいは、フレームワーク領域が米国特許第７，６５７，３８０号の図１に記載されている配列から選択されたヒト生殖細胞系列配列と少なくとも８０、８５、９０、９５、又は９９％の同一性を保持している限り、ＣＤＲは、フレームワーク領域の変更のみならず、アミノ酸の変更（例えば、ＣＤＲのセットの１、２、３、４、又は５アミノ酸修飾から（すなわち、６つのＣＤＲのセットの変更の合計数が６アミノ酸の変更より少ない限り、ＣＤＲを変更することができ、ここで、ＣＤＲの任意の組合せが変更され、例えば、ＶＬＣＤＲ１には１つの変更があり、ＶＨＣＤＲ２には２つの変更があり、ＶＨＣＤＲ３には何変更がないなど））を有し得る。

【０１８１】

１．ＣＬＤＮ６抗原結合ドメイン

本明細書では、モノクローナル抗体及び二重特異性抗体（例えば、本明細書で提供される抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体）、並びにヒトＣＬＤＮ６に結合する抗原結合ドメインを含有する融合タンパク質が提供される。６つのＣＤＲ並びに／又はＶＨ及びＶＬドメインの好適なセットが、図１３、図１４、図１５、及び図１８に示されている。いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体抗体は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体又は２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｖフォーマット抗体（例えば、図１７Ａ及び図１７Ｂ参照）であるが、以下に概説するフォーマットのいずれも利用することができる。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｈ１、Ｈ１．１、Ｈ１．２、Ｈ１．３、Ｈ１．４、Ｈ１．５、Ｈ１．６、Ｈ１．７、Ｈ１．８、Ｈ１．９、Ｈ１．１９、Ｈ１．２２、Ｈ１．２４、Ｈ２、Ｈ２．１、Ｈ２．２、Ｈ２．３、Ｈ２．４、Ｈ２．５、Ｈ２．６、Ｈ２．７、Ｈ２．８、Ｈ２．９、Ｈ２．１１、Ｈ２．１２、Ｈ２．７１、Ｈ２．７５、Ｈ２．９０、Ｈ２．９１、Ｈ２．１１８、及びＨ２．１１９からなる群から選択されるＶＨからのｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、及びｖｈＣＤＲ３配列から選択される、ｖｈＣＤＲのセットを有する（図１４及び図１５を参照のこと）。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤのＶＨドメインは、Ｈ１、Ｈ１．１、Ｈ１．２、Ｈ１．３、Ｈ１．４、Ｈ１．５、Ｈ１．６、Ｈ１．７、Ｈ１．８、Ｈ１．９、Ｈ１．１９、Ｈ１．２２、Ｈ１．２４、Ｈ２、Ｈ２．１、Ｈ２．２、Ｈ２．３、Ｈ２．４、Ｈ２．５、Ｈ２．６、Ｈ２．７、Ｈ２．８、Ｈ２．９、Ｈ２．１１、Ｈ２．１２、Ｈ２．

７１、Ｈ２．７５、Ｈ２．９０、Ｈ２．９１、Ｈ２．１１８、及びＨ２．１１９からなる群から選択される（図１４及び図１５参照のこと）。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｌ１、Ｌ１．１、Ｌ１．４、Ｌ１．７、Ｌ１．１６、Ｌ１．１８、Ｌ１．１９、Ｌ１．２１、Ｌ１．２２、Ｌ１．２３、Ｌ１．２７、Ｌ１．６０、Ｌ１．１０７、Ｌ１．１１４、Ｌ１．１８７、Ｌ１．１８９、及びＬ２配列からなる群から選択されるＶＬからの、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３配列から選択されたｖｌＣＤＲのセットを有する（図１４及び図１５を参照のこと）。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤのＶＬは、Ｌ１、Ｌ１．１、Ｌ１．４、Ｌ１．７、Ｌ１．１６、Ｌ１．７、Ｌ１．１６、Ｌ１．１８、Ｌ１．１９、Ｌ１．２１、Ｌ１．２２、Ｌ１．２３、Ｌ１．２７、Ｌ１．６０、Ｌ１．１０７、Ｌ１．１１４、Ｌ１．１８７、Ｌ１．１８９、及びＬ２からなる群から選択される（図１４及び図１５を参照のこと）。

【０１８６】

したがって、本明細書には、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、

H1.24_L1.16、H2_L1.16、H2.1_L1.16、H2.2_L1.16、H2.3_L1.16、H2.4_L1.16、H2.5_L1.16、H2.6_L1.16、H2.7_L1.16、H2.8_L1.16、H2.9_L1.16、H2.11_L1.16、H2.12_L1.16、H2.71_L1.16、H2.75_L1.16、H2.90_L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1

．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ

１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対からの６つのＣＤＲ（ｖｈＣＤＲ１、ｖｈＣＤＲ２、ｖｈＣＤＲ３、ｖｌＣＤＲ１、ｖｌＣＤＲ２、及びｖｌＣＤＲ３）のセットを有する、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤが含まれる。

【０１８７】

追加的に、本明細書には、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ

1.24_L1.16、H2_L1.16、H2.1_L1.16、H2.2_L1.16、H2.3_L1.16、H2.4_L1.16、H2.5_L1.16、H2.6_L1.16、H2.7_L1.16、H2.8_L1.16、H2.9_L1.16、H2.11_L1.16、H2.12_L1.16、H2.71_L1.16、H2.75_L1.16、H2.90_L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.

3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L1.27、H1.22_L1.27、H1.24_L1.27、H2_L1.27、H2.1_L1.27、H2.2_L1.27、H2.3_L1.27、H2.4_L1.27、H2.5_L1.27、H2.6_L1.27、H2.7_L1.27、H2.8_L1.27、H2.9_L1.27、H2.11_L1.27、H2.12_L1.27、H2.71_L1.27、H2.75_L1.27、H2.90_L1.27、H2.91_L1.27、H2.118_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2_L1.187、H2.1_L1.187、H2.2_L1.187、H2.3_L1.187、H2.4_L1.187、H2.5_L1.187、H2.6_L1.187、H2.7_L1.187、H2.8_L1.187、H2.9_L1.187、H2.11_L1.187、H2.12_L1.187、H2.71_L1.187、H2.75_L1.187、H2.90_L1.187、H2.91_L1.187、H2.118_L1.187、H2.119_L1.187、H1_L1.189、H1.1_L1.189、H1.2_L1.189、H1.3_L1.189、H1.4_L1.189、H1.5_L1.189、H1.6_L1.189、H1.7_L1.189、H1.8_L1.189、H1.9_L1.189、H1.19_L1.189、H1.22_L1.189、H1.24_L1

．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を有する、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤが含まれる。

【０１８８】

特定の実施形態では、ＶＨ／ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される。

【０１８９】

特定の実施形態では、ＶＨ／ＶＬ対は、Ｆａｂであり、かつＨ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択される。

【０１９０】

当業者には理解されるように、好適なＣＬＤＮ６結合ドメインは、下線が付されているものとしてか、又は本明細書において記載され表２に示されるような、異なる番号付けスキームが使用されるかのいずれかの場合、図１３、図１４、及び図１５で示されるもののＶＨ及びＶＬの配列内の他のアラインメントを用いて同定されるＣＤＲとして、図面に示される６つのＣＤＲのセットを含み得る。好適なＡＢＤはまた、ｓｃＦｖ又はＦａｂとして使用される、これらの配列及び図に示されるようなＶＨ及びＶＬの全体の配列をも含み得る。ＣＬＤＮ６に対するＦｖを含む本明細書中の実施形態の多くにおいて、ＣＬＤＮ６に連結するのはＦａｂ単量体である。

【０１９１】

ＣＬＤＮ６に対するＡＢＤを形成する図及び配列表に開示される親ＣＤＲセットに加えて、本明細書で開示されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤ　ＣＤＲの少なくとも１つの修飾を含むＣＤＲを有するバリアントＣＬＤＮ６　ＡＢＤが本明細書に提供される（例えば、（図１３～図１５及び図１８、並びに配列表）。一実施形態では、対象ヘテロ二量体抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対の６つのＣＤＲと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０のアミノ酸修飾を有する６つのＣＤＲのセットを含む。例示的な実施形態では、対象のヘテロ二量体抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、以下のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対：Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７のうち１つの６つのＣＤＲと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個のアミノ酸修飾を有する６つのＣＤＲのセットを含む。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、ＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイ、及び／又はフローサイトメトリーのうち少なくとも１つで測定される場合、ＣＬＤＮ６に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、ヒトＣＬＤＮ６に結合することができる（図１１を参照されたい）。いくつかの場合では、各バリアントＣＤＲは、１つ又は２つ以下のアミノ酸変化を有し、ここで、ＣＤＲあたり１以下は特に有用である。

【０１９２】
いくつかの実施形態では、対象抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤの６つのＣＤＲと、少なくとも９０、９５、９７、９８、又は９９％同一である６つのＣＤＲを含む。例示的な実施形態では、対象抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、以下のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対：Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７）のうち１つの６つのＣＤＲと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一である６ＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、ＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイ、及び／又はフローサイトメトリーのうち少なくとも１つで測定される場合、ＣＬＤＮ６に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、ヒトＣＬＤＮ６抗原に結合することができる（図１１を参照されたい）。

【０１９３】
別の例示的な実施形態では、対象抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対のうちいずれか１つの可変重鎖（ＶＨ）ドメイン及び可変軽鎖（ＶＬ）ドメインを含む。

【０１９４】
いくつかの実施形態では、対象抗体は、本明細書に開示されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤのＶＨ及びＶＬドメインのバリアントである、可変重鎖ドメイン及び／又は可変軽鎖ドメインを含むＣＬＤＮ６　ＡＢＤを含む。一実施形態では、バリアントＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤのＶＨ及び／又はＶＬドメインからの１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０のアミノ酸変化を有する。例示的な実施形態では、バリアントＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインは、以下のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対：Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７のうち１つのＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインからの１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のアミノ酸変化を有する。いくつかの実施形態では、変化は、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＨドメイン内にある。いくつかの実施形態では、変化は、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＬドメイン内にある。いくつかの実施形態では、変化は、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＨ及びＶＬドメイン内にある。いくつかの実施形態では、１つ以上のアミノ酸変化は、ＶＨ及び／又はＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及び／又はＦＲ４）内にある。いくつかの実施形態では、１つ以上のアミノ酸変化は、１つ以上のＣＤＲ内にある。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、ＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイ、及び／又はフローサイトメトリーのうち少なくとも１つで測定される場合、ＣＬＤＮ６に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＬＤＮ６ＡＢＤは、ヒトＣＬＤＮ６抗原に結合することができる（図１１を参照されたい）。

【０１９５】
一実施形態では、バリアントＶＨ及び／又はＶＬドメインは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤのＶＨ及び／又はＶＬと少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一である。例示的な実施形態では、バリアントＶＨ及び／又はＶＬドメインは、以下のＣＬＤＮ６結合ドメインＶＨ／ＶＬ対：Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７のうち１つのＶＨ及び／又はＶＬと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一である。いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＨドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＬドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＬを

含む。いくつかの実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、図１３～図１５及び図１８に示されるＶＨドメイン及びＶＬドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＨ及びＶＬを含む。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、ＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイ、及び／又はフローサイトメトリーのうち少なくとも１つで測定される場合、ＣＬＤＮ６に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、ヒトＣＬＤＮ６抗原に結合することができる（図１１を参照されたい）。

【０１９６】

２．ＣＤ３抗原結合ドメイン

本発明のヘテロ二量体二重特異性（例えば、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体）はまた、ヒトイプシロンＣＤ３（ＣＤ３ε）に結合するＡＢＤを含む。

【０１９７】

６つのＣＤＲ及び／又はＶＨ及びＶＬドメインの好適なセット、並びにｓｃＦｖ配列は、図１０に示されている。特定の用途のものであるＣＤ３結合ドメイン配列としては、図１０に示される、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１が挙げられるが、これらに限定されない。図１０に示すように、抗ＣＤ３　ＡＢＤがｓｃＦｖドメインである場合、ＶＨドメイン及びＶＬドメインはいずれの配向であってもよい。

【０１９８】

当業者には理解されるように、好適なＣＤ３結合ドメインは、下線が付されているものとしてか、又は本明細書において記載され表２に示されるような、異なる番号付けスキームが使用される場合のいずれかで、図１０Ａ～１０Ｆで示されるもののＶＨ及びＶＬの配列内の他のアラインメントを使用して同定されるＣＤＲとして、図１０に示される６つのＣＤＲのセットを含み得る。好適なＡＢＤはまた、ｓｃＦｖ又はＦａｂとして使用される、これらの配列及び図に示されるようなＶＨ及びＶＬの全体の配列も含み得る。ＣＤ３に対するＦｖを含む本明細書中の実施形態の多くにおいて、ＣＤ３に連結するのはｓｃＦｖ単量体である。

【０１９９】

ＣＤ３に対するＡＢＤを形成する図及び配列表に開示される親ＣＤＲセットに加えて、本明細書に開示されるＣＤ３　ＡＢＤ　ＣＤＲの少なくとも１つの修飾を含むＣＤＲを有するバリアントＣＤ３　ＡＢＤＳが本明細書に提供される（例えば、（図１０及び配列表）。一実施形態では、対象ヘテロ二量体抗体（例えば、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体）のＣＤ３　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載のＣＤ３　ＡＢＤの６つのＣＤＲと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０のアミノ酸修飾を有する６つのＣＤＲのセットを含む。例示的な実施形態では、対象ヘテロ二量体抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、以下のＣＤ３結合ドメイン：抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１（図１０）のうち１つの６つのＣＤＲと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個のアミノ酸修飾を有する６つのＣＤＲのセットを含む。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、フローサイトメトリー、及び／又はＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ

）アッセイの少なくとも１つによって測定される場合、ＣＤ３抗原に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、ヒトＣＤ３に結合することができる。

【０２００】

いくつかの実施形態では、対象抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＤ３　ＡＢＤの６つのＣＤＲと、少なくとも９０、９５、９７、９８、又は９９％同一である６つのＣＤＲを含む。例示的な実施形態では、対象抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、以下のＣＤ３結合ドメイン：抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１のうち１つの６つのＣＤＲと、少なくとも９０、９５、９７、９８、又は９９％同一である６つのＣＤＲを含む（図１０）。ある特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、フローサイトメトリー、及び／又はＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイの少なくとも１つによって測定される場合、ＣＤ３に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、ヒトＣＤ３抗原に結合することができる。

【０２０１】

別の例示的な実施形態では、対象抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、図及び配列表を含む、本明細書に記載のＣＤ３結合ドメインのうちいずれか１つの可変重鎖（ＶＨ）ドメイン及び可変軽鎖（ＶＬ）ドメインを含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、本明細書に開示されるＣＤ３　ＡＢＤのＶＨ及びＶＬドメインのバリアントである、可変重鎖ドメイン及び／又は可変軽鎖ドメインを含むＣＤ３　ＡＢＤを含む。一実施形態では、バリアントＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＤ３　ＡＢＤのＶＨ及び／又はＶＬドメインからの１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０のアミノ酸変化を有する。例示的な実施形態では、バリアントＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインは、以下のＣＤ３結合ドメイン：抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１（図１０）のうち１つのＶＨ及び／又はＶＬドメインからの、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のアミノ酸変化を有する。いくつかの実施形態では、変化は、図１０に示されるＶＨドメイン内にある。いくつかの実施形態では、変化は、図１０に示されるＶＬドメイン内にある。いくつかの実施形態では、変化は、図１０に示されるＶＨ及びＶＬドメイン内にある。いくつかの実施形態では、１つ以上のアミノ酸変化は、ＶＨ及び／又はＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及び／又はＦＲ４）内にある。いくつかの実施形態では、１つ以上のアミノ酸変化は、１つ以上のＣＤＲ内にある。ある特定の実施形態では、対象の抗体のＣＤ３　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、フローサイトメトリー、及び／又はＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイの少なくとも１つによって測定される場合、ＣＤ３に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、ヒトＣＤ３抗原に結合することができる。

【０２０３】

一実施形態では、バリアントＶＨ及び／又はＶＬドメインは、図及び配列表を含む、本明細書に記載されるＣＤ３　ＡＢＤのＶＨ及び／又はＶＬと少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一である。例示的な実施形態では、バリアントＶＨドメイン及び／又はＶＬドメインは、以下のＣＤ３結合ドメイン：抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１（図１０）のうち１つのＶＨ及び／又はＶＬと少なくとも９０、９５、９７、９８、又は９９％同一である。いくつかの実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、図１０に示されるＶＨドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、図１０に示されるＶＬドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、図１０に示されるＶＨドメイン及びＶＬドメインと、少なくとも９０、９５、９７、９８又は９９％同一であるＶＨ及びＶＬを含む。ある特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、Ｂｉａｃｏｒｅ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、フローサイトメトリー、及び／又はＢＬＩ（バイオレイヤー干渉法、例えばＯｃｔｅｔアッセイ）アッセイの少なくとも１つによって測定される場合、ＣＤ３に結合することができ、ここで、後者は多くの実施形態において特定の用途を見出している。特定の実施形態では、ＣＤ３　ＡＢＤは、ヒトＣＤ３抗原に結合することができる。

【０２０４】

図１０のαＣＤ３　ＡＢＤに加えて、本発明で使用される追加のＡＢＤとしては、その中の図及び説明文を含めてその全体が本明細書に明示的に組み込まれる国際公開第２０１４／１４５８０６号の図１４及び図１５に示されているものが挙げられる。

【０２０５】

３．リンカー

本明細書に示されるように、好適なリンカー（ドメインリンカー又はｓｃＦｖリンカーのいずれかとして使用）にはいくつかあり、列挙されたドメイン（例えば、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆｃドメインなど）に共有結合（組換え技術により生成される従来型ペプチド結合を含む）するために使用することができる。対象の抗体のドメインを互いに取り付けるための例示的なリンカーを図６に示す。いくつかの実施形態では、リンカーペプチドは、主に、アミノ酸残基Ｇｌｙ、Ｓｅｒ、Ａｌａ、又はＴｈｒを含み得る。リンカーペプチドは、それらが所望の活性を保持するように互いに対して正しい立体配座をとるような方法で２つの分子を結合させるのに充分な長さを有するべきである。一実施形態では、リンカーは、約１～５０アミノ酸長、好ましくは約１～３０アミノ酸長である。一実施形態では、１～２０アミノ酸長のリンカーが使用され得、いくつかの実施形態では、約５～約１０アミノ酸が使用されている。有用なリンカーには、例えば、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ（配列番号３）、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２）、及び（ＧＧＧＳ）ｎ（配列番号４）（ここで、ｎは少なくとも１（及び一般に３～４）の整数である）を含む、グリシン－セリンポリマー、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、並びに他の可動性リンカーが含まれ、それらの一部が、図５及び図６に示されている。代替的に、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、又はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのコポリマーを含むがこれらに限定されない様々な非タンパク質性ポリマーが、リンカーとして有用であり得る。

【０２０６】

他のリンカー配列は、任意の長さのＣＬ／ＣＨ１ドメインの任意の配列を含むが、ＣＬ／ＣＨ１ドメインの全ての残基を含まない場合があり、例えば、ＣＬ／ＣＨ１ドメインの最初の５～１２アミノ酸残基である。リンカーは、免疫グロブリン軽鎖、例えば、C_{κ}又はC_{λ}に由来し得る。リンカーは、任意のアイソタイプ、例えば、Ｃγ１、Ｃγ２、Ｃγ

３、Ｃγ４、Ｃａ１、Ｃａ２、Ｃδ、Ｃε、及びＣμを含む、免疫グロブリン重鎖に由来し得る。リンカー配列はまた、Ｉｇ様タンパク質（例えば、ＴＣＲ、ＦｃＲ、ＫＩＲ）、ヒンジ領域由来配列、及び他のタンパク質由来の他の天然配列などの他のタンパク質に由来してもよい。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書に概説される任意の２つのドメインを共に連結するために使用される「ドメインリンカー」である。例えば、図１７Ｂにおいて、ＦａｂのＣＨ１ドメインのＣ末端をｓｃＦｖのＮ末端に結合するドメインリンカーがあってもよく、別の任意のドメインリンカーはｓｃＦｖのＣ末端をＣＨ２ドメインに結合している（ただし、多くの実施形態では、このドメインリンカーとしてヒンジが使用される）。任意の好適なリンカーを使用することができるが、多くの実施形態は、例えば、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ（配列番号３）、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２）、及び（ＧＧＳ）ｎ（配列番号４）（ｎは、少なくとも１（一般に３～４～５）の整数である）、を含むドメインリンカーとしてグリシン－セリンポリマー、並びに各ドメインがその生物学的機能を保持できるように充分な長さ及び柔軟性を有する２つのドメインの組換え結合を可能にする任意のペプチド配列を利用する。いくつかの場合では、以下に概説する「撚り度」に注意を払って、ｓｃＦｖリンカーのいくつかの実施形態において使用されるように、荷電ドメインリンカーを使用することができる。例示的な有用なドメインリンカーが、図６に示されている。

【０２０８】

ｓｃＦｖドメインを「２＋１」フォーマットでＦｃドメインに接続するために使用されるドメインリンカーを特に参照すると、図６に示されるように、「フルヒンジＣ２２０Ｓバリアント」、「フレックスハーフヒンジ」、「荷電ハーフヒンジ１」、及び「荷電ハーフヒンジ２」を含む、特定の用途を見出すいくつかのドメインリンカーがある。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書で考察されるＶＨ及びＶＬドメインを共有結合するために使用される「ｓｃＦｖリンカー」である。多くの場合では、ｓｃＦｖリンカーは、荷電ｓｃＦｖリンカーであり、そのいくつかは図５に示されている。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体は更に、第１の単量体と第２の単量体との間のｐＩの分離を促進するための荷電ｓｃＦｖリンカーを提供する。すなわち、正又は負のいずれかの荷電ｓｃＦｖリンカー（又は異なる単量体上にｓｃＦｖを使用する足場の場合は両方）を組み込むことによって、Ｆｃドメインを更に変化させることなく、荷電リンカーを含む単量体のｐＩを変えることが可能となる。これらの荷電リンカーは、標準的なリンカーを含む任意のｓｃＦｖ中に置換することができる。また、当業者には理解されるように、ｐＩの所望の変化に従って、荷電ｓｃＦｖリンカーが正しい「鎖」又は単量体上に使用される。例えば、本明細書中で論じられるように、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットヘテロ二量体抗体を作製するために、所望の抗原結合ドメインの各々についてのＦｖ領域の元のｐＩが計算され、そしてｓｃＦｖを作製するために１つが選択され、ｐＩに応じて、正又は負のリンカーのいずれかが選択される。

【０２１０】

荷電ドメインリンカーも同様に、本明細書に記載の抗体の単量体のｐＩ分離を増加させるために使用することができ、したがって、図５に含まれるものは、リンカーが利用される、本明細書の任意の実施形態で使用することができる。

【０２１１】

Ｄ．本発明の有用なフォーマット

当業者には理解され、以下でより詳細に説明するように、概して図１７及び図３６に示すように、本明細書に提供される二重特異性ヘテロ二量体抗体は、多種多様な立体配置をとることができる。いくつかの図は、「シングルエンド型」立体配置を示し、分子の一方の「アーム」には１つのタイプの特異性があり、他方の「アーム」には異なる特異性がある。他の図は、「デュアルエンド型」立体配置を示し、分子の「上部」に少なくとも１つ

のタイプの特異性があり、分子の「底部」に１つ以上の異なる特異性がある。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体は、異なる第１の抗原及び第２の抗原と同時連結する新規な免疫グロブリン組成物を対象とする。

【０２１２】

当業者には理解されるように、本明細書に記載される抗体のヘテロ二量体フォーマットは、異なる価数を有し得るとともに、二重特異性であり得る。すなわち、本明細書に記載の抗体のヘテロ二量体抗体は、二価及び二重特異性であり得、一方の標的腫瘍抗原（例えば、ＣＤ３）は１つの結合ドメインによって結合され、他方の標的腫瘍抗原（例えば、ＣＬＤＮ６）は第２の結合ドメインによって結合される。ヘテロ二量体抗体はまた、三価及び二重特異性であり得、第１の抗原は２つの結合ドメインによって結合され、第２の抗原は第２の結合ドメインによって結合される。本明細書に概説されるように、ＣＤ３が標的抗原の１つである場合、潜在的な副作用を低減するために、ＣＤ３は一価的のみに結合することが好ましい。

【０２１３】

本明細書に記載の抗体は、抗ＣＤ３抗原結合ドメインを抗ＣＬＤＮ６結合ドメインと組み合わせて利用する。当業者によって理解されるように、本明細書に記載され、図のいずれかに示されるような抗ＣＤ３　ＣＤＲ、抗ＣＤ３可変軽鎖ドメイン及び可変重鎖ドメイン、Ｆａｂ及びｓｃＦｖの任意のコレクションを使用することができる。同様に、抗ＣＬＤＮ６抗原結合ドメインのいずれかを使用することができ、本明細書に記載され、図のいずれかに示されるように、ＣＤＲ、可変軽鎖ドメイン及び可変重鎖ドメイン、Ｆａｂ並びにｓｃＦｖのいずれかを、任意選択的に、かつ独立して任意の組合せで組み合わせて使用することができる。

【０２１４】

１．１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット

本明細書に記載の抗体で特定の用途が見出される１つのヘテロ二量体足場は、図１７Ａに示されるような「１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」又は「ボトルオープナー」フォーマットであり、ＣＤ３結合ドメイン及び腫瘍標的抗原（ＣＬＤＮ６）結合ドメインの例示的な組合せを伴う。この実施形態では、抗体の１つの重鎖単量体は、単鎖Ｆｖ（以下に定義される「ｓｃＦｖ」）及びＦｃドメインを含む。ｓｃＦｖは、可変重鎖ドメイン（ＶＨ１）及び可変軽鎖ドメイン（ＶＬ１）を含み、ＶＨ１は、荷電可能なｓｃＦｖリンカーを使用してＶＬ１に結合されている（例えば、図５を参照されたい）。ｓｃＦｖは、ドメインリンカーを使用して重鎖に結合される（例えば、図６を参照されたい）。他の重鎖単量体は「通常の」重鎖（ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）である。１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃは、ＶＨ－ＣＨ１と相互作用してＦａｂを形成する軽鎖も含む。この構造は、ボトルオープナーと視覚的に大まかに似ているため、本明細書では「ボトルオープナー」フォーマットと称されることがある。２つの重鎖単量体は、以下により詳細に記載されるように、ヘテロ二量体抗体の形成を促進する定常領域（例えば、Ｆｃドメイン、ＣＨ１ドメイン及び／又はヒンジ領域）におけるアミノ酸バリアント（例えば、上述したヘテロ二量体化バリアント）の使用により一緒にされる。

【０２１５】

現在の「１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマットにはいくつかの明確な利点が存在する。当該技術分野で知られているように、２つのｓｃＦｖ構築物に依存する抗体類似体はしばしば安定性及び凝集の問題を有し、それは本明細書に記載の抗体において「通常の」重鎖及び軽鎖の対形成の付加により軽減できる。加えて、２つの重鎖及び２つの軽鎖に依存するフォーマットとは対照的に、重鎖と軽鎖の誤った対合（例えば、重１と軽２の対合など）の問題はない。

【０２１６】

本明細書に概説した実施形態の多くは、一般に、ｓｃＦｖリンカー（多くは荷電されているが、全ての場合ではない）を用いて共有連結した可変重鎖及び可変軽鎖ドメインを含む、ｓｃＦｖを含む第１の単量体を含む１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は「ボトルオ

ープナー」フォーマット抗体に依存しており、ｓｃＦｖは、第１のＦｃドメインに、通常ドメインリンカーを介して共有結合している。ドメインリンカーは、荷電又は非荷電であってもよく、外来性又は内在性であってもよい（例えば、天然のヒンジドメインの全て又は一部）。任意の好適なリンカーを使用して、ｓｃＦｖを第１のＦｃドメインのＮ末端に取り付けることができる。いくつかの実施形態では、ドメインリンカーは、図６のドメインリンカーから選択される。１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット又は「ボトルオープナー」フォーマットの第２の単量体は重鎖であり、組成物は軽鎖を更に含む。

【０２１７】

一般に、多くの好ましい実施形態では、ｓｃＦｖは、ＣＤ３に結合するドメインであり、Ｆａｂは、ＣＬＤＮ６結合ドメインを形成する。１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的な抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体を図１７Ａに示す。１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの例示的な抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体を、図１９及び図２０に示す。

【０２１８】

加えて、本明細書に記載される抗体のＦｃドメインは、一般に、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ；Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ；Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６ＷａｎｄＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖はｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２１９】

特定の実施形態では、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ足場フォーマットは、ｓｃＦｖドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３単量体を含む第１の単量体、第１の可変重鎖ドメイン－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３単量体を含む第２の単量体、及び第１の可変軽鎖ドメインを含む第３の単量体を含む。いくつかの実施形態では、第１の単量体のＣＨ２－ＣＨ３は、第１のバリアントＦｃドメインであり、第２の単量体のＣＨ２－ＣＨ３は、第２のバリアントＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖは、ＣＤ３結合部分を形成するｓｃＦｖ可変重鎖ドメイン及びｓｃＦｖ可変軽鎖ドメインを含む。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖ可変重鎖ドメイン及びｓｃＦｖ可変軽鎖ドメインは、ｓｃＦｖリンカー（すべてではないが多くの場合、荷電している。例えば、図５を参照されたい）を使用して共有結合している。。いくつかの実施形態では、第１の可変重鎖ドメイン及び第１の可変軽鎖ドメインは、ＣＬＤＮ６結合ドメインを形成する。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）荷電ｓｃＦｖリンカー（いくつかの実施形態では、図５の＋Ｈ配列が好ましい）、スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び本明細書に概説されるようなＣＤ３に結合するｓｃＦｖを含む第１の単量体（「ｓｃＦｖ単量体」）と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメインを含む第２の単量体（「Ｆａｂ単量体」）と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン軽ドメイン（ＶＬ）及び定常軽鎖ドメイン（ＣＬ）を含む軽鎖（ここで、番号付けはＥＵ番号付けに従う）と、含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットを含む。可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインは、ＣＬＤＮ６結合部分を構成する。

【０２２１】
任意の好適なＣＤ３　ＡＢＤは、本明細書に提供されるものを含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体に含まれ得る。これらの実施形態において特定の用途が見出されるＣＤ３結合ドメイン配列としては、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１又はこれらのバリアント、並びに、説明文を含めて参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１４／１４５８０６号の図１０に示されるもの及び図１４及び図１５に示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２２】
任意の好適なＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、本明細書に提供されるものを含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体に含まれ得る。これらの実施形態で特に使用されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤには、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ

1.16、H2.7_L1.16、H2.8_L1.16、H2.9_L1.16、H2.11_L1.16、H2.12_L1.16、H2.71_L1.16、H2.75_L1.16、H2.90_L1.16、H2.91_L1.16、H2.118_L1.16、H2.119_L1.16、H1_L1.18、H1.1_L1.18、H1.2_L1.18、H1.3_L1.18、H1.4_L1.18、H1.5_L1.18、H1.6_L1.18、H1.7_L1.18、H1.8_L1.18、H1.9_L1.18、H1.19_L1.18、H1.22_L1.18、H1.24_L1.18、H2_L1.18、H2.1_L1.18、H2.2_L1.18、H2.3_L1.18、H2.4_L1.18、H2.5_L1.18、H2.6_L1.18、H2.7_L1.18、H2.8_L1.18、H2.9_L1.18、H2.11_L1.18、H2.12_L1.18、H2.71_L1.18、H2.75_L1.18、H2.90_L1.18、H2.91_L1.18、H2.118_L1.18、H2.119_L1.18、H1_L1.19、H1.1_L1.19、H1.2_L1.19、H1.3_L1.19、H1.4_L1.19、H1.5_L1.19、H1.6_L1.19、H1.7_L1.19、H1.8_L1.19、H1.9_L1.19、H1.19_L1.19、H1.22_L1.19、H1.24_L1.19、H2_L1.19、H2.1_L1.19、H2.2_L1.19、H2.3_L1.19、H2.4_L1.19、H2.5_L1.19、H2.6_L1.19、H2.7_L1.19、H2.8_L1.19、H2.9_L1.19、H2.11_L1.19、H2.12_L1.19、H2.71_L1.19、H2.75_L1.19、H2.90_L1.19、H2.91_L1.19、H2.118_L1.19、H2.119_L1.19、H1_L1.21、H1.1_L1.21、H1.2_L1.21、H1.3_L1.21、H1.4_L1.21、H1.5_L1.21、H1.6_L1.21、H1.7_L1.21、H1.8_L1.21、H1.9_L1.21、H1.19_L1.21、H1.22_L1.21、H1.24_L1.21、H2_L1.21、H2.1_L1.21、H2.2_L1.21、H2.3_L1.21、H2.4_L1.21、H2.5_L1.21、H2.6_L1.21、H2.7_L1.21、H2.8_L1.21、H2.9_L1.21、H2.11_L1.21、H2.12_L1.21、H2.71_L1.21、H2.75_L1.21、H2.90_L1.21、H2.91_L1.21、H2.118_L1.2、H2.119_L1.21、H1_L1.22、H1.1_L1.22、H1.2_L1.22、H1.3_L1.22、H1.4_L1.22、H1.5_L1.22、H1.6_L1.22、H1.7_L1.22、H1.8_L1.22、H1.9_L1.22、H1.19_L1.22、H1.22_L1.22、H1.24_L1.22、H2_L1.22、H2.1_L1.22、H2.2_L1.22、H2.3_L1.22、H2.4_L1.22、H2.5_L1.22、H2.6_L1.22、H2.7_L1.22、H2.8_L1.22、H2.9_L1.22、H2.11_L1.22、H2.12_L1.22、H2.71_L1.22、H2.75_L1.22、H2.90_L1.22、H2.91_L1.22、H2.118_L1.22、H2.119_L1.22、H1_L1.23、H1.1_L1.23、H1.2_L1.23、H1.3_L1.23、H1.4_L1.23、H1.5_L1.23、H1.6_L1.23、H1.7_L1.23、H1.8_L1.23、H1.9_L1.23、H1.19_L1.23、H1.22_L1.23、H1.24_L1.23、H2_L1.23、H2.1_L1.23、H2.2_L1.23、H2.3_L1.23、H2.4_L1.23、H2.5_L1.23、H2.6_L1.23、H2.7_L1.23、H2.8_L1.23、H2.9_L1.23、H2.11_L1.23、H2.12_L1.23、H2.71_L1.23、H2.75_L1.23、H2.90_L1.23、H2.91_L1.23、H2.118_L1.23、H2.119_L1.23、H1_L1.27、H1.1_L1.27、H1.2_L1.27、H1.3_L1.27、H1.4_L1.27、H1.5_L1.27、H1.6_L1.27、H1.7_L1.27、H1.8_L1.27、H1.9_L1.27、H1.19_L

１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ

１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２、又はこれらのバリアントからなる群から選択されるＶＨ／ＶＬ対を有するものから選択されたＶＨ及びＶＬドメインが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２３】

特定の実施形態では、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤ　ＶＨ／ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７、又はこれらのバリアントからなる群から選択される。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットはスキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）荷電ｓｃＦｖリンカー（いくつかの実施形態では、図６の＋Ｈ配列が好ましい）、スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び本明細書に概説されるようなＣＤ３に結合するｓｃＦｖを含む第１の単量体（「ｓｃＦｖ単量体」）と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメインを含む第２の単量体（「Ｆａｂ単量体」）と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン（ＶＬ）及び定常軽鎖ドメイン（ＣＬ）を含む軽鎖（ここで、番号付けはＥＵ番号付けに従う）と、含む、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットをを含む。可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインは、ＣＬＤＮ６結合ドメインを構成する。これらの実施形態において特定の用途を見出すＣＤ３結合ドメイン配列としては、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１、又はこれらのバリアント、並びに図１０に示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。これらの実施形態において特に有用であるＣＬＤＮ６結合ドメイン配列には、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７からなる群から選択されるαＣＬＤＮ６　ＡＢＤ　ＶＨ＿ＶＬ対、又はこれらのバリアントが含まれるが、これらに限定されない。

【０２２５】

１＋１フォーマット抗体と共に使用するための特に有用なＣＬＤＮ６及びＣＤ３配列の組合せは、例えば、図１９及び図２０に開示されている。

【０２２６】

図７Ａ～図７Ｄは、１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットＦｃ抗体で有用ないくつかの例示的なＦｃドメイン配列を示している。図７Ａ～図７Ｄに示される「単量体１」配列は、典型的には、「Ｆａｂ－Ｆｃ重鎖」のＦｃドメインを指し、「単量体２」配列は、「ｓｃＦｖ－Ｆｃ重鎖」のＦｃドメインを指す。更に、図９は、このフォーマットで使用され得る有用なＣＬ配列を示している。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、本明細書に示されるＶＨ及びＶＬ配列のいずれか（図及び配列表に示されるすべてのＶＨ及びＶＬ配列を含み、ＣＬＤＮ６に向けられたものを含む）は、図７Ａ～図７Ｄのボトルオープナー骨格フォーマットに、図及び配列表に示されている抗ＣＤ３ｓｃＦｖ配列のいずれかを使用して、「Ｆａｂ側」として付加することができる。

【０２２８】

図７Ａからのボトルオープナー骨格１（任意選択的に、４２８Ｌ／４３４Ｓバリアントを含む）の場合、これらの実施形態で特定の用途を見出すＣＤ結合ドメイン配列としては、図７に示した骨格のｓｃＦｖ側として取り付けられた、ＣＤ３結合ドメイン抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７及び抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２９】

２．ｍＡｂ－Ｆｖ

本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、ｍＡｂ－Ｆｖフォーマットである（図３６Ｇ）。この実施形態では、フォーマットは、「追加の」可変重鎖ドメインの１つの単量体へのＣ末端結合と、「追加の」可変軽鎖ドメインのもう一方の単量体へのＣ末端結合の使用に依存し、これにより第３の抗原結合ドメインを形成し、２つの単量体のＦａｂ部分は、ＣＬＤＮ６に結合し、「追加の」ｓｃＦｖドメインはＣＤ３に結合する。

【０２３０】

この実施形態では、第１の単量体は、第１の可変重鎖ドメイン及び第１のＦｃドメインを含む第１の定常重鎖ドメインを含む第１の重鎖を含み、ドメインリンカーを使用して第１のＦｃドメインのＣ末端に共有結合されている第１の可変軽鎖ドメインを有する（ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－［任意のリンカー］－ＶＬ２）。第２の単量体は、第２のＦｃドメインを含む第２の定常重鎖ドメインの第２の可変重鎖ドメインと、ドメインリンカーを使用して第２のＦｃドメインのＣ末端に共有結合されている第３の可変重鎖ドメインとを含む（ｖｈ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－［任意のリンカー］－ＶＨ２。２つのＣ末端に結合した可変ドメインは、ＣＤ３に結合するＦｖを構成する（２価のＣＤ３結合を有することはあまり好ましくないため）。この実施形態は更に、可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖を利用し、これらは重鎖と会合してＣＬＤＮ６に連結する２つの同一のＦａｂを形成する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２３１】

本明細書に記載の抗体は、ＣＤ３結合ドメイン配列が図１０に示されているようなｍＡｂ－Ｆｖフォーマット、又はそのバリアントを提供する。本明細書に記載の抗体は、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列が図１３、図１４、及び図１５に示されているようなｍＡｂ－Ｆｖフォーマット、又はそのバリアントを提供する。

【０２３２】

加えて、ｍＡｂ－Ｆｖフォーマットの Ｆｃドメインは、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２３３】
いくつかの実施形態では、ｍＡｂ－Ｆｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び第１の可変重鎖ドメイン（軽鎖の第１の可変軽鎖ドメインと共に、ＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及び第２の可変重鎖ドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び第１の可変重鎖ドメイン（第１の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及び第２の可変軽鎖（第２の可変重鎖ドメインと共に、ＣＤ３に結合するＦｖ（ＡＢＤ）を形成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）第１の可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む軽鎖と、を含む、ｍＡｂ－Ｆｖフォーマットを含む。

【０２３４】
いくつかの実施形態では、ｍＡｂ－Ｆｖォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び第１の可変重鎖ドメイン（軽鎖の第１の可変軽鎖ドメインと共に、ＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及び第２の可変重鎖ドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び第１の可変重鎖ドメイン（第１の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及び第２の可変軽鎖（第１の単量体の第２の可変重鎖ドメインと共に、ＣＤ３に結合するＦｖ（ＡＢＤ）を形成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）第１の可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む軽鎖と、を含む、ｍＡｂ－Ｆｖフォーマットを含む。

【０２３５】
３．ｍＡｂ－ｓｃＦｖ
本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットである（図３６Ｈ）。この実施形態では、フォーマットは、単量体のうちの１つへのｓｃＦｖのＣ末端結合の使用に依存し、これにより第３の抗原結合ドメインを形成し、２つの単量体のＦａｂ部分はＣＬＤＮ６に結合し、及び「追加の」ｓｃＦｖドメインはＣＤ３に結合する。したがって、第１の単量体は、第１の重鎖（可変重鎖ドメインと定常ドメインを含む）を含み、いずれかの向きでｓｃＦｖ可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー、及びｓｃＦｖ可変重鎖ドメインを含む、Ｃ末端で共有結合されたｓｃＦｖを有する（ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－［任意のリンカー］－ＶＨ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ２又はＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－［任意のリンカー］－ＶＬ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ２）。この実施形態は更に、可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖を利用し、これらは重鎖と会合してＣＬＤＮ６に連結する２つの同一のＦａｂを形成する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２３６】
本明細書に記載される抗体は、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０Ａ～図１０Ｆ又はそのバリアントに示される通りであり、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３～図１５及び図１８又はそのバリアントに示される通りである。

【０２３７】
加えて、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットのＦｃドメインは、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２３８】
いくつかの実施形態では、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットを含む。

【０２３９】
いくつかの実施形態では、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットを含む。

【０２４０】
４．２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット
本明細書に記載の抗体で特定の用途が見出される１つのヘテロ二量体足場は、ＣＤ３結合ドメインと２つの腫瘍標的抗原（ＣＬＤＮ６）結合ドメインとの例示的な組合せで図１７Ｂに示される「２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」フォーマット（また、以前の関連するファイリングでは「セントラル－ｓｃＦｖフォーマット」とも呼ばれる）である。この実施形態では、フォーマットは、挿入されたｓｃＦｖドメインの使用に依存し、これにより第３の抗原結合ドメインを形成し、２つの単量体のＦａｂ部分はＣＬＤＮ６に結合し、「追加の」ｓｃＦｖドメインはＣＤ３に結合する。ｓｃＦｖドメインは、単量体のうちの１つのＦｃドメインとＣＨ１－Ｆｖ領域の間に挿入され、これにより第３の抗原結合ドメインを提供する。説明したように、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットを有するＣＬＤＮ６ｘＣＤ３二重特異性抗体は、低レベルのＣＬＤＮ６を発現する細胞環境

でリダイレクトされたＴ細胞細胞傷害性を誘導するのに強力である。更に、例に示されているように、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットを有するＣＬＤＮ６ｘＣＤ３二重特異性抗体は、そのような抗体が使用されるＣＬＤＮ６及び／又はＣＤ３結合ドメインに応じて多種多様な異なる特性を呈するので、免疫応答の「微調整」を可能にする。例えば、そのような抗体は、異なるＣＬＤＮ６発現を有する細胞に対する選択性、ＣＬＤＮ６発現細胞に対する効力、サイトカイン放出を誘発する能力、及び可溶性ＣＬＤＮ６に対する感受性の違いを示す。これらのＣＬＤＮ６抗体は、例えば、ＣＬＤＮ６関連癌の治療に使用される。

【０２４１】

この実施形態では、１つの単量体は、第１の可変重鎖ドメイン、ＣＨ１ドメイン（及び任意選択的なヒンジ）及びＦｃドメインを含む第１重鎖を含み、ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー及びｓｃＦｖ可変重鎖ドメインを含む。ｓｃＦｖは、任意選択的なドメインリンカーを使用して、重鎖定常ドメインのＣＨ１ドメインのＣ末端と第１のＦｃドメインのＮ末端との間に共有結合している（ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のリンカー］－ＶＨ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ２－［ヒンジを含む任意のリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３、又はｓｃＦｖのための反対の配向、ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のリンカー］－ＶＬ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ２－［ヒンジを含む任意のリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３）。任意のリンカーは、例えば、図６に含まれるドメインリンカーを含む、任意の好適なペプチドリンカーであり得る。いくつかの実施形態では、任意のリンカーはヒンジ又はその断片である。他の単量体は、標準的なＦａｂ側（例えば、ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）である。この実施形態は更に、可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖を利用し、これらは重鎖と会合してＣＬＤＮ６に連結する２つの同一のＦａｂを形成する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２４２】

一実施形態では、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットＦｃ抗体は、図１０に示されるＣＤ３結合ドメイン配列のＶＨ及びＶＬを有するｓｃＦｖ、又はそのバリアントを含む。一実施形態では、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体は、図１３～図１５及び図１８に示すようなＣＬＤＮ６結合ドメインのＶＨ及びＶＬを有する２つのＦａｂ、又はそのバリアントを含む。

【０２４３】

例示的な実施形態では、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ＣＬＤＮ６×ＣＤ３二重特異性抗体のＣＬＤＮ６結合ドメインは、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１又はそのバリアント、並びに国際公開第２０１４／１４５８０６号（説明文を含めて参照により本明細書に組み込まれる）の図１０に示されるもの並びに図１４及び図１５に示されるものを含むがこれらに限定されない、これらの実施形態で特定の用途を見出すＶＨ及びＶＬ　ＣＤ３結合ドメイン配列を含む。

【０２４４】

任意の好適なＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、本明細書に提供されるものを含む、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体に含まれ得る。これらの実施形態で特に使用されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤには、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１

、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６＿、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、

H２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．３＿Ｌ１．６０、Ｈ１．４＿Ｌ１．６０、Ｈ１．５＿Ｌ１．６０、Ｈ１．６＿Ｌ１．６０、Ｈ１．７＿Ｌ１．６０、Ｈ１．８＿Ｌ１．６０、Ｈ１．９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２２＿Ｌ１．６０、Ｈ１．２４＿Ｌ１．６０、Ｈ２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．３＿Ｌ１．６０、Ｈ２．４＿Ｌ１．６０、Ｈ２．５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．６＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７＿Ｌ１．６０、Ｈ２．８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１２＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．７５＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９０＿Ｌ１．６０、Ｈ２．９１＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．６０、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．６０、Ｈ１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１０７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１０７、Ｈ２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１０

７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１０７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１０７、Ｈ１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１１４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．３＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．４＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．６＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１１４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１１４、Ｈ１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８９、Ｈ１＿Ｌ２、Ｈ１．１＿Ｌ２、Ｈ１．２＿Ｌ２、Ｈ１．３＿Ｌ２、Ｈ１．４＿Ｌ２、Ｈ１．５＿Ｌ２、Ｈ１．６＿Ｌ２、Ｈ１．７＿Ｌ２、Ｈ１．８＿Ｌ２、Ｈ１．９＿Ｌ２、Ｈ１．１９＿Ｌ２、Ｈ１．２２＿Ｌ２、Ｈ１．２４＿Ｌ２、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２からなる群から選択されるＶＨ及びＶＬドメインを含むが、これらに限定されない。

【０２４５】

特定の実施形態では、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤ　ＶＨ／ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７、又はこれらのバリアントからなる群から選択される。

【０２４６】

加えて、２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットのＦｃドメインは、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／

Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体は、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体（Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ側）と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体（Ｆａｂ－Ｆｃ側）と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットを含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。いくつかの実施形態では、αＣＬＤＮ６　ＶＨ＿ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７、又はこれらのバリアントからなる群から選択される。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体は、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体（Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ側）と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体（Ｆａｂ－Ｆｃ側）と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットを含み、ここで、番号付けは、ＥＵ番号付けに従う。いくつかの実施形態では、αＣＬＤＮ６　ＶＨ＿ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７、又はこれらのバリアントからなる群から選択される。これらの実施形態において特定の用途を見出すＣＤ３結合ドメイン配列としては、Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及びＬ１．４７＿Ｈ１．３１、又はこれらのバリアントが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４９】

図８Ａ～図８Ｃは、２＋１Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットで有用ないくつかの例示的なＦｃドメイン配列を示している。図８Ａ～図８Ｃに示される「単量体１」配列は

、典型的には、「Ｆａｂ－Ｆｃ重鎖」のＦｃドメインを指し、「単量体２」配列は、「Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ重鎖」のＦｃドメインを指す。更に、図９は、このフォーマットで使用され得る有用なＣＬ配列を提示している。

【０２５０】

例示的な抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３　２＋１　Fab_2－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット抗体を、図２１、図２２、図５９、及び図６０に示す。

【０２５１】

５．セントラル－Ｆｖ

本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、セントラル－Ｆｖフォーマットである（図３６Ｉ）。この実施形態では、フォーマットは、挿入されたＦｖドメイン（すなわち、セントラルＦｖドメイン）の使用に依存し、これにより「追加の」第３の抗原結合ドメインを形成し、２つの単量体のＦａｂ部分はＣＬＤＮ６に結合し、「追加の」セントラルＦｖドメインはＣＤ３に結合する。「追加の」セントラルＦｖドメインは、単量体のＦｃドメインとＣＨ１－Ｆｖ領域との間に挿入され、したがって第３の抗原結合ドメイン（すなわち、「追加の」セントラルＦｖドメイン）を提供し、ここで各単量体は「追加の」セントラルＦｖドメインの構成要素を含む（すなわち、一方の単量体は可変重鎖ドメインを含み、他方は「追加の」中央Ｆｖドメインの可変軽鎖ドメインを含む）。

【０２５２】

この実施形態では、１つの単量体は、第１の可変重鎖ドメイン、ＣＨ１ドメイン、及びＦｃドメインを含む第１の重鎖並びに追加の可変軽鎖ドメインを含む。軽鎖ドメインは、ドメインリンカーを使用して、重鎖定常ドメインのＣＨ１ドメインのＣ末端と第１のＦｃドメインのＮ末端との間に共有結合している（ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のリンカー］－ＶＬ２－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）。もう１つの単量体は、第１の可変重鎖ドメイン、ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメインを含む第１の重鎖並びに追加の可変重鎖ドメインを含む（ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のリンカー］－ＶＨ２－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）。軽鎖ドメインは、ドメインリンカーを用いて、重鎖定常ドメインのＣＨ１ドメインのＣ末端と第１のＦｃドメインのＮ末端との間に共有結合している。

【０２５３】

この実施形態は、可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖を利用し、これは重鎖と会合して各々がＣＬＤＮ６に結合する２つの同一のＦａｂを形成する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２５４】

本明細書に記載される抗体は、セントラル－Ｆｖフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０又はそのバリアントに示される通りであり、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３、図１４、及び図１５又はそのバリアントに示される通りである。

【０２５５】

６．ワンアームセントラル－ｓｃＦｖ

本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットである（図３６Ｃ）。この実施形態では、一方の単量体はＦｃドメインのみを含み、他方の単量体はＦａｂドメイン（第１の抗原結合ドメイン）、ｓｃＦｖドメイン（第２の抗原結合ドメイン）、及びＦｃドメインを含み、ここでｓｃＦｖドメインはＦｃドメインとＦｃドメインの間に挿入されている。このフォーマットでは、Ｆａｂ部分は１つの受容体標的に連結し、ｓｃＦｖは別のものに連結する。このフォーマットでは、Ｆａｂ部分がＣＬＤＮ６に結合し、ｓｃＦｖがＣＤ３に結合するか、又はその逆である。

【０２５６】

この実施形態では、１つの単量体は、第１の可変重鎖ドメイン、ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメインを含む第１の重鎖を含み、ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー及びｓｃＦｖ可変重鎖ドメインを含む。ｓｃＦｖは、ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のドメインリンカー］－ＶＨ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ２－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３、又は、ＶＨ１－ＣＨ１－［任意のドメインリンカー］－ＶＬ２－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ２－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３のいずれかの配向で、ドメインリンカーを使用して、重鎖定常ドメインのＣＨ１ドメインのＣ末端と第１のＦｃドメインのＮ末端との間に共有結合している。第２の単量体は、Ｆｃドメイン（ＣＨ２－ＣＨ３）を含む。この実施形態は更に、重鎖と会合してＦａｂを形成する可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む軽鎖を利用する。

【０２５７】

本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２５８】

本明細書に記載される抗体は、セントラル－Ｆｖフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０又はそのバリアントに示される通りであり、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３、図１４、及び図１５又はそのバリアントに示される通りである。

【０２５９】

加えて、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットのＦｃドメインは、一般に、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットのいくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを有するＦｃドメインを含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、軽鎖と、を含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、ワンアームセントラル－ｓｃＦｖフォーマットのいくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第

１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及びＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを有するＦｃドメインを含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、軽鎖と、を含む。

【０２６２】

７．ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂ

本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットである（図３６Ｄ）。この実施形態では、一方の単量体はＦｃドメインのみを含み、他方の単量体は、一般にリンカー：ＶＨ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３又は（逆の配向において）ＶＬ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３の使用により、重鎖のＮ末端に結合したｓｃＦｖドメインを使用する。このフォーマットでは、Ｆａｂ部分は各々ＣＬＤＮ６に結合し、ｓｃＦｖはＣＤ３に結合する。この実施形態は更に、重鎖と会合してＦａｂを形成する可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む軽鎖を利用する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２６３】

本明細書に記載される抗体は、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０又はそのバリアントに示される通りであり、ここで、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３、図１４、及び図１５又はそのバリアントに示される通りである。

【０２６４】

加えて、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットのＦｃドメインは、一般に、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットのいくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを有するＦｃドメインを含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、軽鎖と、を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、ワンアームｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットのいくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリ

アントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及びＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを有するＦｃドメインを含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、軽鎖と、を含む。

【０２６７】

８．ｓｃＦｖ－ｍＡｂ

本明細書に記載の抗体において特に使用される１つのヘテロ二量体足場は、ｍＡｂ－ｓｃＦｖフォーマットである（図３６Ｅ）。この実施形態では、フォーマットは、単量体のうちの１つへのｓｃＦｖのＮ末端結合の使用に依存し、これにより第３の抗原結合ドメインを形成し、２つの単量体のＦａｂ部分はＣＬＤＮ６に結合し、及び「追加の」ｓｃＦｖドメインはＣＤ３に結合する。

【０２６８】

この実施形態では、第１の単量体は、いずれかの配向で、ｓｃＦｖ可変軽鎖ドメイン、ｓｃＦｖリンカー及びｓｃＦｖ可変重鎖ドメインを含むＮ末端共有連結ｓｃＦｖを有する第１の重鎖（可変重鎖ドメイン及び定常ドメインを含む）を含む（（ＶＨ１－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ１－［任意のドメインリンカー］－ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）又は（反対の配向のｓｃＦｖとともに）（（ＶＬ１－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ１－［任意のドメインリンカー］－ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３））。この実施形態は更に、可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖を利用し、これらは重鎖と会合してＣＬＤＮ６に連結する２つの同一のＦａｂを形成する。本明細書の実施形態の多くに関して、これらの構築物には、本明細書で所望され、説明されるように、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント、追加のＦｃバリアントなどが含まれる。

【０２６９】

本明細書に記載される抗体は、ｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０又はそのバリアントに示される通りであり、ここで、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３、図１４、及び図１５又はそのバリアントに示される通りである。

【０２７０】

加えて、ｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットのＦｃドメインは、一般に、スキューバリアント（例えば、図１に示されるアミノ酸置換のセットであって、特に有用なスキューバリアントは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ；Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ及びＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択される）、任意選択的に除去バリアント（図３に示すものを含む）、任意選択的に荷電したｓｃＦｖリンカー（図５に示すものを含む）を含み、重鎖は、ｐＩバリアント（図２に示すものを含む）を含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、

及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、ｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットを含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖ－ｍＡｂ形式は、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、（ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるようにＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）、及びＣＤ３に結合するｓｃＦｖドメインを含む、第１の単量体と、（ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及び可変重鎖ドメイン（共通軽鎖の可変軽鎖ドメインと共に、本明細書に概説されるＣＬＤＮ６に結合するＦｖを構成する）を含む、第２の単量体と、（ｃ）可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む、共通軽鎖と、を含む、ｓｃＦｖ－ｍＡｂフォーマットを含む。

【０２７３】

９．デュアルｓｃＦｖフォーマット

本明細書に記載の抗体はまた、当技術分野で知られているように、デュアルｓｃＦｖフォーマットを提供する（図３６Ｂ）。この実施形態では、ＣＬＤＮ６　ｘ　ＣＤ３ヘテロ二量体二重特異性抗体は、２つのｓｃＦｖ－Ｆｃ単量体（両方とも（ＶＨ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＬ－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３）フォーマット又は（ＶＬ－ｓｃＦｖリンカー－ＶＨ－［任意のドメインリンカー］－ＣＨ２－ＣＨ３）フォーマットのいずれかで、あるいは一方の単量体を一方の方向に、もう一方を他方の方向にして構成される。

【０２７４】

本明細書に記載される抗体は、デュアルｓｃＦｖフォーマットを提供し、ここで、ＣＤ３結合ドメイン配列は、図１０Ａ～図１０Ｆ又はそのバリアントに示される通りであり、ここで、ＣＬＤＮ６結合ドメイン配列は、図１３～図１５及び図１８又はそのバリアントに示される通りである。いくつかの実施形態では、デュアルｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及びＣＤ３又はＣＬＤＮ６のいずれかに結合する第１のｓｃＦｖを含む、第１の単量体と、ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントを含む、第２の単量体と、を含むデュアルｓｃＦｖフォーマットを含む。

【０２７５】

Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、及びＣＤ３又はＣＬＤＮ６のいずれかに結合する第２のｓｃＦｖ。いくつかの実施形態では、デュアルｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、除去バリアント及びＦｃＲｎバリアントを含む。いくつかの実施形態では、デュアルｓｃＦｖフォーマットは、スキューバリアント、ｐＩバリアント、及び除去バリアントを含む。したがって、いくつかの実施形態は、ａ）スキューバリアントＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４

２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及びＣＤ３又はＣＬＤＮ６のいずれかに結合する第１のｓｃＦｖを含む、第１の単量体と、ｂ）スキューバリアントＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｐＩバリアントＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ、除去バリアントＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、ＦｃＲｎバリアントＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、及びＣＤ３又はＣＬＤＮ６のいずれかに結合する第２のｓｃＦｖを含む第２の単量体と、を含むデュアルｓｃＦｖフォーマットを含む。

【０２７６】

１０．非ヘテロ二量体二重特異性抗体

当業者によって理解されるように、本明細書に提供される抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体はまた、非ヘテロ二量体性二重特異性フォーマットに含まれ得る（図３６Ｊを参照されたい）。このフォーマットでは、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３は、（１）ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第１の単量体と、（２）ＶＨ２－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３を含む第２の単量体と、（３）ＶＬ１－ＣＬを含む第１の軽鎖と、（４）ＶＬ２－ＣＬを含む第２の軽鎖と、を含む。そのような実施形態では、ＶＨ１及びＶＬ１は第１の抗原結合ドメインを形成し、ＶＨ２及びＶＬ２は第２の抗原結合ドメインを形成する。第１の抗原結合ドメイン又は第２の抗原結合ドメインの一方はＣＬＤＮ６に結合し、他方の抗原結合ドメインはＣＤ３に結合する。

【０２７７】

本明細書に提供される、ＣＬＤＮ６結合ドメイン及びＣＤ３結合ドメイン並びに関連するＶＨ及びＶＬ又はそのバリアントのいずれかを含む、任意の好適なＣＬＤＮ６結合ドメイン及びＣＤ３結合ドメインが、非ヘテロ二量体性二重特異性抗体フォーマットの抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体に含まれ得る（例えば、図１０、図１３～図１５及び図１８を参照されたい）。

【０２７８】

１１．トライデントフォーマット

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体は、概して国際公開第２０１５／１８４２０３号に記載されている「トライデント」フォーマットであり、当該文献のすべての内容、特に、図、図説、定義、並びに「Ｋ－コイル」及び「Ｅ－コイル」配列を含む「ヘテロ二量体促進ドメイン」又は「ＨＰＤ」の配列は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。トライデントは、構造の構成要素として、会合してヘテロ二量体構造を形成する２つの異なるＨＰＤの使用に依存する。この実施形態において、トライデントフォーマットは、「従来の」重鎖及び軽鎖（例えば、ＶＨ１－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３及びＶＬ１－ＣＬ）、第１の「ディアボディ型結合ドメイン」又は「ＤＡＲＴ（登録商標）」を含む第３の鎖、ＶＨ２－（リンカー）－ＶＬ３－ＨＰＤ１、並びに第２のＤＡＲＴ（登録商標）を含む第４の鎖、ＶＨ３－（リンカー）－（リンカー）－ＶＬ２－ＨＰＤ２を含む。ＶＨ１及びＶＬ１は第１のＡＢＤを形成し、ＶＨ２及びＶＬ２は第２のＡＢＤを形成し、ＶＨ３及びＶＬ３は第３のＡＢＤを形成する。いくつかの場合では、第２及び第３のＡＢＤは同一の抗原、この例では一般的にＣＬＤＮ６に、例えば二価で連結し、第１のＡＢＤは、ＣＤ３に一価で連結する。

【０２７９】

本明細書に提供される、ＣＬＤＮ６結合ドメイン及びＣＤ３結合ドメイン並びに関連するＶＨ及びＶＬ又はそのバリアントのいずれかを含む、任意の好適なＣＬＤＮ６結合ドメイン及びＣＤ３結合ドメインが、トライデント二重特異性抗体フォーマットの抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３抗体に含まれ得る（例えば、図１０、図１３～図１５及び図１８を参照されたい）。

【０２８０】

１２．単一特異性、モノクローナル抗体

当業者によって理解されるように、本明細書に概説される新規のＣＬＤＮ６　ＡＢＤ配列はまた、単一特異性抗体（例えば、「従来のモノクローナル抗体」）又は非ヘテロ二量体二重特異性フォーマットの両方で使用することができる。したがって、いくつかの実施

形態では、本明細書に記載の抗体は、一般にＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４の定常領域、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４（Ｓ２２８Ｐのアミノ酸置換を含むＩｇＧ４定常領域を含む）を有する、図からの６つのＣＤＲ並びに／又はｖｈ及びｖｌ配列を含むモノクローナル（単一特異性）抗体を提供し、いくつかの実施形態において特に使用される。すなわち、本明細書で「Ｈ＿Ｌ」の名称を有する任意の配列は、ヒトＩｇＧ１抗体の定常領域に連結することができる。

【０２８１】

本明細書に記載されるＣＬＤＮ６　ＡＢＤのいずれかを含む、任意の好適なＣＬＤＮ６ＡＢＤが単一特異性抗体に含まれ得る。いくつかの実施形態では、単一特異性抗体は、Ｈ１＿Ｌ１、Ｈ１．１＿Ｌ１、Ｈ１．２＿Ｌ１、Ｈ１．３＿Ｌ１、Ｈ１．４＿Ｌ１、Ｈ１．５＿Ｌ１、Ｈ１．６＿Ｌ１、Ｈ１．７＿Ｌ１、Ｈ１．８＿Ｌ１、Ｈ１．９＿Ｌ１、Ｈ１．１９＿Ｌ１、Ｈ１．２２＿Ｌ１、Ｈ１．２４＿Ｌ１、Ｈ２＿Ｌ１、Ｈ２．１＿Ｌ１、Ｈ２．２＿Ｌ１、Ｈ２．３＿Ｌ１、Ｈ２．４＿Ｌ１、Ｈ２．５＿Ｌ１、Ｈ２．６＿Ｌ１、Ｈ２．７＿Ｌ１、Ｈ２．８＿Ｌ１、Ｈ２．９＿Ｌ１、Ｈ２．１１＿Ｌ１、Ｈ２．１２＿Ｌ１、Ｈ２．７１＿Ｌ１、Ｈ２．７５＿Ｌ１、Ｈ２．９０＿Ｌ１、Ｈ２．９１＿Ｌ１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１、Ｈ１＿Ｌ１．１、Ｈ１．１＿Ｌ１．１、Ｈ１．２＿Ｌ１．１、Ｈ１．３＿Ｌ１．１、Ｈ１．４＿Ｌ１．１、Ｈ１．５＿Ｌ１．１、Ｈ１．６＿Ｌ１．１、Ｈ１．７＿Ｌ１．１、Ｈ１．８＿Ｌ１．１、Ｈ１．９＿Ｌ１．１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１、Ｈ２＿Ｌ１．１、Ｈ２．１＿Ｌ１．１、Ｈ２．２＿Ｌ１．１、Ｈ２．３＿Ｌ１．１、Ｈ２．４＿Ｌ１．１、Ｈ２．５＿Ｌ１．１、Ｈ２．６＿Ｌ１．１、Ｈ２．７＿Ｌ１．１、Ｈ２．８＿Ｌ１．１、Ｈ２．９＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１、Ｈ１＿Ｌ１．４、Ｈ１．１＿Ｌ１．４、Ｈ１．２＿Ｌ１．４、Ｈ１．３＿Ｌ１．４、Ｈ１．４＿Ｌ１．４、Ｈ１．５＿Ｌ１．４、Ｈ１．６＿Ｌ１．４、Ｈ１．７＿Ｌ１．４、Ｈ１．８＿Ｌ１．４、Ｈ１．９＿Ｌ１．４、Ｈ１．１９＿Ｌ１．４、Ｈ１．２２＿Ｌ１．４、Ｈ１．２４＿Ｌ１．４、Ｈ２＿Ｌ１．４、Ｈ２．１＿Ｌ１．４、Ｈ２．２＿Ｌ１．４、Ｈ２．３＿Ｌ１．４、Ｈ２．４＿Ｌ１．４、Ｈ２．５＿Ｌ１．４、Ｈ２．６＿Ｌ１．４、Ｈ２．７＿Ｌ１．４、Ｈ２．８＿Ｌ１．４、Ｈ２．９、＿Ｌ１．４Ｈ２．１１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１２＿Ｌ１．４、Ｈ２．７１＿Ｌ１．４、Ｈ２．７５＿Ｌ１．４、Ｈ２．９０＿Ｌ１．４、Ｈ２．９１＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．４、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．４、Ｈ１＿Ｌ１．７、Ｈ１．１＿Ｌ１．７、Ｈ１．２＿Ｌ１．７、Ｈ１．３＿Ｌ１．７、Ｈ１．４＿Ｌ１．７、Ｈ１．５＿Ｌ１．７、Ｈ１．６＿Ｌ１．７、Ｈ１．７＿Ｌ１．７、Ｈ１．８＿Ｌ１．７、Ｈ１．９＿Ｌ１．７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．７、Ｈ２＿Ｌ１．７、Ｈ２．１＿Ｌ１．７、Ｈ２．２＿Ｌ１．７、Ｈ２．３＿Ｌ１．７、Ｈ２．４＿Ｌ１．７、Ｈ２．５＿Ｌ１．７、Ｈ２．６＿Ｌ１．７、Ｈ２．７＿Ｌ１．７、Ｈ２．８＿Ｌ１．７、Ｈ２．９＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．７、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．７、Ｈ１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．３＿Ｌ１．１６、Ｈ１．４＿Ｌ１．１６、Ｈ１．５＿Ｌ１．１６、Ｈ１．６＿Ｌ１．１６、Ｈ１．７＿Ｌ１．１６、Ｈ１．８＿Ｌ１．１６、Ｈ１．９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１６、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１６、Ｈ２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．３＿Ｌ１．１６、Ｈ２．４＿Ｌ１．１６、Ｈ２．５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．６＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７＿Ｌ１．１６、Ｈ２．８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１６、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１６、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１６、Ｈ１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．３＿Ｌ１．１８、Ｈ１．４＿Ｌ１．１８、Ｈ１．５＿Ｌ１．１８、Ｈ１．６＿Ｌ１．１８、Ｈ１

．７＿Ｌ１．１８、Ｈ１．８＿Ｌ１．１８、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８、Ｈ２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．３＿Ｌ１．１８、Ｈ２．４＿Ｌ１．１８、Ｈ２．５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．６＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７＿Ｌ１．１８、Ｈ２．８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１８、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１８、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１８、Ｈ１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．３＿Ｌ１．１９、Ｈ１．４＿Ｌ１．１９、Ｈ１．５＿Ｌ１．１９、Ｈ１．６＿Ｌ１．１９、Ｈ１．７＿Ｌ１．１９、Ｈ１．８＿Ｌ１．１９、Ｈ１．９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１９、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１９、Ｈ２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．３＿Ｌ１．１９、Ｈ２．４＿Ｌ１．１９、Ｈ２．５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．６＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７＿Ｌ１．１９、Ｈ２．８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１２＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．７５＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９０＿Ｌ１．１９、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．１９、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．１９、Ｈ１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．３＿Ｌ１．２１、Ｈ１．４＿Ｌ１．２１、Ｈ１．５＿Ｌ１．２１、Ｈ１．６＿Ｌ１．２１、Ｈ１．７＿Ｌ１．２１、Ｈ１．８＿Ｌ１．２１、Ｈ１．９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２１、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２１、Ｈ２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．３＿Ｌ１．２１、Ｈ２．４＿Ｌ１．２１、Ｈ２．５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．６＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７＿Ｌ１．２１、Ｈ２．８＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２１、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２１、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２１、Ｈ１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．３＿Ｌ１．２２、Ｈ１．４＿Ｌ１．２２、Ｈ１．５＿Ｌ１．２２、Ｈ１．６＿Ｌ１．２２、Ｈ１．７＿Ｌ１．２２、Ｈ１．８＿Ｌ１．２２、Ｈ１．９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２２、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２２、Ｈ２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．３＿Ｌ１．２２、Ｈ２．４＿Ｌ１．２２、Ｈ２．５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．６＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７＿Ｌ１．２２、Ｈ２．８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２２、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２２、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２２、Ｈ１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．３＿Ｌ１．２３、Ｈ１．４＿Ｌ１．２３、Ｈ１．５＿Ｌ１．２３、Ｈ１．６＿Ｌ１．２３、Ｈ１．７＿Ｌ１．２３、Ｈ１．８＿Ｌ１．２３、Ｈ１．９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２３、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２３、Ｈ２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．３＿Ｌ１．２３、Ｈ２．４＿Ｌ１．２３、Ｈ２．５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．６＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７＿Ｌ１．２３、Ｈ２．８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２３、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１８＿Ｌ１．２３、Ｈ２．１１９＿Ｌ１．２３、Ｈ１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．３＿Ｌ１．２７、Ｈ１．４＿Ｌ１．２７、Ｈ１．５＿Ｌ１．２７、Ｈ１．６＿Ｌ１．２７、Ｈ１．７＿Ｌ１．２７、Ｈ１．８＿Ｌ１．２７、Ｈ１．９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．１９＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２２＿Ｌ１．２７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．２７、Ｈ２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．３＿Ｌ１．２７、Ｈ２．４＿Ｌ１．２７、Ｈ２．５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．６＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７＿Ｌ１．２７、Ｈ２．８＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１２＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．７５＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９０＿Ｌ１．２７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．２７、Ｈ２．１

18_L1.27、H2.119_L1.27、H1_L1.60、H1.1_L1.60、H1.2_L1.60、H1.3_L1.60、H1.4_L1.60、H1.5_L1.60、H1.6_L1.60、H1.7_L1.60、H1.8_L1.60、H1.9_L1.60、H1.19_L1.60、H1.22_L1.60、H1.24_L1.60、H2_L1.60、H2.1_L1.60、H2.2_L1.60、H2.3_L1.60、H2.4_L1.60、H2.5_L1.60、H2.6_L1.60、H2.7_L1.60、H2.8_L1.60、H2.9_L1.60、H2.11_L1.60、H2.12_L1.60、H2.71_L1.60、H2.75_L1.60、H2.90_L1.60、H2.91_L1.60、H2.118_L1.60、H2.119_L1.60、H1_L1.107、H1.1_L1.107、H1.2_L1.107、H1.3_L1.107、H1.4_L1.107、H1.5_L1.107、H1.6_L1.107、H1.7_L1.107、H1.8_L1.107、H1.9_L1.107、H1.19_L1.107、H1.22_L1.107、H1.24_L1.107、H2_L1.107、H2.1_L1.107、H2.2_L1.107、H2.3_L1.107、H2.4_L1.107、H2.5_L1.107、H2.6_L1.107、H2.7_L1.107、H2.8_L1.107、H2.9_L1.107、H2.11_L1.107、H2.12_L1.107、H2.71_L1.107、H2.75_L1.107、H2.90_L1.107、H2.91_L1.107、H2.118_L1.107、H2.119_L1.107、H1_L1.114、H1.1_L1.114、H1.2_L1.114、H1.3_L1.114、H1.4_L1.114、H1.5_L1.114、H1.6_L1.114、H1.7_L1.114、H1.8_L1.114、H1.9_L1.114、H1.19_L1.114、H1.22_L1.114、H1.24_L1.114、H2_L1.114、H2.1_L1.114、H2.2_L1.114、H2.3_L1.114、H2.4_L1.114、H2.5_L1.114、H2.6_L1.114、H2.7_L1.114、H2.8_L1.114、H2.9_L1.114、H2.11_L1.114、H2.12_L1.114、H2.71_L1.114、H2.75_L1.114、H2.90_L1.114、H2.91_L1.114、H2.118_L1.114、H2.119_L1.114、H1_L1.187、H1.1_L1.187、H1.2_L1.187、H1.3_L1.187、H1.4_L1.187、H1.5_L1.187、H1.6_L1.187、H1.7_L1.187、H1.8_L1.187、H1.9_L1.187、H1.19_L1.187、H1.22_L1.187、H1.24_L1.187、H2_L1.187、H2.1_L1.187、H2.2_L1.187、H2.3_L1.187、H2.4_L1.187、H2.5_L1.187、H2.6_L1.187、H2.7_L1.187、H2.8_L1.187、H2.9_L1.187、H2.11_L1.187、H2.12_L1.187、H2.71_L1.187、H2.75_L1.187、H2.90_L1.187、H2.91_L1.187、H2.118_L1.187、H2.119_L1.187、H1_L1.189、H1.1_L1.189、H1.2_L1.189、H1.3_L1.189、H1.4_L1.189、H1.5_L1.189、H1.6_L1.189、H1.7_L1.189、H1.8_L1.189、H1.9_L1.189、H1.19_L1.189、H1.22_L1.189、H1.24_L1.189、H2_L1.189、H2.1_L1.189、H2.2_L1.189、H2.3_L1.189、H2.4_L1.189、H2.5_L1.189、H2.6_L1.189、H2.7_L1.189、H2.8_L1.189、H2.9_L1.189、H2.11_L1.189、H2.12_L1.189、H2.71_L1.189、H2.75_L1.189、H2.90_L1.189、H2.91_L1.189、H2.118_L1.189、H2.119_L1.189、H1_L2、H1.1_L2、H1.2_L2、H1.3_L2、H1.4_L2、H1.5_L2、H1.6_L2、H1.7_L2、H1.8_L2、H1.9_L2、H1.19_L2、H1.22_L2、H1.24_L2

、Ｈ２＿Ｌ２、Ｈ２．１＿Ｌ２、Ｈ２．２＿Ｌ２、Ｈ２．３＿Ｌ２、Ｈ２．４＿Ｌ２、Ｈ２．５＿Ｌ２、Ｈ２．６＿Ｌ２、Ｈ２．７＿Ｌ２、Ｈ２．８＿Ｌ２、Ｈ２．９＿Ｌ２、Ｈ２．１１＿Ｌ２、Ｈ２．１２＿Ｌ２、Ｈ２．７１＿Ｌ２、Ｈ２．７５＿Ｌ２、Ｈ２．９０＿Ｌ２、Ｈ２．９１＿Ｌ２、Ｈ２．１１８＿Ｌ２、及びＨ２．１１９＿Ｌ２、又はこれらのバリアントからなる群から選択されるＶＨ＿ＶＬ対を有する、ＣＬＤＮ６単一特異性抗体である。

【０２８２】

特定のモノクローナルの実施形態では、ＶＨ＿ＶＬ対は、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７、Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７、Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７、及びＨ１．９＿Ｌ１．１８７、又はこれらのバリアントからなる群から選択される。

【０２８３】

Ｅ．本発明の特定の実施形態

本発明は、具体的には、ＣＤ３及びＣＬＤＮ６に結合する１＋１及び２＋１フォーマットを提供する。

【０２８４】

１．１＋１フォーマット

特定の１＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。

【０２８５】

特定の１＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。

【０２８６】

特定の１＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。

【０２８７】

特定の１＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７．を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及

び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。
【０２８８】
２．２＋１フォーマット
特定の２＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７．を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。
【０２８９】
特定の２＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。
【０２９０】
特定の２＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ２．９１＿Ｌ１．１８７．を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。
【０２９１】
特定の２＋１フォーマットの実施形態において、αＣＬＤＮ６　ＡＢＤは、Ｆａｂであり、かつＶＨ＿ＶＬ対Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７．を有し、αＣＤ３　ＡＢＤは、抗ＣＤ３　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３２＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．８９＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．９０＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３３＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｈ１．３１＿Ｌ１．４７、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３２、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．８９、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．９０、抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３３、及び抗ＣＤ３　Ｌ１．４７＿Ｈ１．３１からなる群から選択されるｓｃＦｖである。
【０２９２】
Ｖ．本発明の核酸
本開示は更に、抗ＣＬＤＮ６×抗ＣＤ３二重特異性抗体及びＣＬＤＮ６単一特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない、本明細書で提供される抗ＣＬＤＮ６抗体をコードする核酸組成物を提供する。
【０２９３】
当業者には理解されるように、核酸組成物はヘテロ二量体タンパク質のフォーマット及び足場に依存する。したがって、例えば、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット（例えば、ＦｃドメインとｓｃＦｖを含む第１のアミノ酸単量体、重鎖と軽鎖を含む第２のアミノ酸単量体）など、３つのアミノ酸配列がフォーマットに必要な場合、発現のために、３つの核酸配列を１つ以上の発現ベクターに組み込むことができる。同様に、いくつかのフォーマット（例えば、図１に開示されるものなどのデュアルｓｃＦｖフォーマット

）では、２つの核酸のみが必要とされ、ここでも同様に、それらを１つ又は２つの発現ベクターに入れることができる。

【０２９４】

当該技術分野において既知であるように、本明細書に記載の抗体の構成要素をコードする核酸は、当該技術分野において既知であるように、そして本明細書に記載のヘテロ二量体抗体を産生するために使用される宿主細胞に応じた発現ベクターに組み込まれ得る。一般に、核酸は任意のいくつかの制御性エレメント（プロモーター、複製起点、選択可能マーカー、リボソーム結合部位、インデューサーなど）に作動可能に連結されている。発現ベクターは、染色体外ベクター又は組み込みベクターであり得る。

【０２９５】

次いで、本明細書に記載の抗体の核酸及び／又は発現ベクターを、哺乳動物細胞、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞及び／又は真菌細胞を含む当該技術分野で周知の任意のいくつかの異なる種類の宿主細胞に形質転換するが、哺乳動物細胞（例えばＣＨＯ細胞）が、多くの実施形態では使用される。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、各単量体をコードする核酸及び、フォーマットに応じて適用可能な、軽鎖をコードする任意の核酸は、一般に異なる又は同じプロモーター制御下で単一の発現ベクター内に各々含有される。本明細書に記載の抗体において特に使用される実施形態では、これら２つ又は３つの核酸の各々は異なる発現ベクターに含まれる。本明細書及び参照により本明細書に組み込まれる６２／０２５，９３１に示されるように、ヘテロ二量体形成を推進するために異なるベクター比を使用することができる。すなわち、驚くべきことに、（ヘテロ二量体抗体を含む３つのポリペプチド有する本明細書の実施形態の多くの場合）タンパク質は、第１の単量体：第２の単量体：軽鎖を１：１：２の比率で含むが、これらは最高の結果が得られる比率ではない。

【０２９７】

本明細書に記載のヘテロ二量体抗体は、当該技術分野において周知のように、発現ベクターを含む宿主細胞を培養することによって作製される。一旦製造されると、イオン交換クロマトグラフィー工程を含む従来の抗体精製工程が実施される。本明細書で論じるように、２つの単量体のｐＩが少なくとも０．５だけ異なることは、イオン交換クロマトグラフィー若しくは等電点電気泳動、又は等電点に感受性の他の方法による分離を可能にし得る。すなわち、各単量体の等電点（ｐＩ）が異なるｐＩを有し、かつヘテロ二量体も異なるｐＩを有するようになるように各単量体の等電点（ｐＩ）を変化させるｐＩ置換を含むことによって、「１＋１Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ」及び「２＋１」ヘテロ二量体の等電点精製（例えば、アニオン交換カラム、カチオン交換カラム）を促進する。これらの置換はまた、精製後、任意の混入したデュアルｓｃＦｖ－Ｆｃ及びｍＡｂホモ二量体の決定及びモニタリングにも役立つ（例えば、ＩＥＦゲル、ｃＩＥＦ、及び分析用ＩＥＸカラム）。

【０２９８】

ＶＩ．ヘテロ二量体二重特異性抗体の生物学的及び生化学的機能

一般に、本明細書に記載の二重特異性ＣＬＤＮ６×ＣＤ３抗体は、癌を有する患者に投与され、そして有効性は、本明細書中に記載されるようないくつかの方法で評価される。このため、癌量、腫瘍のサイズ、転移の存在又は程度の評価などの、有効性の標準的なアッセイを実行し得るが、免疫腫瘍学的治療もまた免疫状態評価に基づいて評価され得る。これは、インビトロアッセイ及びインビボアッセイの両方を含むいくつかの方法で行うことができる。

【０２９９】

ＶＩＩ．治療

一旦作製されると、本明細書に記載の抗体の組成物は、多くの用途での使用が見出される。ＣＬＤＮ６は腎細胞癌で高度に発現しているため、本明細書に記載の抗体のヘテロ二量体組成物は、そのようなＣＬＤＮ６陽性癌の治療における使用を見出す。

【０３００】

ＶＩＩＩ．インビボ投与のための抗体組成物

本明細書記載の抗体に従って使用される抗体の製剤は、所望の純度の抗体を、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態である、任意の薬学的に許容される担体、賦形剤又は安定化剤と混合することによって、保存用に調製される（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．［１９８０］）。

【０３０１】

ＩＸ．管理モダリティ

本明細書に記載の抗体及び化学療法剤は、ボーラスとしての静脈内投与又はある期間にわたる持続注入などの既知の方法に従って対象に投与される。

【０３０２】

Ｘ．治療モダリティ

本発明の方法において、治療は、疾患又は病状に関して肯定的な治療応答を提供するために使用される。「肯定的な治療応答」とは、疾患若しくは病状の改善、及び／又は疾患又は病状に関連する症状の改善を意図する。例えば、肯定的な治療応答は、疾患における以下の改善のうち１つ以上を指す：（１）新生細胞の数の減少、（２）新生細胞死の増加、（３）新生細胞生存の阻害、（５）腫瘍増殖の阻害（すなわち、ある程度まで遅延させる、好ましくは停止させる）、（６）患者生存率の増加；及び（７）疾患又は病状に関連した１つ以上の症状からのいくらかの軽減。

【０３０３】

任意の所与の疾患又は病状における肯定的な治療応答は、その疾患又は病状に特有の標準化された応答基準によって決定され得る。腫瘍応答は、磁気共鳴画像（ｍａｇｎｅｔｉｃ ｒｅｓｏｎａｎｃｅ ｉｍａｇｉｎｇ、ＭＲＩ）スキャン、Ｘ線撮影、コンピュータ断層撮影（ｃｏｍｐｕｔｅｄ ｔｏｍｏｇｒａｐｈｉｃ、ＣＴ）スキャン、骨スキャン撮影、内視鏡検査、並びに骨髄穿刺（ｂｏｎｅ ｍａｒｒｏｗ ａｓｐｉｒａｔｉｏｎ、ＢＭＡ）及び循環中の腫瘍細胞の計数を含む腫瘍生検サンプリングなどのスクリーニング技法を使用して、腫瘍形態（すなわち、全身腫瘍組織量、腫瘍サイズなど）の変化について評価され得る。

【０３０４】

これらの肯定的な治療応答に加えて、治療を受けている対象は、疾患に関連する症状の改善の有益な効果を経験し得る。

【０３０５】

本開示に従う治療には、使用される医薬品の「治療有効量」が含まれる。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために、必要な投薬量及び期間で有効な量をいう。

【０３０６】

治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重、並びに個体において所望の応答を誘発する薬剤の能力などの因子によって異なり得る。治療有効量はまた、抗体又は抗体部分のいずれの毒性又は有害な効果よりも治療上有益な効果が勝る量である。

【０３０７】

腫瘍療法のための「治療有効量」はまた、疾患の進行を安定化する能力によっても測定することができる。癌を阻害する化合物の能力は、ヒト腫瘍における有効性を予測する動物モデル系において評価してもよい。

【０３０８】

代替的に、組成物のこの特性は、当業者に知られているインビトロアッセイによって、化合物が細胞増殖を阻害するか、又はアポトーシスを誘導する能力を検査することによって評価してもよい。治療有効量の治療用化合物は、腫瘍サイズを減少させるか、さもなければ対象の症状を軽減し得る。当業者であれば、対象のサイズ、対象の症状の重症度、及び選択される特定の組成物又は投与経路などの因子に基づいて、そのような量を決定することができるであろう。

【０３０９】

投薬レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調節される

。例えば、単回のボーラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、又は治療状況の緊急性によって示されるように用量を比例して減少又は増加させてもよい。非経口組成物は、投与の容易性及び投薬量の均一性のために、単位剤形で処方され得る。本明細書で使用される単位剤形は、治療される対象のための単位用量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と関連して所望の治療効果を生じるように計算された、所定量の活性化合物を含有する。

【０３１０】

本開示の単位剤形形態の仕様は、（ａ）活性化合物の固有の特徴及び達成すべき特定の治療効果、並びに（ｂ）個体における感受性の治療に対してそのような活性化合物を調合する分野に付いて回る制限、に影響され、またそれらに直接的に依存する。

【０３１１】

本明細書に記載の二重特異性抗体の効率的な投薬量及び投薬レジメンは、治療される疾患又は病状に依存し、当業者によって決定され得る。

【０３１２】

本明細書に記載の抗体で使用される二重特異性抗体の治療有効量の例示的かつ非限定的な範囲は、約０．１～１００ｍｇ／ｋｇである。

【０３１３】

全ての引用文献は、本明細書にそれらの全体が参照により明示的に組み込まれる。

【０３１４】

本開示の特定の実施形態を例示の目的で上述のように説明したが、添付の特許請求の範囲に記載の本発明から逸脱することなく詳細の多数の変形をなし得ることが当業者には理解されよう。

【実施例】

【０３１５】

Ａ．実施例１：αＣＬＤＮ６×αＣＤ３二重特異性抗体の操作

異なるＣＤ３結合親和性を有するＣＤ３結合ドメインについての配列を図１０に示す。ＣＬＤＮ６結合ドメインの配列を図１４～図１５に示す。αＣＬＤＮ６×αＣＤ３二重特異性抗体（ｂｓＡｂ）のいくつかのフォーマットが考案され、その例示的なフォーマットは、以下及び図１７に概説されている。

【０３１６】

そのようなフォーマットの１つは、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットであり、これは、第１のヘテロ二量体Ｆｃドメインに共有結合した単鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）、相補的な第２のヘテロ二量体Ｆｃドメインに共有結合した重鎖可変領域（ＶＨ）、及びＦａｂドメインが可変重鎖ドメインで形成されるように別々にトランスフェクトされた軽鎖（ＬＣ）を含む。

【０３１７】

別のフォーマットは、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットであり、これは、第１のヘテロ二量体Ｆｃドメインに共有結合したｓｃＦｖに共有結合したＣＨ１ドメインに共有結合したＶＨドメイン（ＶＨ－ＣＨ１－ｓｃＦｖ－Ｆｃ）、相補的な第２のヘテロ二量体Ｆｃドメインに共有結合したＶＨドメイン、及びＦａｂドメインがＶＨドメインで形成されるように別々にトランスフェクトされたＬＣを含む。

【０３１８】

αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂのＤＮＡコード鎖は、標準的な遺伝子合成とそれに続く等温クローニング（ギブソンアセンブリ）、又は融合パートナー（例えば、図６に示すドメインリンカー及び／又は図７～図９に示す骨格など）を含有するｐＴＴ５発現ベクターへのサブクローニングによって生成された。発現のためにＤＮＡをＨＥＫ２９３Ｅ細胞にトランスフェクトした。１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット及び２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおける例示的なαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂ（実施例１に記載の結合ドメインに基づく）の配列を、それぞれ図１９～図２２に示す。

【０３１９】
Ｂ．実施例２：選択性を増強するためのＣＬＤＮ６結合ドメインの操作
タンパク質のクローディンファミリーは多数の他のクローディンを含む。ＣＬＤＮ６に対する様々なクローディン配列のＪｕｋｅｓ－Ｃａｎｔｏｒ距離を、以下のように決定した：ＣＬＤＮ９（０．３２）、ＣＬＤＮ４（０．５１）、ＣＬＤＮ３（０．５２）、ＣＬＤＮ５（０．６４）、ＣＬＤＮ８（０．８）、及びＣＬＤＮ１７（０．８２）。ＣＬＤＮ６と比較して、ＣＬＤＮ９は健常組織（例えば、子宮頸部及び食道）においてより高度に発現され、したがって、ＣＬＤＮ６治療薬とＣＬＤＮ９との交差反応性はオフターゲット毒性をもたらし得る。しかしながら、Ｊｕｋｅｓ－Ｃａｎｔｏｒ距離がわずか０．３２であり、同一性が９６％であることに加えて、ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９は、それらの細胞外ループにおいてわずか３残基しか異ならない（図１２に示される通り）。したがって、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に選択的に結合することができる抗体を開発することは重要な課題である。したがって、本節は、本発明のαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂにおける使用に適した、好適なＣＬＤＮ６結合ドメイン（最小限の交差反応性を有する）の同定及び操作について記載する。追加的に、米国特許第１０，２３３，２５３号に記載されている先行技術のＣＬＤＮ６結合ドメインを、コンパレータとして使用した（ＸＥＮＰ２６８６３におけるように二価ｍＡｂフォーマットにおいて、及びＸＥＮＰ２６８４９におけるようにＣＤ３　Ｈｉｇｈ　ｓｃＦｖを有する１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂにおいて、配列は図１８に示される。

【０３２０】
ＣＬＤＮ６結合ドメインをスクリーニングするために使用される以下の実験は、概して、以下のように実施した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞又はＨＥＫ２９３Ｅ細胞を、それぞれ、安定的又は一過性にトランスフェクトして、ＣＬＤＮ６、ＣＬＮＤ９、又は目的の他の標的を発現させた。トランスフェクションの４８時間後、細胞を回収し、示された試験物の希釈物と共に４℃で１時間インキュベートした。次に、細胞を洗浄し、二次抗体（典型的には、抗ヒトＦｃ　ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ６４７）を用いて４℃で１時間染色し、続いて更に２回洗浄した。次いで、結合をフローサイトメトリーによって評価した。

【０３２１】
１．ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に選択的なＣＬＤＮ６結合ドメインの同定
６つのマウス抗ＣＬＤＮ６　ｍＡｂを、ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９、並びにクローディンファミリーのメンバーでもまたあるＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４へのそれらの結合について調査した。図２３は、トランスフェクトされた細胞へのｍＡｂの結合を示す。標的に対する特異性は、ＥＣ５０値及びＡＵＣ（結合曲線下面積）を比較することによって決定した。データは、クローンＣ６－１０、Ｃ６－１５、及びＣ６－２１が、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対して選択的でなかったことを示す。追加的に、クローンＣ６－１０は、ＣＬＤＮ４へのいくらかの結合さえ示した。注目すべきことに、クローンＣ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対して選択性を実証し、ＣＬＤＮ３及びＣＬＤＮ４への結合をほとんど又は全く実証されなかった。

【０３２２】
２．ＣＬＤＮ６結合ドメインのヒト化
Ｃ６－１１、Ｃ６－２４、及びＣ６－３０の可変領域は、ストリングコンテント最適化を用いてヒト化された（例えば、２０１０年２月２日に発行された米国特許第７，６５７，３８０号を参照されたい）。各クローンについて、２つのヒト化可変重鎖ドメイン（すなわち、Ｈ１及びＨ２）及び２つのヒト化可変軽鎖ドメイン（すなわち、Ｌ１及びＬ２）を操作し、対にした（すなわち、Ｈ１Ｌ１、Ｈ１Ｌ２、Ｈ２Ｌ１、Ｈ２Ｌ２）。ヒト化Ｃ６－３０可変ドメイン、及びこのドメインに基づく二価ｍＡｂの配列を、それぞれ、図１４及び図１６に示す（ＸＥＮＰ３４２１８、ＸＥＮＰ３４２１９、ＸＥＮＰ３４２２０、及びＸＥＮＰ３４２２１として）。ヒト化クローンのＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ６、及びＣＬＤＮ９への結合を調査して、ヒト化がそれらの結合プロファイルに影響を及ぼすかどうかを決定し、図２４～図２６に示す。クローンＣ６－３０及びＣ６－２４の全

てのヒト化バリアントは、それらのマウス前駆体と同等の結合プロファイルを実証した。予期せぬことに、クローンＣ６－１１の全てのヒト化バリアントは、ＣＬＤＮ４への結合の増加を不利に実証した。

【０３２３】

３．分解しやすい残基を除去するための操作

Ｃ６－３０の配列を分解しやすい残基について調査した。重鎖ＣＤＲ２は、異性化モチーフとしてＤ５２／Ｐ５２ａ、脱アミド化モチーフとしてＮ５４／Ｇ５５、及び脱アミド化モチーフとしてＱ６４／Ｇ７５を含んでいた。したがって、ＣＬＤＮ６結合及び選択性に影響を与えることなく、傾向を除去することができるかどうかを調査するために、これらの残基に変異を有するライブラリを作製した。図２７は、調査したバリアント、並びに一般的に上述したＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９へのそれらの結合を示す。データは、選択性を維持したバリアントの多くがＣＬＤＮ６への結合を減少させたことを示す。注目すべきことに、Ｇ５５Ａは、ＣＬＤＮ６結合に対して最小限の損失で選択性を維持した。

【０３２４】

４．二重特異性抗体の状況における交差反応性についてのＣＬＤＮ６結合ドメインの特徴付け

１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット及び２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの両方のプロトタイプαＣＬＤＮ６×αＣＤ３二重特異性抗体（ｂｓＡｂ）を、上記のヒト化ＣＬＤＮ６結合ドメイン、及び実施例１に記載のＣＤ３結合ドメインを用いて（実施例１に記載のように）操作及び産生した。

【０３２５】

臨床開発（例えば、モデル動物において治療薬を調査することによる）を容易にするために、結合ドメインがマウス及び／又はカニクイザル抗原に対して交差反応性であることが有用である。したがって、プロトタイプαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂを、ヒトＣＬＤＮ６、カニクイザルＣＬＤＮ６、及びマウスＣＬＤＮ６へのそれらの結合について調査した。図２８に示されるように、各プロトタイプｂｓＡｂは、ヒト、カニクイザル、及びマウスＣＬＤＮ６に対して能力があった。

【０３２６】

次に、プロトタイプｂｓＡｂをそれらの結合について調査して、ＣＬＤＮ６結合ドメインを二重特異性抗体としてフォーマットすることが、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対するそれらの選択性に影響を及ぼさなかったことを確認した。選択性は、ＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比率に従って決定した。図２９に示されるように、二重特異性抗体の各々は、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を維持したが、Ｃ６－３０に基づくものはより選択的であった。同様に注目すべきことに、ヒト化Ｃ６－２４は、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマット及び２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの両方において同様の選択性を実証したが、ヒト化Ｃ６－３０バリアントは、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて更に増強された選択性を実証した。

【０３２７】

追加的に、ＣＬＤＮ６Ｉ　１４３Ｖアイソタイプへの結合を調査したが、これは、このバリアントが集団の約３０％で見出されるためであり、データは、バリアントの各々がＩ１４３Ｖアイソタイプに結合することができたことを示す。

【０３２８】

５．増強されたＣＬＤＮ６選択性のための操作

特に２＋１　Ｆａｂ$_2$－ｓｃＦｖ－Ｆｃの状況において良好な選択性を既に実証したヒト化Ｃ６－３０（Ｈ１Ｌ１及びＨ２Ｌ１の両方）を、選択性を増強するように操作した。操作の第１ラウンドにおいて、単一点変異を可変重鎖ドメイン又は可変軽鎖ドメインのいずれかに導入して、二価ｍＡｂとしてフォーマットされた約３００個のバリアントのライブラリを得た。各ｍＡｂを、３０μｇ／ｍＬの単一濃度でＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９（トランスフェクトされた細胞上）への結合についてスクリーニングした。点変異の大部分は、ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９の両方に対して同様の影響を有した（例えば、両方への結合

の改善又は両方への結合の低減）。それにもかかわらず、（より高いＣＬＤＮ６　ＭＦＩ値及びより低いＣＬＤＮ９　ＭＦＩ値へのスキューによって示されるように；図３０に丸で囲った）ＣＬＤＮ６への結合を維持又は更に改善しながら、ＣＬＤＮ９への結合を低減することが見出されたいくつかの点変異があった。ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９へのこれらのバリアントの結合を、２つの別々の実験において様々な濃度で再調査した。データはＥＣ５０及びＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比率を示し、これを図３１に示す。トランスフェクトされた細胞上の抗原密度は実験間で変動するので、実験からの結合データを直接比較することができないことに留意すべきである。それにもかかわらず、いくつかのバリアントは、親ヒト化クローン（すなわち、ＸＥＮＰ３４２１８＿Ｈ１Ｌ１及びＸＥＮＰ３４２２０＿Ｈ２Ｌ１）と比較して、かつコンパレータＸＥＮＰ２６８６３と比較して、選択性が増強された。Ｈ２＿Ｌ１．６０を有するＸＥＮＰ３５８６５などのバリアントのいくつかは、親ヒト化クローンと比較して弱いＣＬＤＮ６結合性であったが、それらはまた、はるかに弱いＣＬＤＮ９結合性であり、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する劇的に増強された選択性を提供した。興味深いことに、Ｈ２．８＿Ｌ１及びＨ２．９＿Ｌ１をそれぞれ有するＸＥＮＰ３５１０１及びＸＥＮＰ３５１０２などのいくつかのバリアントは、ＣＬＤＮ６よりもＣＬＤＮ９に対して劇的に増強された選択性をもたらした。

【０３２９】

次に、ＣＬＤＮ６選択性の最良の改善を提供した第１ラウンドの操作からの好ましいバリアント重鎖ドメイン（Ｈ１．９、Ｈ１．２２、Ｈ１．２４、Ｈ２．３、Ｈ２．９、Ｈ２．１２、Ｈ２．９０、Ｈ２．９１、及びＨ２．１１８）及び好ましいバリアント軽鎖ドメイン（Ｌ１．１８７及びＬ１．１８９）を組み合わせて、１６個のバリアントの新規ライブラリを作成した。ＣＬＤＮ６及びＣＬＤＮ９へのこれらのバリアントの結合を上記のように調査し、そのデータを図３２に示す。図３３のデータは、試験物の各々についてのＥＣ５０及びＡＵＣ、並びに選択性の指標としてのＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比及びＣＬＤＮ６／ＣＬＤＮ９　ＡＵＣ比を示す。１６個の組合せバリアントの各々は、親ヒト化クローンと比較して選択性が増強された（例えば、Ｈ１Ｌ１及び２３．０３のＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比を有するＸＥＮＰ３４２１８と比較して、Ｈ１．２２＿Ｌ１．８７及び４４．９４のＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比を有するＸＥＮＰ３６９５６）。注目すべきことに、好ましいバリアント重鎖ドメインと好ましいバリアント軽鎖ドメインとを組み合わせることは、親バリアントと比較して、必ずしも選択性を増強しなかった（例えば、Ｈ１＿Ｌ１．１８７及び５２．６４のＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比を有するＸＥＮＰ３６９７２と比較して、Ｈ１．２２＿Ｌ１．１８７及び４４．９４のＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比を有するＸＥＮＰ３６９５６）。最後に、１６個の組合せバリアントのうち１０個は、ＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０比に基づいてコンパレータＸＥＮＰ２６８６３と比較して、優れた選択性を実証し、１６／１６個の組合せバリアントは、ＣＬＤＮ６／ＣＬＤＮ９　ＡＵＣ比に基づいて優位性を実証した。可変重鎖ドメイン変異を組み合わせたバリアントもまた調査したが、これらのバリアントは、可変重鎖ドメイン当たり１つの変異のみを有するクローンよりも性能が優れていなかったことに留意すべきである。比率は、増強された選択性の唯一の決定因子であるべきではないことにもまた留意すべきである。例えば、Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７及び４４．９４のＣＬＤＮ９／ＣＬＤＮ６　ＥＣ５０を有するＸＥＮＰ３６９５６は、対照ＸＥＮＰ２６８６３よりもわずかに選択性が低いようであるが、ＸＥＮＰ３６９５６は、ＣＬＤＮ６結合について妥当なＥＣ５０を維持しながら、ＸＥＮＰ２６８６３と比較してＣＬＤＮ９結合についてはるかに高いＥＣ５０を有した（２１４６ｎｇ／ｍＬと比較して２９５８４ｎｇ／ｍＬ）。

【０３３０】

６．二重特異性抗体の文脈における操作されたＣＬＤＮ６結合ドメインの調査

最後に、好ましい組合せバリアントのいくつかを２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃＣＤ３　ｂｓＡｂに組み込んで、二重特異性フォーマットがそれらの選択性に影響を及ぼすかどうかを調査した。驚くべきことに、図３４Ａに示されるように、Ｃ６－３０＿Ｈ２

．９１＿Ｌ１．１８７を有するＸＥＮＰ３７２３１、Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７を有するＸＥＮＰ３７２２７、及びＣ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７を有するＸＥＮＰ３７２３３を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体の多くは、同じバリアントＣＬＤＮ６結合ドメインを有する対応する二価ｍＡｂと比較して、増強されたＣＬＤＮ６結合を実証した。しかしながら、Ｃ６－３０＿Ｈ１．２２＿Ｌ１．８９バリアントは、実際に、単一特異性二価フォーマットと比較して二重特異性フォーマットにおいて減少した結合実証したが、いくつかの他のバリアントは、二重特異性フォーマット及び単一特異性二価フォーマットの両方において同様の結合を示した。更に驚くべきことに、図３４Ｂに示されるように、Ｃ６－３０＿Ｈ１．２４＿Ｌ１．１８７バリアントを含むＸＥＮＰ３７２２７及びＣ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７バリアントを有するＸＥＮＰ３７２３１を含む、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性抗体のいくつかは、同じバリアントＣＬＤＮ６結合ドメインを有する対応する二価ｍＡｂと比較して低減したＣＬＤＮ９結合を実証した。

【０３３１】

７．追加的なオフターゲット結合の調査

クローディンファミリーにおける他のタンパク質に対する交差反応性を確認するために、ＣＬＤＮ５、ＣＬＤＮ８、及びＣＬＤＮ１７に対するＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１の結合を、概して上述したように調査した。図３５に示すデータは、調査した追加のクローディンに対してクローンのいずれも交差反応性でなかったことを示している。追加的に、Ｃ６－３０バリアントを、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、及びＣＬＤＮ１７への結合について、ＸＥＮＰ３７２１７（コンパレータＣＬＤＮ６結合ドメインを用いるＣＬＤＮ６×ＣＤ３二重特異性、その配列を図６０に示す）と並行してスクリーニングした。２９３個の細胞に、ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４、ＣＬＤＮ８、又はＣＬＤＮ１７を一過性にトランスフェクトした。細胞をプレーティングし、各試験物を、各細胞株へ１００μｇ／ｍＬ用量で添加した。４℃で１時間インキュベートした後、細胞を洗浄し、二次ＡＦ６４７抗体を添加した。細胞を４℃で更に１時間インキュベートし、続いて更に洗浄し、次いでフローサイトメトリーによって分析した。これらの異なるクローディン・ファミリー・メンバーの各々について、コンパレータ分子ＸＥＮＰ３７２１７は、Ｃ６－３０結合ドメインを利用する試験物よりも高い結合を示した。ＸＥＮＰ３７２１７は、図６１に示されるように、ＣＬＤＮ８及びＣＬＤＮ１７に対して特に強い結合を示すことで、Ｃ６－３０バリアントよりも１桁以上高いＭＦＩを産生した。これは、ＣＬＤＮ６だけでなく他のクローディン・ファミリー・メンバーにもまた結合する特異性を有するＣＬＤＮ６結合ドメインの可能性を強調する。

【０３３２】

Ｃ．実施例３：ＣＬＤＮ６発現細胞に対するリダイレクトされたＴ細胞の細胞傷害性を最適化するためのαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの操作

αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂを、様々な調整されたＣＬＤＮ６結合ドメイン及びＣＤ３結合ドメインを用いて、異なる二重特異性フォーマットで操作し、実施例１に一般的に記載されるように産生して、リダイレクトＴ細胞傷害性（redirected T cell cytoxicity、ＲＴＣＣ）、ＣＬＤＮ６選択性、及び潜在的治療インデックスを最適化した。

【０３３３】

１．二価ＣＬＤＮ６結合を有するαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂは、ＣＬＤＮ６＋細胞に対するリダイレクトＴ細胞の細胞傷害性（ＲＴＣＣ）において増強される。

αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂを、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ及び２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－ＦｃフォーマットでＣ６－２４＿Ｈ１Ｌ１、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１、及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１を用いて操作して、アビディティ（すなわち、ＣＬＤＮ６抗原の一価結合対二価結合）の影響を調査した。ＰＡ－１細胞（ＣＬＤＮ６ｈｉ；１．１×10^6ＣＬＤＮ６密度）を、１０：１のエフェクター：標的比で４８時間、ヒトＰＢＭＣから単離されたＴ細胞と共にインキュベートした。ＲＴＣＣ活性（死細胞及びＴ細胞活性化のパーセンテージによって示される）を示すデータを図３７～図３８に示す。２＋１

Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃ構築物は、１＋１構築物と比較して、２０～１００倍低いＥＣ５０を示した。追加的に、２＋１構築物と１＋１構築物との間の効力シフトは、Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１と比較して、Ｃ６－３０＿Ｈ２Ｌ１について約半対数大きかった。まとめると、データは、二価ＣＬＤＮ６結合性を有するｂｓＡｂが、ＣＬＤＮ６＋標的細胞上のＲＴＣＣにおいて増強されることを示す。

【０３３４】

２．二価ＣＬＤＮ６結合及び低親和性ＣＤ３結合を有するαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂは、ＣＬＤＮ９よりもＣＬＤＮ６に対する選択性が増強されている。

次に、Ｃ６－３０＿Ｈ２Ｌ１、及び高親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ又は低親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１のいずれかを有し、１＋１　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ又は２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットのいずれかである、αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂを、ＣＬＤＮ６＋標的細胞に対するそれらの選択性について調査した。ＨＵＴＵ－８０細胞（ＣＬＤＮ６＋）、又はＣＬＤＮ９を発現するように安定的にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３－ＴＲＥＸ細胞を、ヒトＰＢＭＣから精製したＴ細胞と共に、１０：１のエフェクター：標的比で４８時間でインキュベートした。コンパレータｂｓＡｂ　ＸＥＮＰ２６８４９もまた使用した。ＲＴＣＣ活性（死細胞及びＴ細胞活性化のパーセンテージによって示される）を示すデータを図３９～図４０に示す。驚くべきことに、高親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈを有するｂｓＡｂによるＨＵＴＵ－８０細胞に対するＲＴＣＣ活性の誘導は、低親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有するｂｓＡｂによる誘導とわずかに異なるだけであった。しかしながら、実施例３Ａと一致して、２＋１フォーマットは、１＋１フォーマットと比較してはるかに強力なＲＴＣＣ活性を可能にした。注目すべきことに、低親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃ　ｂｓＡｂは、オフターゲットＣＬＤＮ９＋細胞上のＲＴＣＣを、高親和性ＣＤ３＿Ｈｉｇｈを有する２＋１　ｂｓＡｂよりも弱く誘導したが、これは、２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットの文脈において低親和性ＣＤ３結合ドメインを用いることが、ＣＬＤＮ９発現細胞よりもＣＬＤＮ６に対する選択性を有利に改善することを示している。更に、Ｃ６－３０に基づくｂｓＡｂの各々は、コンパレータｂｓＡｂ　ＸＥＮＰ２６８４９と比較して、ＣＬＤＮ９発現細胞に対するＲＴＣＣのはるかに弱い誘導を実証した。

【０３３５】

３．αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂ活性は、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合親和性と相関する。

次に、異なるＣＬＤＮ６密度を有する細胞株に対するＲＴＣＣ活性を調査した。３０ＫＰＡ－１（１．１×10^6ＣＬＤＮ６密度）、ＯＶ－９０細胞（１９５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、ＮＥＣ－８（１７５Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）、及びＣＯＶ－３１８（１１Ｋ　ＣＬＤＮ６密度）細胞を、ヒトＰＢＭＣから精製したＴ細胞と、１０：１のＥ：Ｔ比で４８時間インキュベートした。ＲＴＣＣ活性（死細胞及びＴ細胞活性化のパーセンテージによって示される）を図４１～図４４に示す。データは、細胞殺傷活性及びＴ細胞活性化が、ＣＬＤＮ６抗原密度及びＣＤ３結合ドメインの親和性と相関することを示す。より低いＣＬＤＮ６抗原密度に対するより高いＣＬＤＮ６抗原密度についての選択性は、臨床設定において低レベルのＣＬＤＮ６を発現する健常組織のオフターゲット殺傷の潜在的な低減、及び治療インデックスの改善を示唆する。

【０３３６】

４．αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂ活性及び選択性の調整

ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃１を有する２＋１　Ｆａｂ２－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットへとリード選択性調整ＣＬＤＮ６結合ドメイン（実施例２に記載）を組み込むことによって、αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂを更に調整した。

【０３３７】

３０Ｋ　ＨＵＴＵ－８０（ＣＬＤＮ６＋）、又はＣＬＤＮ９を発現するように安定的にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３ＴＲＥＸ細胞を、ヒトＰＢＭＣから精製されたＴ細胞及び試験物と共に、４８時間インキュベートした。第１の実験では、１０：１のエフェ

クター：標的比を使用し、そのデータを図４５に示す。第２の実験では、１：１のエフェクター：標的比を使用し、そのデータを図４６に示す。実施例２．６のデータと一致して、選択性が操作されたＣＬＤＮ６結合ドメインを有するｂｓＡｂは、親Ｃ６－３０＿Ｈ１Ｌ１及びＣ６－３０＿Ｈ２Ｌ１を有するｂｓＡｂと比較して、ＣＬＤＮ６＋細胞に対する調節された活性、及び／又はＣＬＤＮ９＋細胞に対する調節された活性を実証した。一例において、ＸＥＮＰ３７２３３は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９＋細胞に対して同様の活性を実証したが、ＣＬＤＮ６＋細胞に対して有意に増強された活性を実証した。別の例では、ＸＥＮＰ３７２２７は、（親クローンと比較して）ＣＬＤＮ９＋細胞に対する活性の低下及びＣＬＤＮ６＋細胞に対する活性の増強を実証した。更に別の例では、ＸＥＮＰ３７２３１は、親クローンと比較して、ＣＬＤＮ９＋細胞に対してほとんど活性を実証しなかったが、ＣＬＤＮ６＋細胞に対してわずかに減少した活性を実証した。これらのｂｓＡｂの各々は、臨床開発がＣＬＤＮ６＋細胞に対する活性の増強、ＣＬＤＮ９＋細胞に対する活性の低減、又は好ましくはこれら２つのバランスを好むかどうかに応じて好適であり得る。追加的には、第２の実験において、ＣＤ６９発現、ＣＤ１０７ａ発現、及びサイトカイン（ＩＦＮγ、ＩＬ－２、及びＴＮＦα）分泌によって示されるようなＴ細胞の活性化もまた、図４７～図５１に示されるように決定され、観察は細胞殺傷データと一致する。

【０３３８】

図５２は、ＨＵＴＵ－８０に対するＲＴＣＣ活性対ＣＬＤＮ９細胞を発現するＨＥＫ２９３ＴＲＥＸに対するＲＴＣＣ活性の重ね合わせを追加的に示す。データは、ＣＬＤＮ９＋細胞の殺傷を回避しながら、ＣＬＤＮ６＋細胞の効果的な殺傷を達成するために、各ｂｓＡｂを高濃度で投与できることを示している。

【０３３９】

別の実験では、ＰＡ－１細胞に対する上記のｂｓＡｂのＲＴＣＣ活性を、ＸＥＮＰ３７２２７と同じＣＬＤＮ６結合ドメイン（すなわち、Ｃ６－３０＿Ｈ１．９＿Ｌ１．１８７）及び低親和性ＣＤ３　ｓｃＦｖ（すなわち、ＣＤ３＿Ｈｉｇｈ－Ｉｎｔ＃２）を有する、ＸＥＮＰ３７６３０（その配列を図５９に示す）と比較した。細胞殺傷及びＴ細胞活性化（ＣＤ２５及びＣＤ１０７ａ発現によって示される）は図５３に示され、４つのｂｓＡｂの各々が、ＸＥＮＰ３７２２３（最も高い効力）＞ＸＥＮＰ３７２２７＞ＸＥＮＰ３７６３０＞ＸＥＮＰ３７２３１（最も低い効力）としてランク付けされた効力で、高濃度で有効な標的細胞殺傷を達成したことを示す。

【０３４０】

Ｄ．実施例４：本発明のαＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂの更なる特徴付け

上記のインビトロ実験に基づいて、いくつかのｂｓＡｂをインビボでの更なる分析のために選択した。これらの抗体を、ＸｔＥｎｄ　Ｆｃ（Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ）で更に操作して血清半減期を延長し、その例示的配列を、図２２及び図５９に、ＸＥＮＰ３７５４７（ＸＥＮＰ３７２３３に対するＸｔＥｎｄ類似体）、ＸＥＮＰ３７５４５（ＸＥＮＰ３７２３１に対するＸｔＥｎｄ類似体）、ＸＥＮＰ３７６３４（ＸＥＮＰ３７６３０に対するＸｔＥｎｄ類似体）、及びＸＥＮＰ３７５４１（ＸＥＮＰ３７２２７に対するＸｔＥｎｄ類似体）として示す。

【０３４１】

１．αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂは、腫瘍におけるＣＬＤＮ６を代表する細胞を殺傷する

αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂが、腫瘍細胞に生物学的に関連するレベルのＣＬＤＮ６抗原を発現する細胞株を効果的に標的化する能力を確認するために、ＩＨＣを卵巣癌の生検コアに対して実施し、０～３のスケールで定性的にスコア化した。ここで、０は標的抗原発現がほとんどないことを表し、３は高い標的抗原発現を表す（本明細書ではＩＨＣスコアと称する）。異なるタイプの卵巣癌間で有意な変動があったが、多くは１～２の範囲のＩＨＣスコアを有し、これは、細胞当たりおよそ２００ｋ以下のＣＬＤＮ６抗原を表した。この理由から、ＰＡ－１細胞は、より低い範囲の密度でＣＬＤＮ６を発現するよ

うに遺伝子操作された。操作されたＰＡ－１細胞株は、細胞あたりおよそ４７ｋ、５５ｋ、７７ｋ、１０５ｋ、２１２ｋ、又は２２８ｋのＣＬＤＮ６抗原のいずれかを発現するように確立された。ＸＥＮＰ３７５４１を低密度ＰＡ－１細胞株の各々と共にインキュベートする、細胞結合実験を行った。次いで、細胞株を洗浄し、二次抗体で染色し、再度洗浄した後、フローサイトメトリーによって結合を測定した。図５４に見られるように、結合のレベルは、ＣＬＤＮ６発現の密度に依存するが、ＸＥＮＰ３７５４１は、細胞当たり４７ｋ個のＣＬＤＮ６抗原にまで低下しても、低レベルのＣＬＤＮ６発現を有する細胞に依然として結合することができる。

【０３４２】

次に、αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂであるＸＥＮＰ３７５４１、ＸＥＮＰ３７６３４、及びＸＥＮＰ３７５４５を、ＸＥＮＰ３２１４０（陰性対照ＲＳＶ×ＣＤ３　ｂｓＡｂ）と共に、これらのより低いＣＬＤＮ６密度のＰＡ－１細胞株に対するＲＴＣＣを誘導する能力について試験した。１：１のエフェクター：標的細胞比を、図５５に示される濃度範囲の試験物と共に使用した。７２時間のインキュベーション後、結果を図５５に示すように測定し、ＸＥＮＰ３７５４１、ＸＥＮＰ３７６３４、及びＸＥＮＰ３７５４５は全て、より低いＣＬＤＮ６発現レベルであっても、ＣＬＤＮ６密度依存的様式でＲＴＣＣを効果的に誘導することができることが示された。結果は、ＸＥＮＰ３７５４１が、全てのＣＬＤＮ６密度にわたって最も強い効力及び最も低いＥＣ５０値を有することを示した。

【０３４３】

２．αＣＬＤＮ６ｘαＣＤ３　ｂｓＡｂはインビボでＴ細胞の同種異系抗腫瘍効果を増強する

ＮＯＤ　ＳＣＩＤガンマ（ＮＳＧ）マウス（ｎ＝１０）に、１０×10^6個のＰＡ－１細胞（マトリゲル中）を－７日目に皮内移植した。０日目に、マウスに５×10^6個のヒトＰＢＭＣを腹腔内生着させた。次いで、０、７、１４、及び２１日目に、０．３、１．０、若しくは３．０ｍｇ／ｋｇのＸＥＮＰ３７２３３、ＸＥＮＰ３７２２７、ＸＥＮＰ３７６３０、若しくはＸＥＮＰ３７２３１、又はＰＢＳ対照でマウスを処置した。腫瘍体積を週に３回キャリパーで測定し（データを図５６に示す）、リンパ球の増殖を調査するために採血した（データ示さず）。データは、４つのｂｓＡｂの各々が全ての濃度で抗腫瘍効果を誘導することができたことを示す。１４日目までに、二重特異性抗体の各々は、ＰＢＳ対照と比較して抗腫瘍活性を増強した。注目すべきことに、より低い効力の分子ＸＥＮＰ３７６３０及びＸＥＮＰ３７２３１は、抗腫瘍活性においていくらかの用量依存性を実証した。

【０３４４】

３．αＣＬＤＮ６×αＣＤ３　ｂｓＡｂは、カニクイザルにおいて良好な耐容性であり、かつ良好な薬物動態プロファイルを実証する

動物（ｎ＝１）へ、０日目に、ＸＥＮＰ３７５４７、ＸＥＮＰ３７５４５、ＸＥＮＰ３７６３４、及びＸＥＮＰ３７５４１を、１倍、１０倍、３０倍、及び６０倍の用量で投与した。経時的に血液を採取して、経時的な血清中の薬物濃度を決定し、そのデータを図５７～図５８に示す。データは、ｂｓＡｂが約２週間のインビボ半減期を有し、用量依存性であったことを示す。追加的に、ｂｓＡｂは、臨床所見（例えば、体重；データ示さず）によって示されるように、一般に忍容性が高かった。

【図面】

【図１Ａ】

単量体1	単量体2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

【図１Ｂ】

単量体1	単量体2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

【図１Ｃ】

単量体1	単量体2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

【図１Ｄ】

単量体1	単量体2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
T366S/L368A/Y407V/S354C	T366W/Y349C

【図１Ｅ】

単量体1	単量体2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	
N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D	
N208D/Q295E/Q418E/N421D	
Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K	
Q196K/I199T/N276K	
E269Q/E272Q/E283Q/E357Q	
E269Q/E272Q/E283Q	
E269Q/E272Q	
E269Q/E283Q	
E272Q/E283Q	
E269Q	

【図２】

バリアント定常領域	置換
pI_ISO(－)	I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/N397M/Q419E/K447_
pI_ISO(－)－Fcのみ	K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_
pI_(－)_等配電子体_A	N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
pI_(－)_等配電子体A-Fcのみ	Q295E/N384D/Q418E/N421D
pI_(－)_等配電子体_B	N208D/Q295E/Q418E/N421D
pI_(－)_等配電子体_B-Fcのみ	Q295E/Q418E/N421D
pI_ISO(＋RR)	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
pI_ISO(＋RR)－Fcのみ	P217R/P228R/N276K
pI_ISO(＋)	Q196K/I199T/N276K
pI_ISO(＋)－Fcのみ	N276K
pI_(＋)_等配電子体_A	E269Q/E272Q/E283Q/E357Q
pI_(＋)_等配電子体_B	E269Q/E272Q/E283Q
pI_(＋)_等配電子体_E269Q／E272Q	E269Q/E272Q
pI_(＋)_等配電子体_E269Q／E283Q	E269Q/E283Q
pI_(＋)_等配電子体_E272Q／E283Q	E272Q/E283Q
pI_(＋)_等配電子体_E269Q	E269Q

【図３】

除去バリアント
G236R
S239G
S239K
S239Q
S239R
V266D
S267K
S267R
H268K
E269R
299R
299K
K322A
A327G
A327L
A327N
A327Q
L328E
L328R
P329A
P329H
P329K
A330L
A330S/P331S
I332K
I332R
V266D/A327Q
V266D/P329K
S267R/A327Q
S267R/P329K
G236R/L328R
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_
S239K/S267K
267K/P329K

【図４】

重鎖1(－)、例えばFab－Fc	重鎖2(＋)、例えば、scFv－Fc又はFab－scFv－Fc
	C220S
ヘテロ二量体バリアントL368D／K370S	ヘテロ二量体バリアントS364K／E357Q
等配電子pI置換N208D／Q295E／N384D／Q418E／N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図５】

正荷電scFvリンカー

名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGS	15	0	6
Whitlowリンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	7
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	8
+B	GKGGSGKGGSGKGGS	15	+3	9
+C	GGKGSGGKGSGGKGS	15	+3	10
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	11
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	12
+F	GGGKSGGKGSGKGGS	15	+3	13
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	14
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	1
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	16

負荷電scFvリンカー

名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 20	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20	0	17
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	18
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	19
-C	GGEGSGGEGSGGEGS	15	-3	20
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	21
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	22
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	23
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	24

追加のscFvリンカー

GGGGSGGGGSGGGGS	配列番号25
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	配列番号26
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	配列番号27
PRGASKSGSASQTGSAPGS	配列番号28
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	配列番号29
GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	配列番号30
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	配列番号15

【図６】

有用なドメインリンカー

名称	配列	配列番号
(GGGGS)，又はGGGGS	GGGGS	5
$(GGGGS)_2$	GGGGSGGGGS	31
$(GGGGS)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	32
$(GGGGS)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	33
$(GGGGS)_5$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	34
$(GGGGS)_6$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	35
$(GGGGS)_7$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	36
(GGGGA)，又はGGGGA	GGGGA	37
$(GGGGA)_2$	GGGGAGGGGA	38
$(GGGGA)_3$	GGGGAGGGGAGGGGA	39
$(GGGGA)_4$	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA	40
$(GGGGA)_5$	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGA	41
$(GGGGA)_6$	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGA	42
$(GGGGA)_7$	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGA	43
30AA－リンカー	DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG	44
(GKPGS)，又はGKPGS	GKPGS	45
$(GKPGS)_5$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	46
$(GKPGS)_6$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	47
(GGGES)，又はGGGES	GGGES	48
「ハーフヒンジ」	KTHTCPPCP	49
「フルヒンジC220Sバリアント」	EPKSSDKTHTCPPCP	50
「フレックスハーフヒンジ」	GGGGSGGGGSKTHTCPPCP	51
「荷電ハーフヒンジ1」	GKPGSGKPGSKTHTCPPCP	52
「荷電ハーフヒンジ2」	GKPGSKTHTCPPCP	53

【図７Ａ】

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格1

＞Fab－Fc側(配列番号54)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号55)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格2

＞Fab－Fc側(配列番号56)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号57)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格3

＞Fab－Fc側(配列番号58)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCEVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号59)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格4

＞Fab－Fc側(配列番号60)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTENEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLEVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図７Ｂ】

＞scFv－Fc側(配列番号61)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSKGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格5

＞Fab－Fc側(配列番号62)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号63)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDQLTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格6

＞Fab－Fc側(配列番号64)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号65)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格7

＞Fab－Fc側(配列番号66)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号67)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図７Ｃ】

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格8

＞Fab－Fc側(配列番号68)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK

＞scFv－Fc側(配列番号69)
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格9

＞Fab－Fc側(配列番号70)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFG
TQTYTCNVDHKPSDTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号71)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格10

＞Fab－Fc側(配列番号72)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFG
TQTYTCNVDHKPSDTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号73)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格11

＞Fab－Fc側(配列番号74)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号75)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

1＋1 Fab－scFv－Fc骨格12

＞Fab－Fc側(配列番号76)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVAGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞scFv－Fc側(配列番号77)
ERKSSDKTHTCPRPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図７Ｄ】

【図８Ａ】

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格1

＞Fab－Fc側(配列番号78)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号79)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格2

＞Fab－Fc側(配列番号80)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号81)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格3

＞Fab－Fc側(配列番号82)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCEVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号83)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格4

＞Fab－Fc側(配列番号84)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTENEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLEVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図８Ｂ】

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号85)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSKGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格5

＞Fab－Fc側(配列番号86)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号87)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDQLTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格6

＞Fab－Fc側(配列番号88)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号89)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格7

＞Fab－Fc側(配列番号90)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号91)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図８Ｃ】

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格8

＞Fab－Fc側(配列番号92)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCS
VLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号93)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

2＋1 Fab2－scFv－Fc 骨格9

＞Fab－Fc側(配列番号94)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCDVAGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞Fab－scFv－Fc側(配列番号95)
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図９】

定常軽鎖ドメインーカッパ(配列番号96)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

定常軽鎖ドメインーラムダ(配列番号97)
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【図１０Ａ】

CD3 High－[抗CD3]__H1. 30__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	98
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	99
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS	100
vhCDR1	TYAMN	101
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	102
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	103
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	104
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	105
vlCDR2	GTNKRAP	106
vlCDR3	ALWYSNHWV	107
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	108

【図１０Ｂ】

CD3 High－Int #1－[抗CD3]__H1. 32__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK ANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	109
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	110
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK ANNYATYYADSVKGRFTI[illegible]DTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS	111
vhCDR1	TYAMN	112
vhCDR2	RIRSKANNYATYYADSVKG	113
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	114
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	115
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	116
vlCDR2	GTNKRAP	117
vlCDR3	ALWYSNHWV	118
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	119

【図１０Ｃ】

CD3 High－Int #2－[抗CD3]__H1. 89__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEY VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	120
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	121
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEY VSWFAYWGQGTLVTVSS	122
vhCDR1	TYAMN	123
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	124
vhCDR3	HGNFGDEYVSWFAY	125
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	126
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	127
vlCDR2	GTNKRAP	128
vlCDR3	ALWYSNHWV	129
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	130

【図１０Ｄ】

CD3 High－Int #3－[抗CD3]__H1. 90__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDFY VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	131
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDFYVSWFAYWGQGTLVTVSS	132
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDFY VSWFAYWGQGTLVTVSS	133
vhCDR1	TYAMN	134
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	135
vhCDR3	HGNFGDFYVSWFAY	136
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	137
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	138
vlCDR2	GTNKRAP	139
vlCDR3	ALWYSNHWV	140
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	141

【図１０Ｅ】

CD3－中間体－[抗CD3]__H1. 33__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	142
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	143
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFDYWGQGTLVTVSS	144
vhCDR1	TYAMN	145
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	146
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFDY	147
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	148
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	149
vlCDR2	GTNKRAP	150
vlCDR3	ALWYSNHWV	151
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	152

【図１０Ｆ】

CD3 Low－[抗CD3]__H1. 31__L1. 47__scFv

	配列	配列番号
scFv (VHVL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	153
scFv (VLVH)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	154
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGKIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSS	155
vhCDR1	TYAMS	156
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	157
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	158
可変軽鎖(vl)ドメイン	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV L	159
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	160
vlCDR2	GTNKRAP	161
vlCDR3	ALWYSNHWV	162
リンカー	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	163

【図１１】

ヒトCLDN6配列
>sp|P56747
MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDL
QAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAE
AQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV（配列番号164）

ヒトCLDN6配列、N末端細胞外ドメイン
>sp|P56747|29-81
MWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQAAR （配列番号165）

ヒトCLDN6配列、C末端細胞外ドメイン
>sp|P56747|138-160
WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL （配列番号166）

マウスCLDN6配列
>sp|Q9Z262
MASTGLQILGIVLTLLGWVNALVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQMVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDL
QAARALCVVTLLIVLLGLLVYLAGAKCTTCVEDRNSKSRLVLISGIIFVISGVLTLIPVCWTAHSIIQDFYNPLVAD
AQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCACSSGGTQGPRHYMACYSTSVPHSRGPSEYPTKNYV（配列番号167）

マウスCLDN6配列、N末端細胞外ドメイン
>sp|Q9Z262|29-81
MWKVTAFIGNSIVVAQMVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQAAR （配列番号168）

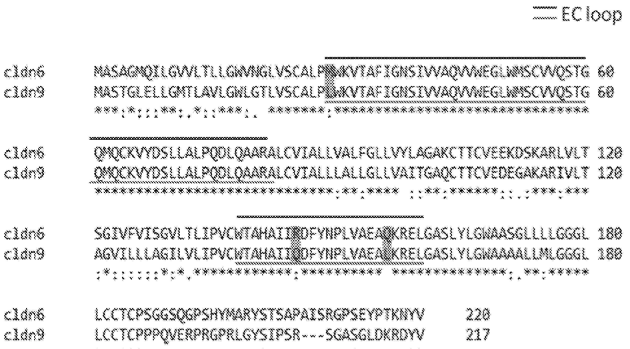
マウスCLDN6配列、C末端細胞外ドメイン
>sp|Q9Z262|138-163
WTAHSIIQDFYNPLVADAQKRELGAS （配列番号169）

カニクイザルCLDN6配列（予測）
>tr|G7Q0B0
MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDL
QAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAE
AQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSRGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV（配列番号170）

カニクイザルCLDN6配列、N末端細胞外ドメイン（予測）
>tr|G7Q0B0|29-81
MWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQAAR （配列番号171）

カニクイザルCLDN6配列、C末端細胞外ドメイン（予測）
>tr|G7Q0B0|138-160
WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL （配列番号172）

【図１２】



【図１３】

mC6-30[CLDN6]

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSPGKSLEW IGGIDPNNGNTHYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVY YCARIYYFGRLYFDFWGAGTTVTVSS	175
vhCDR1	EYTMH	176
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFKG	177
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	178
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNVPRLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVTTYYCQQYWSS PLTFGGGTKLEIK	179
vlCDR1	KASEDIYNRLA	180
vlCDR2	GATSLET	181
vlCDR3	QQYWSSPLT	182

>XENP34243 mC6-30
mC6－30重鎖
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号183）

mC6－30軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号184）
184）

【図１４】

C6-30[CLDN6]_H1

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEW MGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	185
vhCDR1	EYTMH	186
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	187
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	188

C6-30[CLDN6]_H2

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEW MGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	189
vhCDR1	EYTMH	190
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	191
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	192

C6-30[CLDN6]_L1

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSS PLTFGGGTKVEIK	193
vlCDR1	QASEDIYNRLA	194
vlCDR2	GATSLET	195
vlCDR3	QQYWSSPLT	196

C6-30[CLDN6]_L2

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKASEDIYNRLAWYQQKPGQVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQAEDVAVYYCQQYWSS PLTFGGGTKVEIK	197
vlCDR1	KASEDIYNRLA	198
vlCDR2	GATSLET	199
vlCDR3	QQYWSSPLT	200

【図１５Ａ】

C6-30[CLDN6]_H1.1

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGISPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	201
vhCDR1	EYTMH	202
vhCDR2	GISPNNGNTHYNQKFQG	203
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	204

C6-30[CLDN6]_H1.2

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGINPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	205
vhCDR1	EYTMH	206
vhCDR2	GINPNNGNTHYNQKFQG	207
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	208

C6-30[CLDN6]_H1.3

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	209
vhCDR1	EYTMH	210
vhCDR2	GIDSNNGNTHYNQKFQG	211
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	212

C6-30[CLDN6]_H1.4

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDANNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	213
vhCDR1	EYTMH	214
vhCDR2	GIDANNGNTHYNQKFQG	215
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	216

C6-30[CLDN6]_H1.5

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPQNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	217
vhCDR1	EYTMH	218
vhCDR2	GIDPQNGNTHYNQKFQG	219
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	220

【図１５Ｂ】

C6-30[CLDN6]_H1.6

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNSGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	221
vhCDR1	EYTMH	222
vhCDR2	GIDPNSGNTHYNQKFQG	223
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	224

C6-30[CLDN6]_H1.7

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNQGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	225
vhCDR1	EYTMH	226
vhCDR2	GIDPNQGNTHYNQKFQG	227
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	228

C6-30[CLDN6]_H1.8

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNDNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	229
vhCDR1	EYTMH	230
vhCDR2	GIDPNNDNTHYNQKFQG	231
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	232

C6-30[CLDN6]_H1.9

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	233
vhCDR1	EYTMH	234
vhCDR2	GIDPNNANTHYNQKFQG	235
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	236

C6-30[CLDN6]_H1.19

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTATYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	237
vhCDR1	EYTMH	238
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	239
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	240

【図１５Ｃ】

C6-30[CLDN6]_H1.22

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	241
vhCDR1	EYTMH	242
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	243
vhCDR3	ILYFGRLYFDF	244

C6-30[CLDN6]_H1.24

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS	245
vhCDR1	EYTMH	246
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	247
vhCDR3	IYYLGRLYFDF	248

C6-30[CLDN6]_H2.1

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGISPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	249
vhCDR1	EYTMH	250
vhCDR2	GISPNNGNTHYNQKFQG	251
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	252

C6-30[CLDN6]_H2.2

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGITPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	253
vhCDR1	EYTMH	254
vhCDR2	GITPNNGNTHYNQKFQG	255
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	256

C6-30[CLDN6]_H2.3

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	257
vhCDR1	EYTMH	258
vhCDR2	GIDSNNGNTHYNQKFQG	259
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	260

【図１５Ｄ】

C6-30[CLDN6]_H2.4

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDGNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	261
vhCDR1	EYTMH	262
vhCDR2	GIDGNNGNTHYNQKFQG	263
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	264

C6-30[CLDN6]_H2.5

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPQNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	265
vhCDR1	EYTMH	266
vhCDR2	GIDPQNGNTHYNQKFQG	267
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	268

C6-30[CLDN6]_H2.6

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNDGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	269
vhCDR1	EYTMH	270
vhCDR2	GIDPNDGNTHYNQKFQG	271
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	272

C6-30[CLDN6]_H2.7

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNQGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	273
vhCDR1	EYTMH	274
vhCDR2	GIDPNQGNTHYNQKFQG	275
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	276

C6-30[CLDN6]_H2.8

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNDNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	277
vhCDR1	EYTMH	278
vhCDR2	GIDPNNDNTHYNQKFQG	279
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	280

【図１５Ｅ】

C6-30[CLDN6]_H2.9

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	281
vhCDR1	EYTMH	282
vhCDR2	GIDPNNANTHYNQKFQG	283
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	284

C6-30[CLDN6]_H2.11

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYSFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	285
vhCDR1	EYTMH	286
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	287
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	288

C6-30[CLDN6]_H2.12

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYDFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	289
vhCDR1	EYTMH	290
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFQG	291
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	292

C6-30[CLDN6]_H2.71

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDLNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	293
vhCDR1	EYTMH	294
vhCDR2	GIDLNNGNTHYNQKFQG	295
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	296

C6-30[CLDN6]_H2.75

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPHNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	297
vhCDR1	EYTMH	298
vhCDR2	GIDPHNGNTHYNQKFQG	299
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	300

【図１５Ｆ】

C6-30[CLDN6]_H2.90

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNLNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	301
vhCDR1	EYTMH	302
vhCDR2	GIDPNNLNTHYNQKFQG	303
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	304

C6-30[CLDN6]_H2.91

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	305
vhCDR1	EYTMH	306
vhCDR2	GIDPNNFNTHYNQKFQG	307
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	308

C6-30[CLDN6]_H2.118

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKKQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	309
vhCDR1	EYTMH	310
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKKQG	311
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	312

C6-30[CLDN6]_H2.119

	配列	配列番号
可変重鎖(vh)ドメイン	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFEGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS	313
vhCDR1	EYTMH	314
vhCDR2	GIDPNNGNTHYNQKFEG	315
vhCDR3	IYYFGRLYFDF	316

C6-30[CLDN6]_L1.1

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	317
vlCDR1	QASQDIYNRLA	318
vlCDR2	GATSLET	319
vlCDR3	QQYWSSPLT	320

【図１５Ｇ】

C6-30[CLDN6]_L1.4

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDVYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	321
vlCDR1	QASEDVYNRLA	322
vlCDR2	GATSLET	323
vlCDR3	QQYWSSPLT	324

C6-30[CLDN6]_L1.7

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYSRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	325
vlCDR1	QASEDIYSRLA	326
vlCDR2	GATSLET	327
vlCDR3	QQYWSSPLT	328

C6-30[CLDN6]_L1.16

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISAATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	329
vlCDR1	QASEDIYNRLA	330
vlCDR2	AATSLET	331
vlCDR3	QQYWSSPLT	332

C6-30[CLDN6]_L1.18

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGTTSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	333
vlCDR1	QASEDIYNRLA	334
vlCDR2	GTTSLET	335
vlCDR3	QQYWSSPLT	336

【図１５Ｈ】

C6-30[CLDN6]_L1.19

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGASSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	337
vlCDR1	QASEDIYNRLA	338
vlCDR2	GASSLET	339
vlCDR3	QQYWSSPLT	340

C6-30[CLDN6]_L1.21

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	341
vlCDR1	QASEDIYNRLA	342
vlCDR2	GATNLET	343
vlCDR3	QQYWSSPLT	344

C6-30[CLDN6]_L1.22

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATQLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	345
vlCDR1	QASEDIYNRLA	346
vlCDR2	GATQLET	347
vlCDR3	QQYWSSPLT	348

C6-30[CLDN6]_L1.23

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSRETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK	349
vlCDR1	QASEDIYNRLA	350
vlCDR2	GATSRET	351
vlCDR3	QQYWSSPLT	352

【図１５Ｉ】

C6-30[CLDN6]_L1.27

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLESGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSS PLTFGGGTKVEIK	353
vlCDR1	QASEDIYNRLA	354
vlCDR2	GATSLES	355
vlCDR3	QQYWSSPLT	356

C6-30[CLDN6]_L1.60

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQLWSS PLTFGGGTKVEIK	357
vlCDR1	QASEDIYNRLA	358
vlCDR2	GATSLET	359
vlCDR3	QQLWSSPLT	360

C6-30[CLDN6]_L1.107

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIVNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSS PLTFGGGTKVEIK	361
vlCDR1	QASEDIVNRLA	362
vlCDR2	GATSLET	363
vlCDR3	QQYWSSPLT	364

C6-30[CLDN6]_L1.114

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYLRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSS PLTFGGGTKVEIK	365
vlCDR1	QASEDIYLRLA	366
vlCDR2	GATSLET	367
vlCDR3	QQYWSSPLT	368

【図１５Ｊ】

C6-30[CLDN6]_L1.187

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSA PLTFGGGTKVEIK	369
vlCDR1	QASEDIYNRLA	370
vlCDR2	GATSLET	371
vlCDR3	QQYWSAPLT	372

C6-30[CLDN6]_L1.189

	配列	配列番号
可変軽鎖(vl)ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSG PLTFGGGTKVEIK	373
vlCDR1	QASEDIYNRLA	374
vlCDR2	GATSLET	375
vlCDR3	QQYWSGPLT	376

【図１６Ａ】

>XENP34218 C6-30[CLDN6]_H1_L1_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号377）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号378）

>XENP34219 C6-30[CLDN6]_H1_L2_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号379）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L2

DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKASEDIYNRLAWYQQKPGQVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISS
LQAEDVAVYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号380）

>XENP34220 C6-30[CLDN6]_H2_L1_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H2

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号381）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号382）

【図１６Ｂ】

>XENP34221 C6-30[CLDN6]_H2_L2_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H2

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号383）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L2

DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKASEDIYNRLAWYQQKPGQVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISS
LQAEDVAVYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号384）

>XENP35044 C6-30[CLDN6]_H2_L1.1_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H2

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号385）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF （配列番号386）

>XENP35047 C6-30[CLDN6]_H2_L1.4_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－C6－30[CLDN6]__H2

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号387）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDVYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号388）

【図１６Ｃ】

>XENP35050 C6-30[CLDN6]_H2_L1.7_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号389）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.7
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYSRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号390）

>XENP35059 C6-30[CLDN6]_H2_L1.16_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号391）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.16
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISAATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号392）

>XENP35061 C6-30[CLDN6]_H2_L1.18_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号393）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.18
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGTTSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号394）

【図１６Ｄ】

>XENP35062 C6-30[CLDN6]_H2_L1.19_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号395）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.19
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGASSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号396）

>XENP35064 C6-30[CLDN6]_H2_L1.21_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号397）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.21
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号398）

>XENP35065 C6-30[CLDN6]_H2_L1.22_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号399）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.22
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATQLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号400）

【図１６Ｅ】

>XENP35066 C6-30[CLDN6]_H2_L1.23_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号401）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.23
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSRETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号402）

>XENP35070 C6-30[CLDN6]_H2_L1.27_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号403）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.27
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLESGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号404）

>XENP35085 C6-30[CLDN6]_H1.1_L1_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGISPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号405）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号406）

【図１６Ｆ】

>XENP35086 C6-30[CLDN6]_H1.2_L1_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGINPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号407）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号408）

>XENP35087 C6-30[CLDN6]_H1.3_L1_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号409）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号410）

>XENP35088 C6-30[CLDN6]_H1.4_L1_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDANNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号411）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号412）

【図１６Ｇ】

>XENP35089 C6-30[CLDN6] H1.5 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 5
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPQNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号413）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号414）

>XENP35090 C6-30[CLDN6] H1.6 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 6
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNSGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号415）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号416）

>XENP35091 C6-30[CLDN6] H1.7 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNQGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号417）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号418）

【図１６Ｈ】

>XENP35092 C6-30[CLDN6] H1.8 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 8
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNDNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号419）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号420）

>XENP35093 C6-30[CLDN6] H1.9 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 9
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号421）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号422）

>XENP35094 C6-30[CLDN6] H2.1 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 1
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGISPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号423）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号424）

【図１６Ｉ】

>XENP35095 C6-30[CLDN6] H2.2 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGITPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号425）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号426）

>XENP35096 C6-30[CLDN6] H2.3 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 3
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号427）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号428）

>XENP35097 C6-30[CLDN6] H2.4 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 4
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDGNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号429）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号430）

【図１６Ｊ】

>XENP35098 C6-30[CLDN6] H2.5 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 5
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPQNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号431）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号432）

>XENP35099 C6-30[CLDN6] H2.6 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 6
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNDGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号433）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号434）

>XENP35100 C6-30[CLDN6] H2.7 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 7
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNQGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号435）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号436）

【図１６Ｋ】

>XENP35101 C6-30[CLDN6] H2.8 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2. 8
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNDNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号437）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号438）

>XENP35102 C6-30[CLDN6] H2.9 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2. 9
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号439）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号440）

>XENP35865 C6-30[CLDN6] H2 L1.60 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号441）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1. 60
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQLWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号442）

【図１６Ｌ】

>XENP35883 C6-30[CLDN6] H1.19 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H1. 19
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号443）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号444）

>XENP35886 C6-30[CLDN6] H1.22 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H1. 22
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号445）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号446）

>XENP35888 C6-30[CLDN6] H1.24 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H1. 24
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号447）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号448）

【図１６Ｍ】

>XENP35890 C6-30[CLDN6] H2.11 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2. 11
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYSFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号449）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号450）

>XENP35891 C6-30[CLDN6] H2.12 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2. 12
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYDFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号451）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号452）

>XENP35979 C6-30[CLDN6] H2 L1.187 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号453）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号454）

【図１６Ｎ】

>XENP35981 C6-30[CLDN6] H2 L1.189 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号455）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号456）

>XENP35929 C6-30[CLDN6] H2 L1.107 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号457）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1. 107
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIVNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号458）

>XENP35936 C6-30[CLDN6] H2 L1.114 IgG1 PVA /S267K
重鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__H2
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号459）

軽鎖－Ｃ６－３０[CLDN6]__L1. 114
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYLPLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号460）

【図１６Ｏ】

>XENP36021 C6-30[CLDN6] H2.71 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 71
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDLNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号461）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号462）

>XENP36022 C6-30[CLDN6] H2.72 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 72
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDANNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号463）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号464）

>XENP36025 C6-30[CLDN6] H2.75 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 75
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQXFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号465）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号466）

【図１６Ｐ】

>XENP36040 C6-30[CLDN6] H2.90 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 90
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNLNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号467）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号468）

>XENP36041 C6-30[CLDN6] H2.91 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 91
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号469）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号470）

>XENP36065 C6-30[CLDN6] H2.118 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 118
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKKQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号471）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号472）

【図１６Ｑ】

>XENP36066 C6-30[CLDN6] H2.119 L1 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 119
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFEGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号473）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号474）

>XENP36956 C6-30[CLDN6] H1.22 L1.187 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 22
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号475）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号476）

>XENP36960 C6-30[CLDN6] H1.22 L1.189 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 22
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号477）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号478）

【図１６Ｒ】

>XENP36968 C6-30[CLDN6] H2.3 L1.189 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 3
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号479）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号480）

>XENP36963 C6-30[CLDN6] H1.9 L1.189 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 9
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号481）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号482）

>XENP36964 C6-30[CLDN6] H2.3 L1.187 IgG1 PVA /S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 3
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDSNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号483）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号484）

【図１６Ｓ】

>XENP36965 C6-30[CLDN6]_H2.12_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 12
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYDFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号485）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号486）

>XENP36957 C6-30[CLDN6]_H1.24_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 24
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号487）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号488）

>XENP36958 C6-30[CLDN6]_H1.19_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 19
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTATYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号489）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号490）

【図１６Ｔ】

>XENP36959 C6-30[CLDN6]_H1.9_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 9
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号491）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号492）

>XENP36961 C6-30[CLDN6]_H1.24_L1.189_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 24
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号493）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号494）

>XENP36962 C6-30[CLDN6]_H1.19_L1.189_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1. 19
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTATYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号495）
495）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNPLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号496）

【図１６Ｕ】

>XENP36966 C6-30[CLDN6]_H2.91_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 91
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号497）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号498）

>XENP36967 C6-30[CLDN6]_H2.118_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 118
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKKQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号499）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号500）

>XENP36969 C6-30[CLDN6]_H2.12_L1.189_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 12
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYDFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号501）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNPLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号502）

【図１６Ｖ－１】

>XENP36970 C6-30[CLDN6]_H2.91_L1.189_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 91
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号503）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号504）

>XENP36972 C6-30[CLDN6]_H1_L1.187_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号505）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 187
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号506）

>XENP36971 C6-30[CLDN6]_H2.118_L1.189_IgG1_PVA_/S267K
重鎖－C6－30[CLDN6]__H2. 118
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKKQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号507）

軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1. 189
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号508）

【図１６Ｖ－２】

>XENP36973 C6-30[CLDN6]_H1_L1.189_IgG1_PVA_/S267K

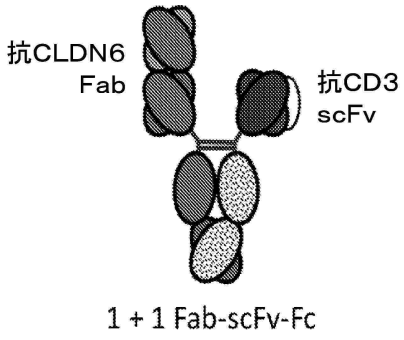
重鎖－C6－30[CLDN6]__H1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGPLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号509）

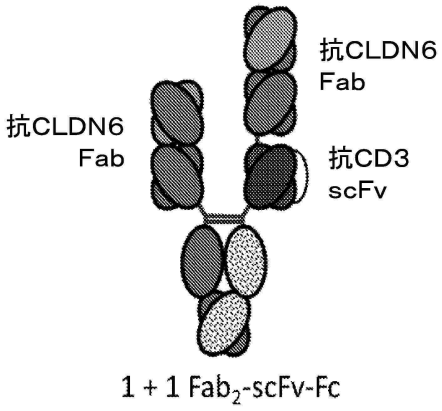
軽鎖－C6－30[CLDN6]__L1.189

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号510）

【図１７Ａ】



【図１７Ｂ】



【図１８】

>XENP26863 mAb206-LCC[CLDN6]_H0L0_IgG1_PVA_/S267K

重鎖－mAb206－LCC[CLDN6]__H0

EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWIGLINPYNGGTIYNQKFKGKATLTVDKSSS
TAYMELLSLTSEDSAVYYCARDYGFVLDYWGQGTTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号511）

軽鎖－mAb206－LCC[CLDN6]__L0

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSVSYLHWFQQKPGTSPKLWVYSTSNLPSGVPARFGGSGSGTSYSLTISRM
EAEDAATYYCQQRSIYPPWTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号512）

>XENP26849 mAb206－LCC[CLDN6]__H0L0__Fab－[抗CD3]__H1.30__L1.47__scFv(GKPGS)4－IgG1__pI(－)__等配電子体__A__／PVA__／S267K／L368D／K370S－Fc(216)__IgG1__C220S／PVA__／S267K／S364K／E357Q

鎖1－mAb206－LCC[CLDN6]__H0__IgG1__pI(－)__等配電子体__A__／PVA__／S267K／L368D／K370S

EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWIGLINPYNGGTIYNQKFKGKATLTVDKSSS
TAYMELLSLTSEDSAVYYCARDYGFVLDYWGQGTTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号513）

鎖2－[抗CD3]__H1.30__L1.47__scFv(GKPGS)4__Fc(216)__IgG1__C220S／PVA__／S267K／S364K／E357Q

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号514）

鎖3－mAb206－LCC[CLDN6]__L0

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSVSYLHWFQQKPGTSPKLWVYSTSNLPSGVPARFGGSGSGTSYSLTISRM
EAEDAATYYCQQRSIYPPWTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号515）

【図１９】

>XENP34229 C6−30[CLDN6]_H1_L1_Fab−[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4−IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]_H1_IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号516）

鎖2−[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTI
SGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA
ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR
HGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号517）

鎖3−C6−30[CLDN6]_L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号518）

>XENP34637 C6−30[CLDN6]_H2_L1−[抗CD3]_H1. 30_L1. 47_scFv(GKPGS)4−IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]_H2_L1_IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号519）

鎖2−[抗CD3]_H1. 30_L1. 47_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号520）

鎖3−C6−30[CLDN6]_L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号521）

【図２０】

>XENP35385 C6−30[CLDN6]_H1_L1_Fab−[抗CD3]_L1. 47_H1. 32_scFv(GKPGS)4−IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]_H1_IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号522）

鎖2−[抗CD3]_L1. 47_H1. 32_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTI
SGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA
ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR
HGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号523）

鎖1−C6−30[CLDN6]_L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号524）

>XENP35387 C6−30[CLDN6]_H2_L1_Fab−[抗CD3]_L1. 47_H1. 32_scFv(GKPGS)4−IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]_H2_IgG1_PVA_/S267K IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号525）

鎖2−[抗CD3]_L1. 47_H1. 32_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTI
SGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA
ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR
HGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号526）

鎖3−C6−30[CLDN6]_L1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号527）

【図２１Ａ】

>XENP34233 C6−30[CLDN6]_H1_L1_Fab−C6−30[CLDN6]_H1_L1_Fab_(G4S)2_[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4_(G4S)2_Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q−IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

鎖1−C6−30[CLDN6]_H1_IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号528）

鎖2−C6−30[CLDN6]_H1_Fab_(G4S)2_[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4_(G4S)2_Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号529）

鎖3−C6−30[CLDN6]_L1_軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号530）

【図２１Ｂ】

>XENP34638 C6−30[CLDN6]_H2_L1_Fab−C6−30[CLDN6]_H2_L1_Fab_(G4S)2_[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4_(G4S)2−IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]_H2_IgG1_pI(−)_等配電子体_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号531）

鎖2−C6−30[CLDN6]_H2_(G4S)2_[抗CD3]_L1. 47_H1. 30_scFv(GKPGS)4_(G4S)2_Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIPSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号532）

鎖3−C6−30[CLDN6]_L1_軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号533）

【図２２Ａ】

>XENP35386 C6−30[CLDN6]__H1__L1__Fab−C6−30[CLDN6]__H1__L1__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号534）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1__L1__Fab__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号535）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号536）

>XENP35388 C6−30[CLDN6]__H2__L1__Fab−C6−30[CLDN6]__H2__L1__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H2__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号537）

【図２２Ｂ】

鎖2−C6−30[CLDN6]__H2__L1__Fab__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号538）

鎖3−C6−30[CLDN6]__ L1__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSSPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号539）

539）

>XENP37227 C6−30[CLDN6]__H1. 9__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 9__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 9__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号540）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 9__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号541）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号542）

【図２２Ｃ】

>XENP37228 C6−30[CLDN6]__H1. 19__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 19__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 19__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTATYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号543）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 19__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTATYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号544）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号545）

>XENP37229 C6−30[CLDN6]__H1. 22__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 22__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 22__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号546）

【図２２Ｄ】

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 22__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号547）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号548）

>XENP37230 C6−30[CLDN6]__H1. 22__L1. 189__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 22__L1. 189__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 22__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号549）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 22__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARILYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号550）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 189__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号551）

【図２２Ｅ】

>XENP37231 C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 24__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号552）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 24__(G4S)2__[抗CD3]__
L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号553）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号554）

>XENP37232 C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 189__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 189__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 24__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号555）

【図２２Ｆ】

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 24__(G4S)2__[抗CD3]__
L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号556）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 189__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSGPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号557）

>XENP37233 C6−30[CLDN6]__H2. 91__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H2. 91__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

鎖1−C6−30[CLDN6]__H2. 91__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号558）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H2. 91__(G4S)2__[抗CD3]__
L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号559）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号560）

【図２２Ｇ】

>XENP37547 C6−30[CLDN6]__H2. 91__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H2. 91__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−C6−30[CLDN6]__H2. 91__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK （配列番号561）

鎖2−C6−30[CLDN6]__H2. 91__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYTFTEYTMHWVRQMPGKSLEWMGGIDPNNFNTHYNQKFQGHVTISVDKSIS
TAYLQWSSLKASDTAMYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK （配列番号562）

鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号563）

>XENP37545 C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 187__Fab−C6−30[CLDN6]__H1. 24__L1. 187__Fab__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2−IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−C6−30[CLDN6]__H1. 24__IgG1__pI(−)__等配電子体__A__PVA__/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNGNTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYLGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK （配列番号564）

【図２２Ｈ】

鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 24__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK （配列番号567）

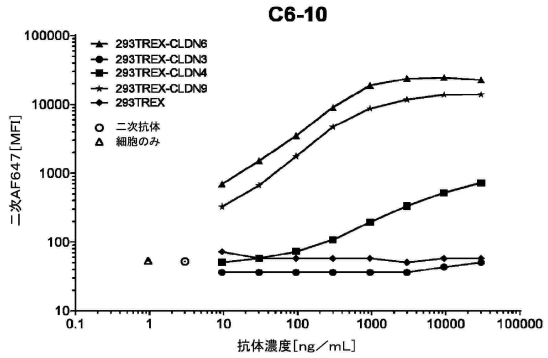
鎖2−C6−30[CLDN6]__H1. 9__(G4S)2__[抗CD3]__L1. 47__H1. 32__scFv(GKPGS)4__(G4S)2__Fc(222)__IgG1__PVA__/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK （配列番号568）

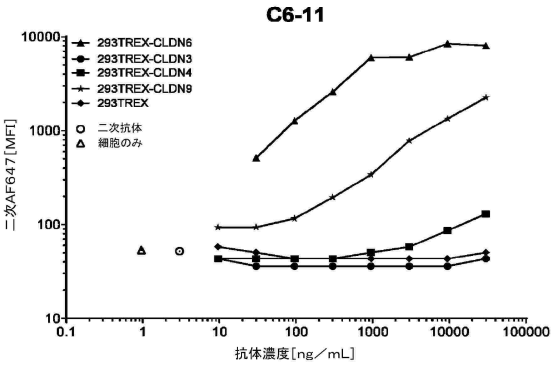
鎖3−C6−30[CLDN6]__L1. 187__軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号569）

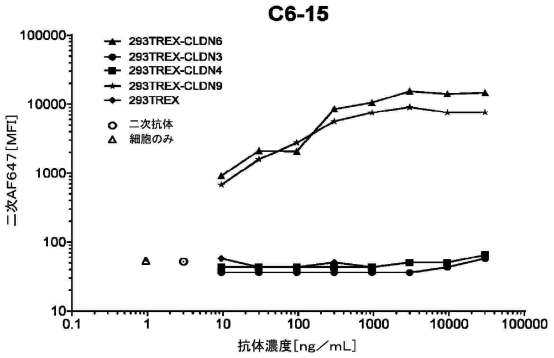
【図２３Ａ】



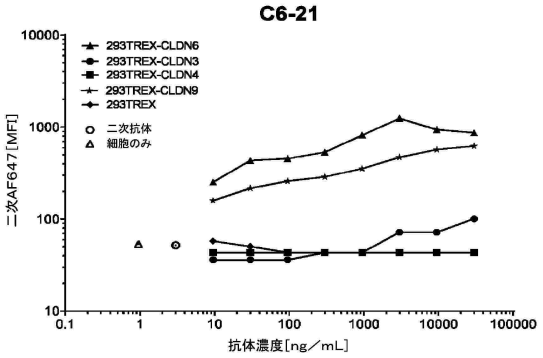
【図２３Ｂ】



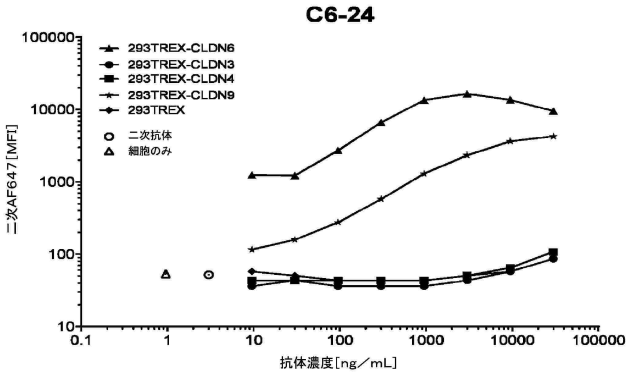
【図２３Ｃ】



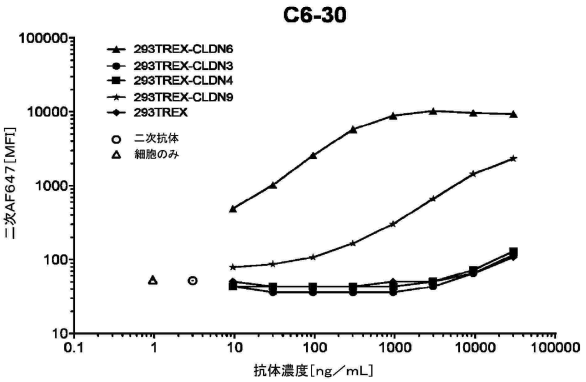
【図２３Ｄ】



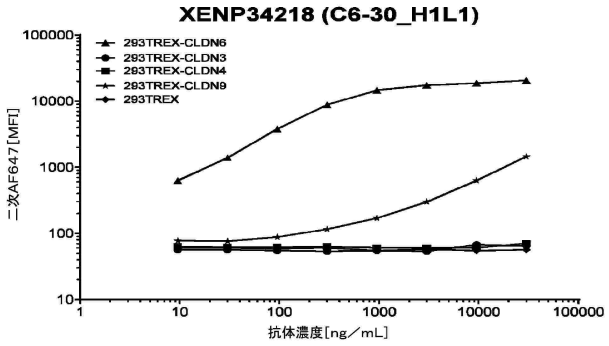
【図２３Ｅ】



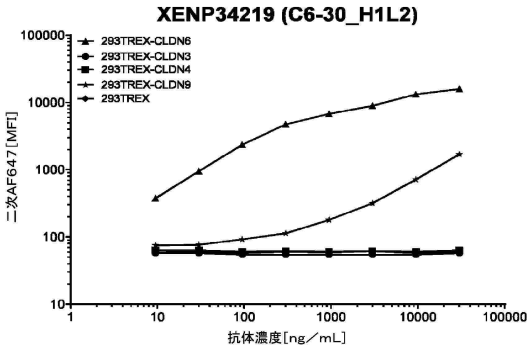
【図２３Ｆ】



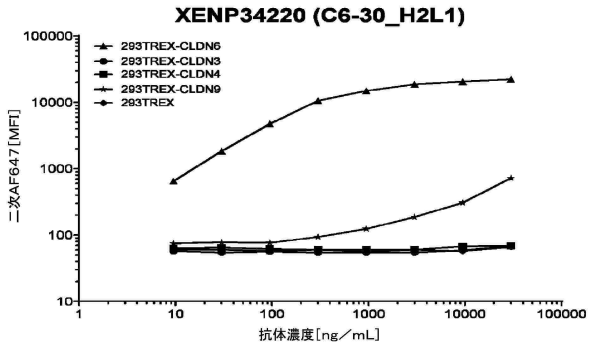
【図２４Ａ】



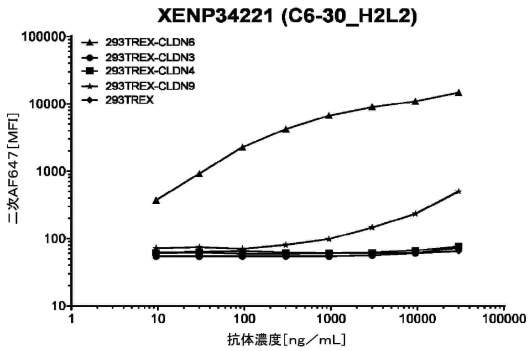
【図２４Ｂ】



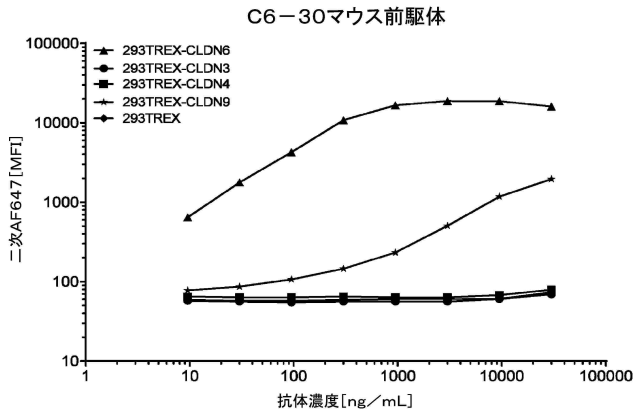
【図２４Ｃ】



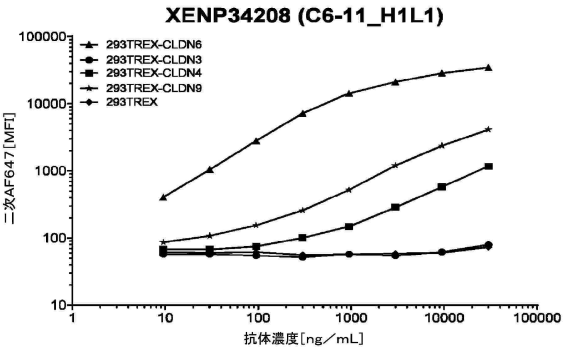
【図２４Ｄ】



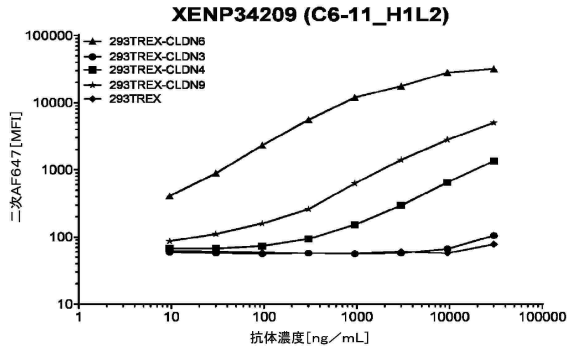
【図２４Ｅ】



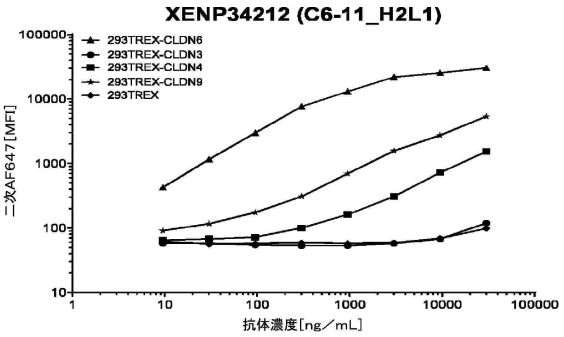
【図２５Ａ】



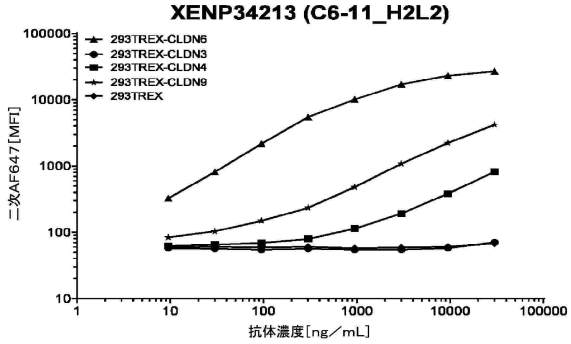
【図２５Ｂ】



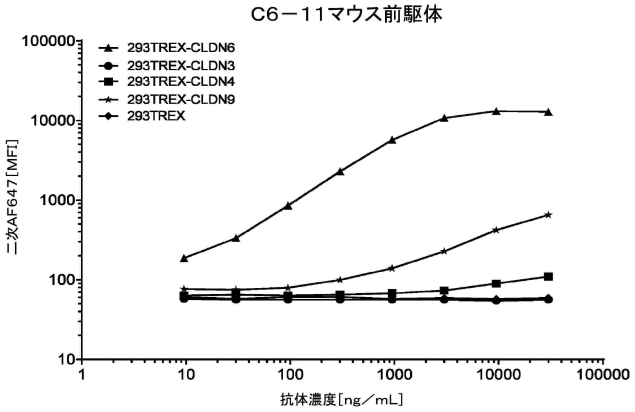
【図２５Ｃ】



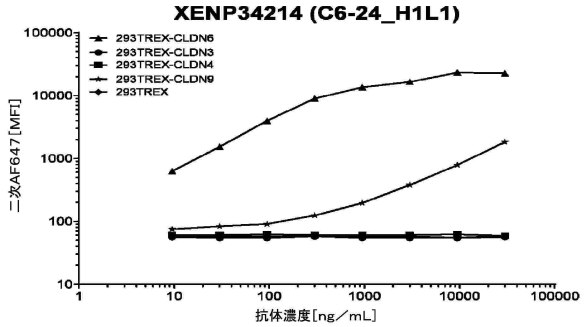
【図２５Ｄ】



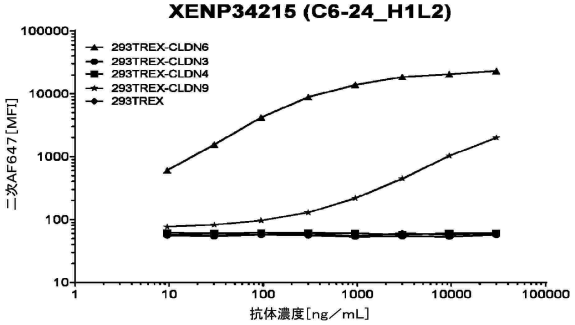
【図２５Ｅ】



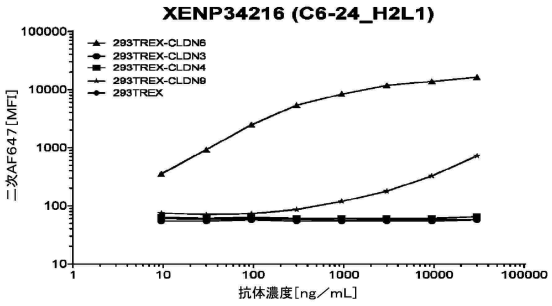
【図２６Ａ】



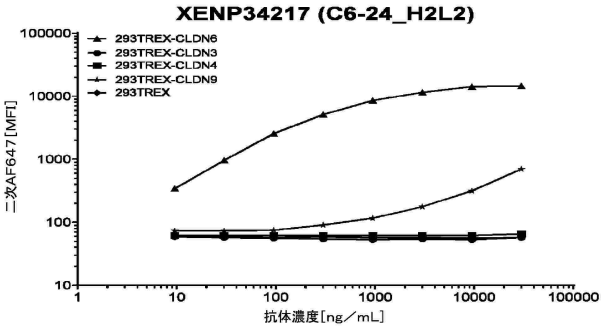
【図２６Ｂ】



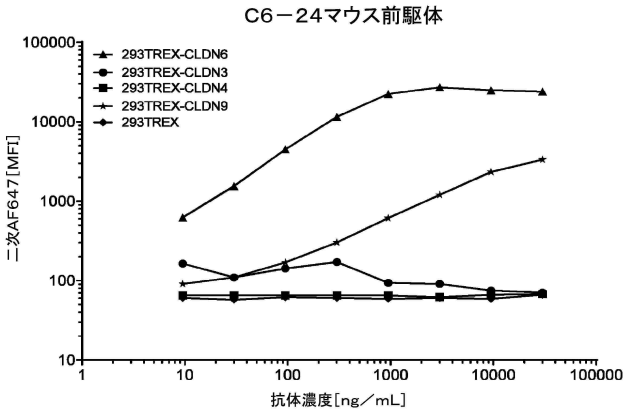
【図２６Ｃ】



【図２６Ｄ】



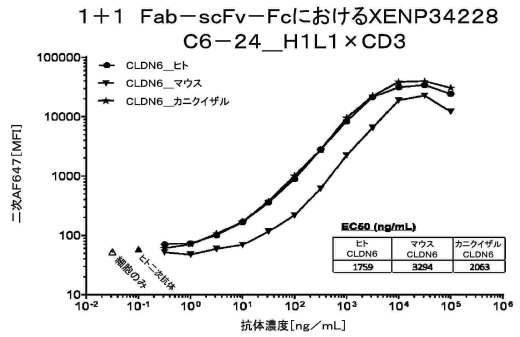
【図２６Ｅ】



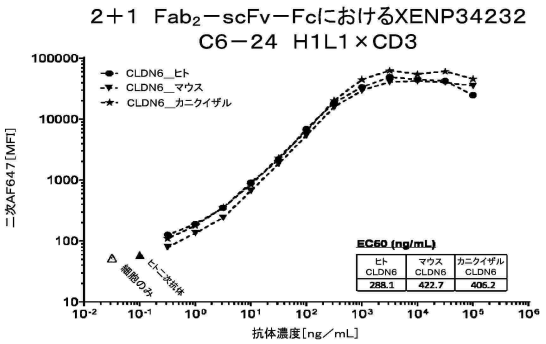
【図２７】

	C6－30バリアント	VH変異（Kabat）	推定CLDN6 EC50（ng／mL）	推定CLDN9 EC50（ng／mL）	推定CLDN9／CLDN6 EC50比	30．1 H2L1に対して正規化したCLDN9／CLDN6 EC50比
XENP34220	H2L1	-	870.8	5821.0	6.7	1.0
XENP35085	H1.1_L1	D52S	2509.0	15452.5	6.2	0.9
XENP35086	H1.2_L1	D52N	1459.0	12133.9	8.3	1.2
XENP35087	H1.3_L1	P52aS	685.5	2818.4	4.1	0.6
XENP35088	H1.4_L1	P52aA	1124.0	5333.3	4.7	0.7
XENP35089	H1.5_L1	N53Q	1696.0	12560.3	7.4	1.1
XENP35091	H1.7_L1	N54Q	666.9	3357.4	5.0	0.8
XENP35092	H1.8_L1	G55D	2017.0	7261.1	3.6	0.5
XENP35093	H1.9_L1	G55A	1042.0	7430.2	7.1	1.1
XENP35094	H2.1_L1	D52S	1802.0	9817.5	5.4	0.8
XENP35095	H2.2_L1	D52T	2111.0	11912.4	5.6	0.8
XENP35096	H2.3_L1	P52aS	1001.0	5116.8	5.1	0.8
XENP35097	H2.4_L1	P52aG	1190.0	4446.3	3.7	0.6
XENP35098	H2.5_L1	N53Q	2204.0	7063.2	3.2	0.5
XENP35099	H2.6_L1	N54D	1628.0	13458.6	8.3	1.2
XENP35100	H2.7_L1	N54Q	800.6	3556.3	4.4	0.7
XENP35101	H2.8_L1	G55D	1190.0	9183.3	7.7	1.2

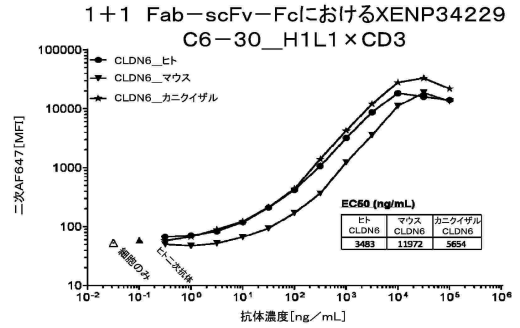
【図２８Ａ】



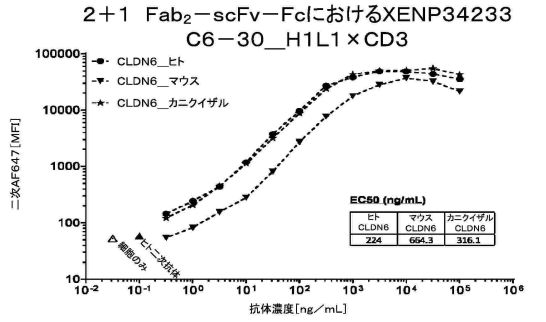
【図２８Ｂ】



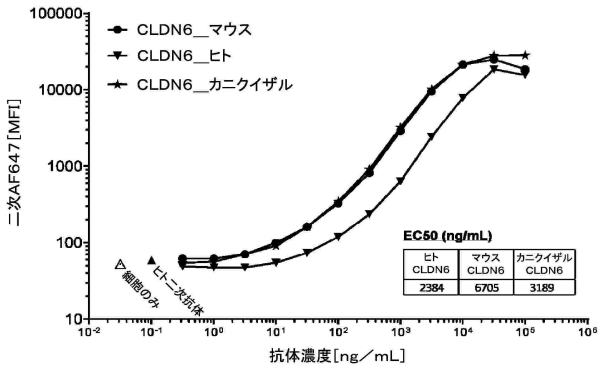
【図２８Ｃ】



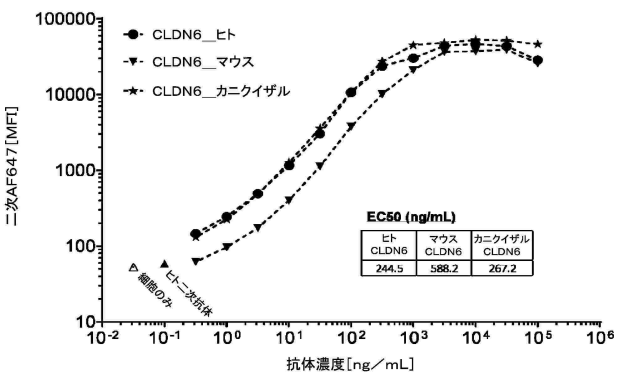
【図２８Ｄ】



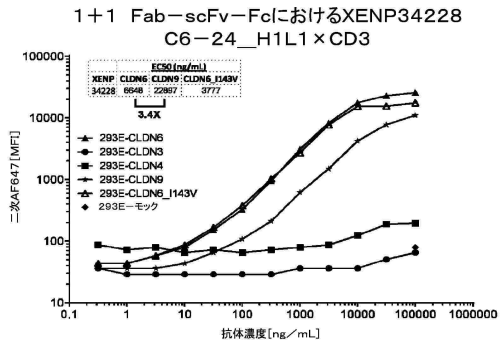
【図２８Ｅ】



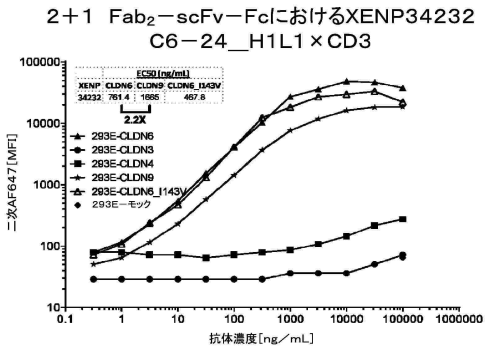
【図２８Ｆ】



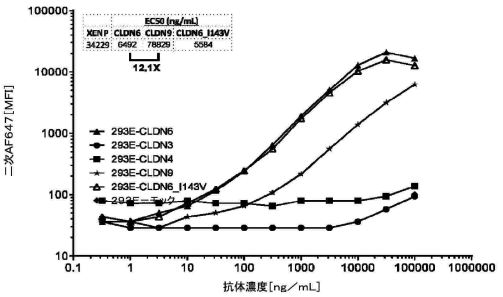
【図２９Ａ】



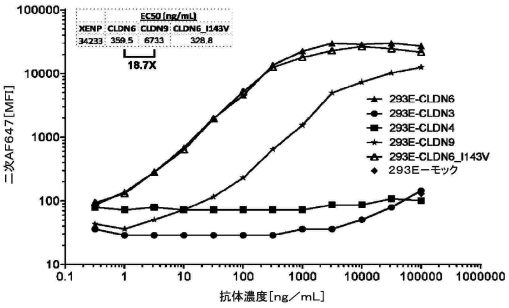
【図２９Ｂ】



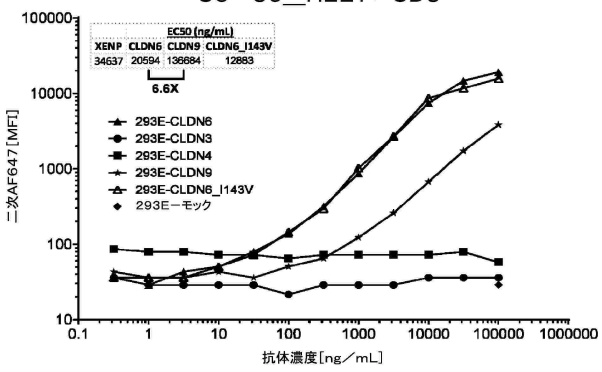
【図２９Ｃ】



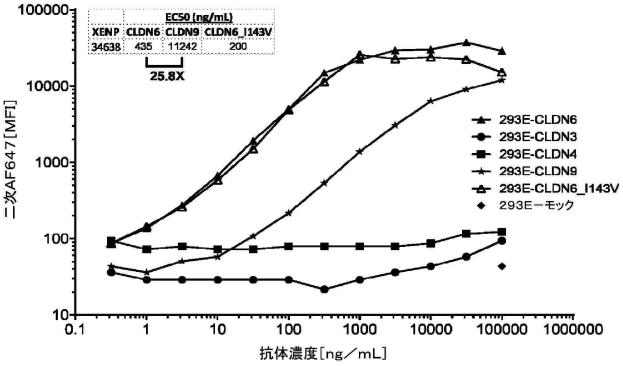
【図２９Ｄ】



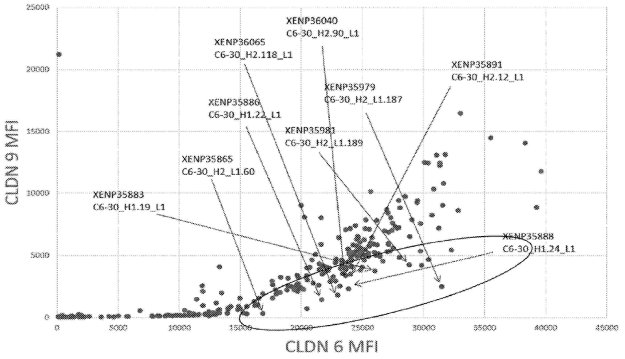
【図２９Ｅ】



【図２９Ｆ】



【図３０】



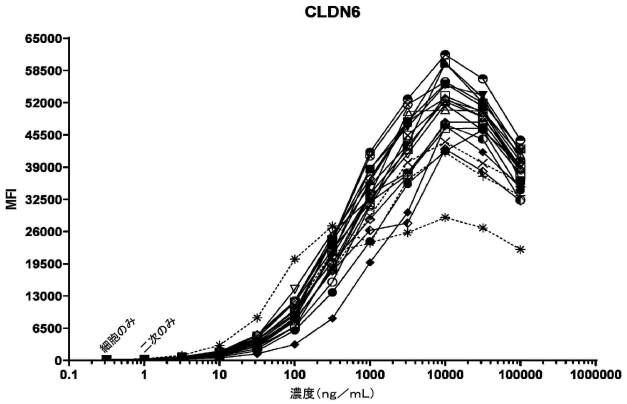
【図３１Ａ】

		EC50 (ng/ml)		
A)	C6－30 バリアント	CLDN6上	CLDN9上	CLDN9／6比
XENP26863	コンパレータ	273.8	7374	26.93
XENP34218	H1_L1	1241	54237	43.70
XENP34220	H2_L1	1632	43826	26.85
XENP35044	H2_L1.1	4338	NA	NA
XENP35047	H2_L1.4	795.2	17550	22.07
XENP35050	H2_L1.7	2218	99339	44.79
XENP35059	H2_L1.16	1276	32669	25.60
XENP35061	H2_L1.18	1248	56295	45.11
XENP35062	H2_L1.19	1225	86760	70.82
XENP35064	H2_L1.21	979.2	14147	14.45
XENP35065	H2_L1.22	1478	69069	46.73
XENP35066	H2_L1.23	1590	31803	20.00
XENP35070	H2_L1.27	1183	29684	25.09
XENP35087	*H1.3_L1*	1198	31760	26.51
XENP35088	H1.4_L1	1286	29242	22.74
XENP35090	H1.6_L1	1556	44628	28.68
XENP35091	H1.7_L1	1433	31427	21.93
XENP35092	H1.8_L1	1160	24998	21.55
XENP35093	H1.9_L1	978	53115	54.31
XENP35096	H2.3_L1	1241	110298	88.88
XENP35097	H2.4_L1	1103	72866	66.06
XENP35100	H2.7_L1	1139	63509	55.76
XENP35101	H2.8_L1	24783	1061	0.04
XENP35102	H2.9_L1	3526	1432	0.41

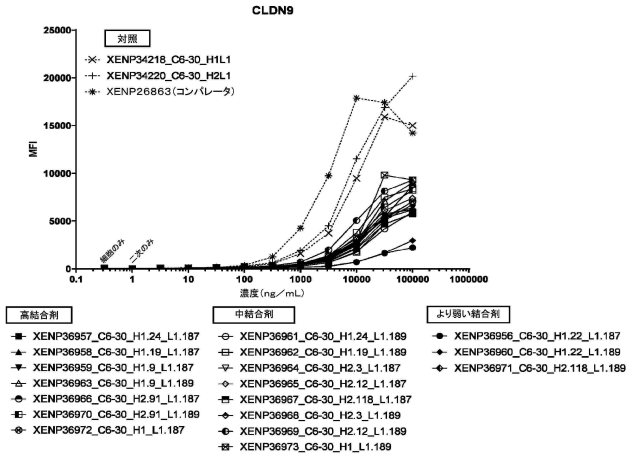
【図３１Ｂ】

		EC50 (ng/ml)		
B)	C6－30 バリアント	CLDN6上	CLDN9上	CLDN9／6比
XENP26863	コンパレータ	73.97	1874	25.33
XENP34218	H1_L1	344.3	11556	33.56
XENP34220	H2_L1	390.8	11056	28.29
XENP35090	H1.6_L1	902.7	7062	7.82
XENP35865	H2_L1.60	685.7	123972	180.80
XENP35883	H1.19_L1	617.2	16767	27.17
XENP35886	H1.22_L1	941.1	24483	26.02
XENP35888	H1.24_L1	657.4	43820	66.66
XENP35890	H2.11_L1	408.1	34071	83.49
XENP35891	H2.12_L1	473.6	44135	93.19
XENP35929	H2_L1.107	791.8	99068	125.12
XENP35936	H2_L1.114	828.6	57436	69.32
XENP35979	H2_L1.187	323	29169	90.31
XENP35981	H2_L1.189	403.5	31700	78.56
XENP36021	H2.71_L1	902.4	49328	54.66
XENP36022	H2.72_L1	513.9	47177	91.80
XENP36025	H2.75_L1	1343	61089	45.49
XENP36040	H2.90_L1	705.5	66108	93.70
XENP36041	H2.91_L1	449.4	32521	72.37
XENP36065	H2.118_L1	783	491857	628.17
XENP36066	H2.119_L1	567	18031	31.80

【図３２Ａ】



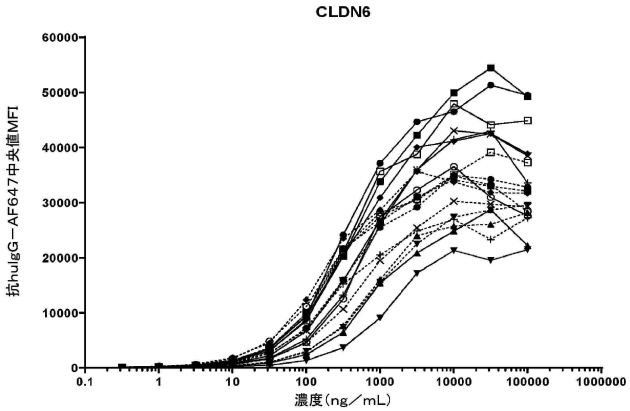
【図３２Ｂ】



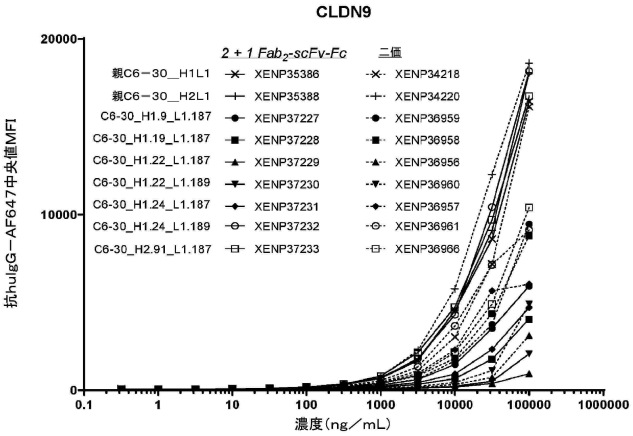
【図３３】

C6－30バリアント	CLDN6 EC50	CLDN9 EC50	CLDN9／CLDN6 EC50比	CLDN6 AUC	CLDN9 AUC	CLDN6／CLDN9 AUC比
XENP34218_H1L1	373.2	8594	23.02787	3.88E+09	1.38E+09	2.802246
XENP34220_H2L1	294.7	10485	35.57855	3.62E+09	1.64E+09	2.20981
XENP26863 (COMPARATOR)	42.24	2146	50.80492	2.55E+09	1.58E+09	1.616028
XENP36956_H1.22_L1.187	658.3	29584	44.94	4.07E+09	1.61E+08	25.34196
XENP36957_H1.24_L1.187	305.3	21240	69.57091	4.63E+09	4.41E+08	10.49091
XENP36958_H1.19_L1.187	414.6	17235	41.57019	4.91E+09	4.92E+08	9.969486
XENP36959_H1.9_L1.187	392.2	18873	48.12086	4.92E+09	5.09E+08	9.67232
XENP36960_H1.22_L1.189	1072	60046	56.01306	3.93E+09	1.88E+08	20.88547
XENP36961_H1.24_L1.189	562.1	31368	55.80502	4.63E+09	4.2E+08	11.03723
XENP36962_H1.19_L1.189	450.1	15252	33.8858	4.6E+09	6.85E+08	6.710047
XENP36963_H1.9_L1.189	451.6	25916	57.38707	4.69E+09	6.73E+08	6.95726
XENP36964_H2.3_L1.187	259.5	26066	100.447	4.42E+09	4.94E+08	8.951393
XENP36965_H2.12_L1.187	279.1	16705	59.8531	4.57E+09	5.79E+08	7.881124
XENP36966_H2.91_L1.187	349.9	19604	56.02744	5.27E+09	5.24E+08	10.05439
XENP36967_H2.118_L1.187	313.6	26403	84.19324	4.29E+09	4.38E+08	9.796817
XENP36968_H2.3_L1.189	452	36292	80.29204	4.37E+09	5.86E+08	7.458967
XENP36969_H2.12_L1.189	295.1	11508	38.99695	4.02E+09	7.66E+08	5.251557
XENP36970_H2.91_L1.189	394.6	24490	62.06285	4.91E+09	6.15E+08	7.988906
XENP36971_H2.118_L1.189	378.8	14082	37.17529	3.6E+09	5.18E+08	6.948966
XENP36972_H1_L1.187	307.6	16192	52.63979	4.9E+09	5.34E+08	9.166706
XENP36973_H1_L1.189	466.5	18579	39.82637	4.55E+09	8.06E+08	5.640381

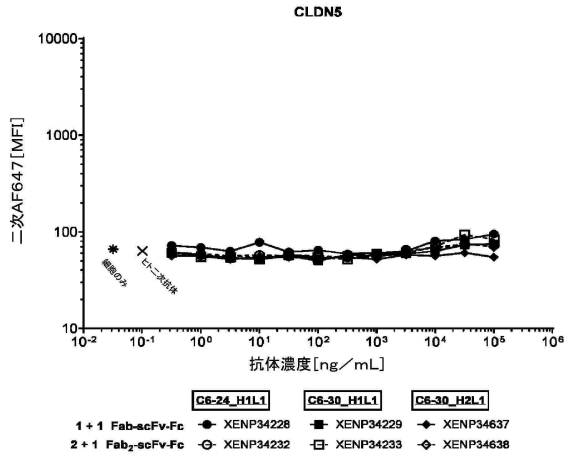
【図３４Ａ】



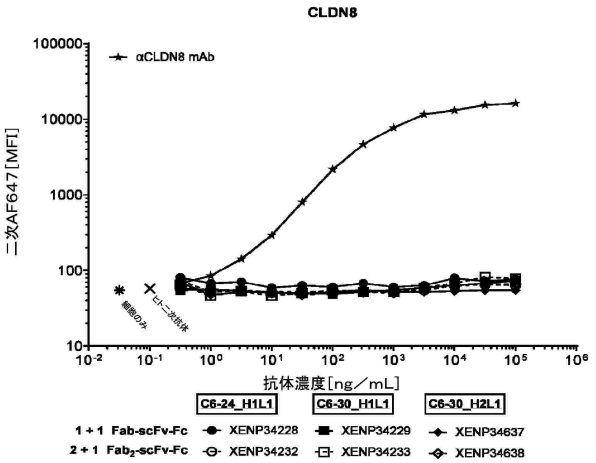
【図３４Ｂ】



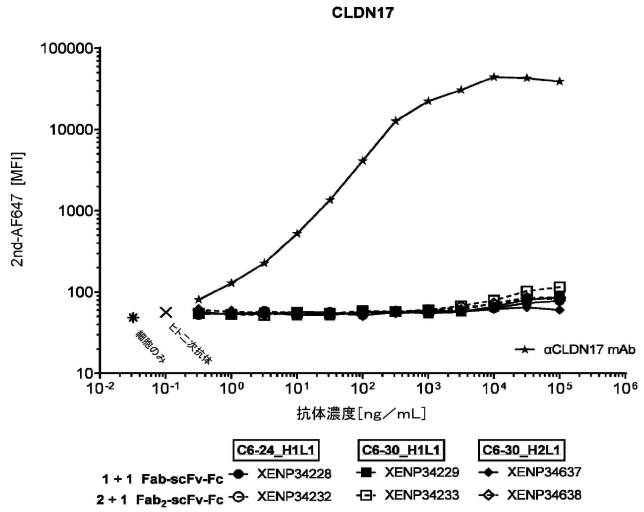
【図３５Ａ】



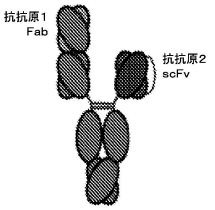
【図３５Ｂ】



【図３５Ｃ】

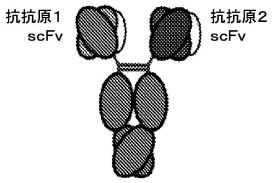


【図３６Ａ】



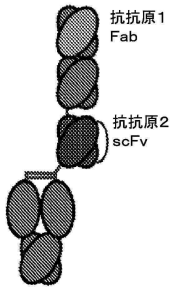
ボトルオープナー又は
1＋1 Fab－scFv－Fc

【図３６Ｂ】



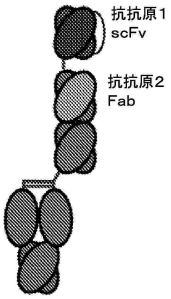
デュアルscFv

【図３６Ｃ】



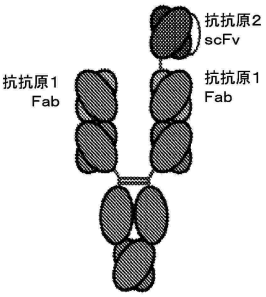
ワンアームセントラルーscFv

【図３６Ｄ】



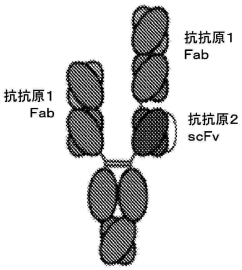
ワンアームscFv－mAb

【図３６Ｅ】



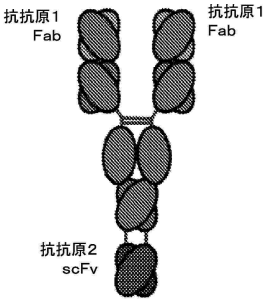
scFv-mAb

【図３６Ｆ】



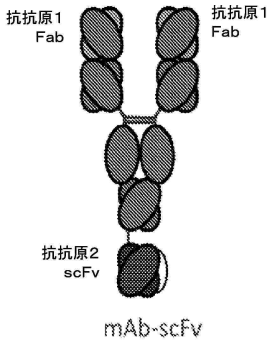
セントラルscFv又は
2＋1 Fab2－scFv－Fc

【図３６Ｇ】

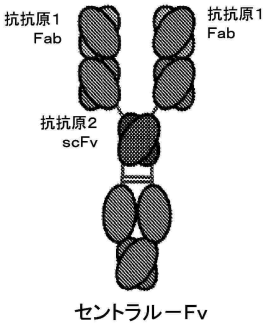


mAb-Fv

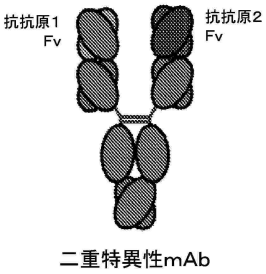
【図３６Ｈ】



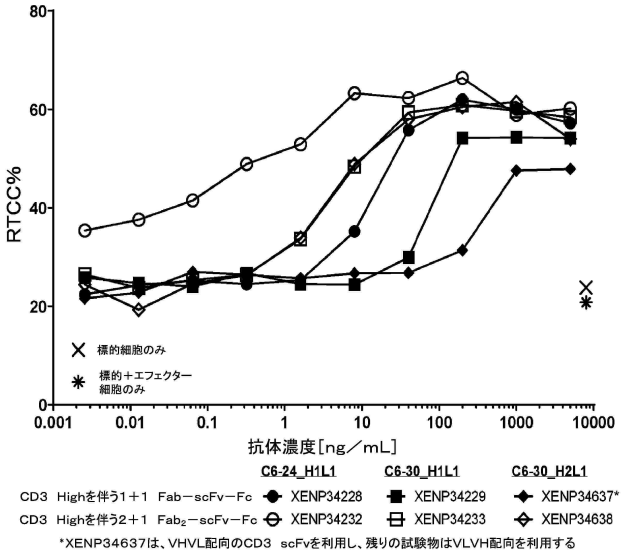
【図３６Ｉ】



【図３６Ｊ】

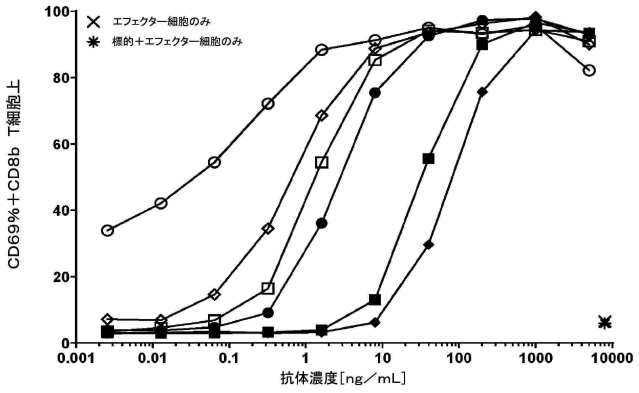


【図３７】

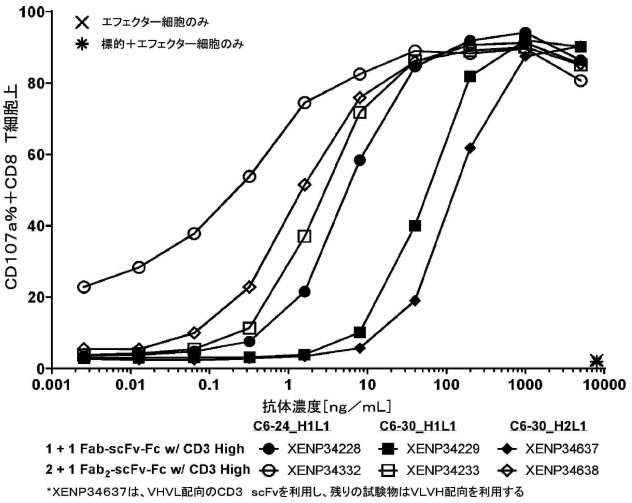


Sample ID	Format	FV	Humanization	PA-1 RTCC average EC50 (ng/mL)
XENP34229	1+1	C6-30	H1L1	75.6 ± 32.3
XENP34233	2+1	C6-30	H1L1	5.3 ± 1.5
XENP34637	1+1	C6-30	H2L1	205.5 ± 115.4
XENP34638	2+1	C6-30	H2L1	2.4 ± 1.2
XENP34228	1+1	C6-24	H1L1	11.4 ± 1.3
XENP34232	2+1	C6-24	H1L1	1.0 ± 0.9

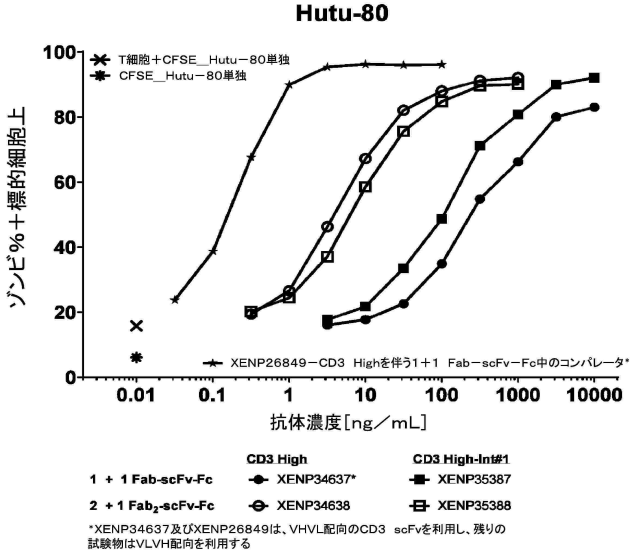
【図３８Ａ】



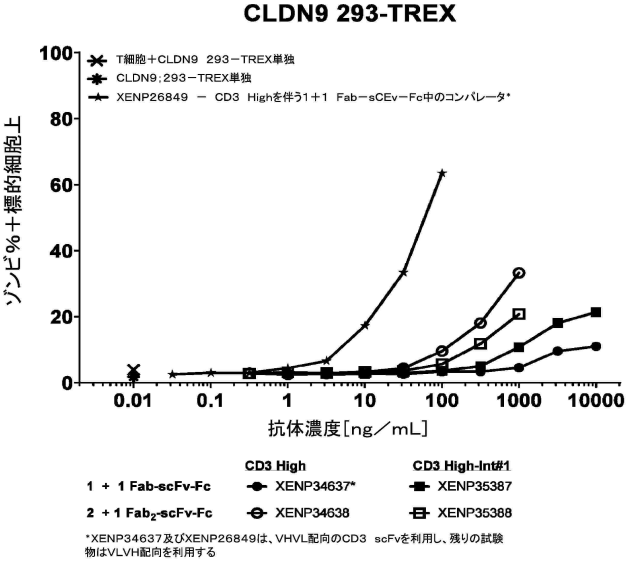
【図３８Ｂ】



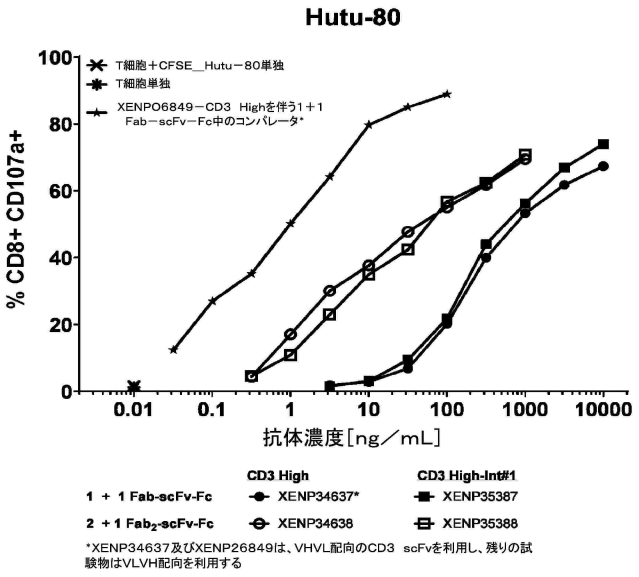
【図３９Ａ】



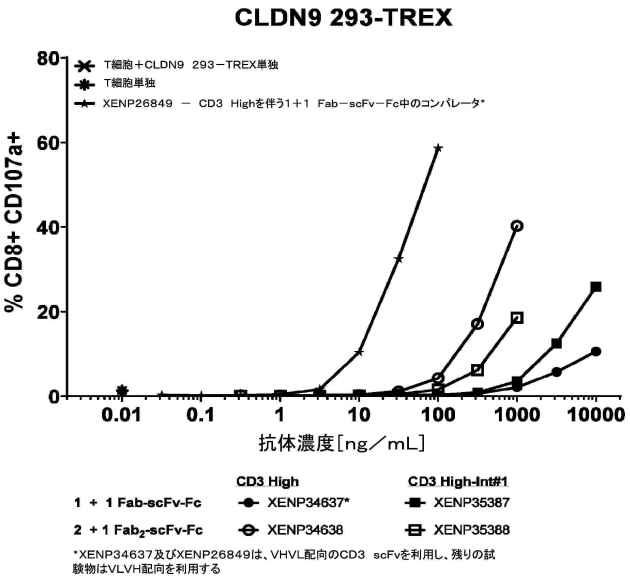
【図３９Ｂ】



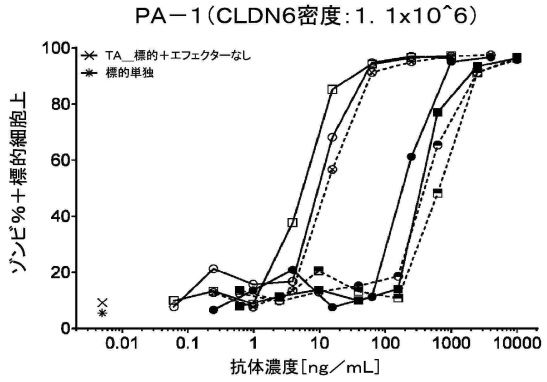
【図４０Ａ】



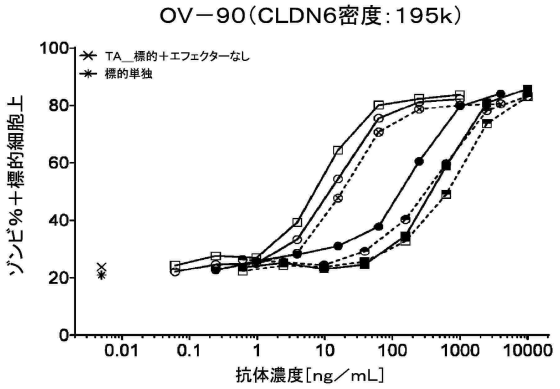
【図４０Ｂ】



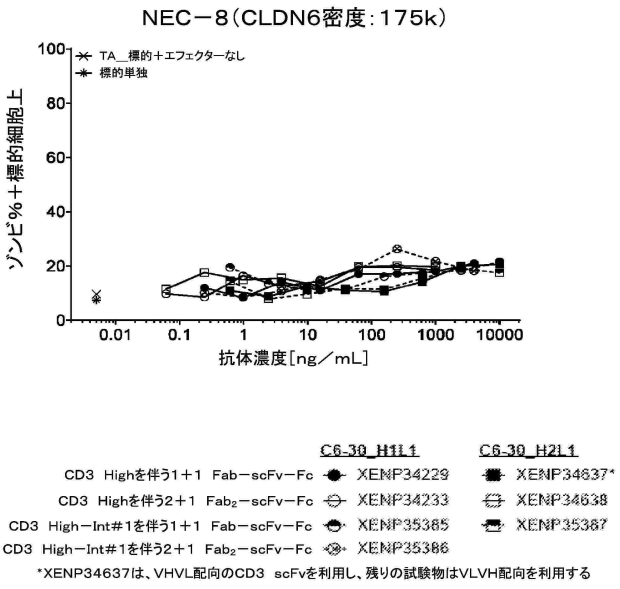
【図４１Ａ】



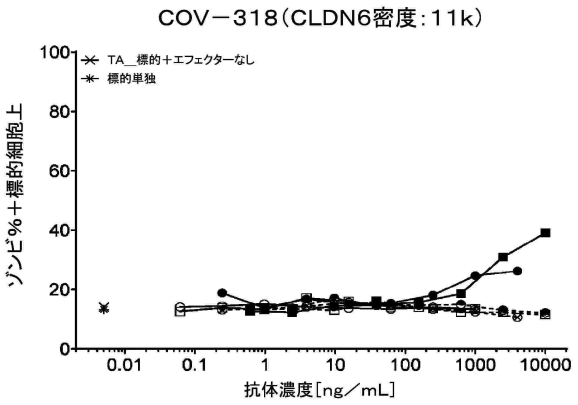
【図４１Ｂ】



【図４１Ｃ】



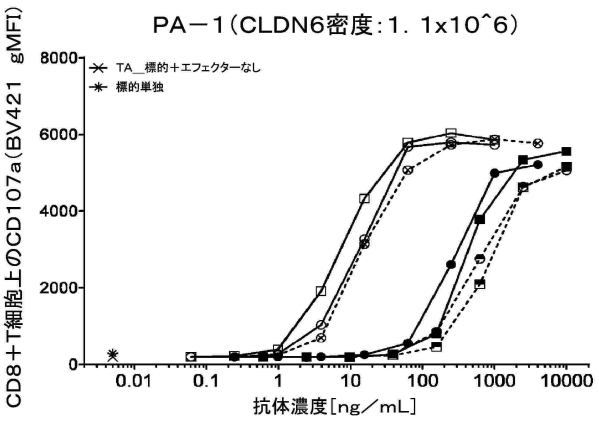
【図４１Ｄ】



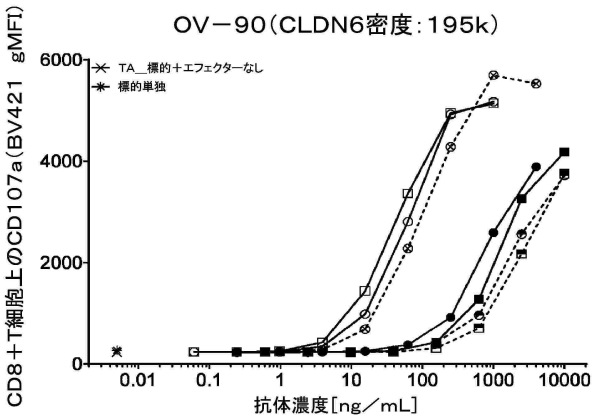
【図４２】

EC50_%Zombie+ on targets (ng/mL)		
	PA-1	OV-90
XENP34229	287	200.3
XENP34233	12.44	14.38
XENP34637	469.7	590.5
XENP34638	5.989	9.29
XENP26849	0.1084	0.299
XENP28817	1.352	5.173
XENP35385	570.1	472
XENP35386	14.26	19.19
XENP35387	1045	908.3

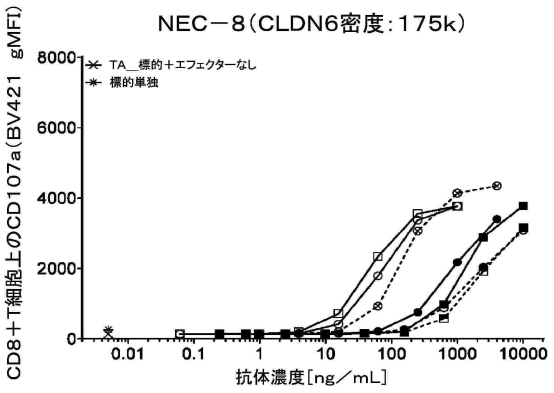
【図４３Ａ】

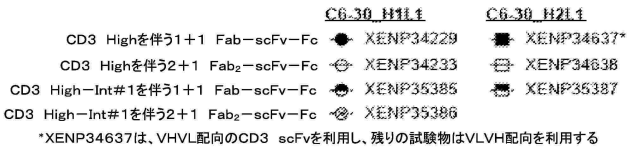


【図４３Ｂ】



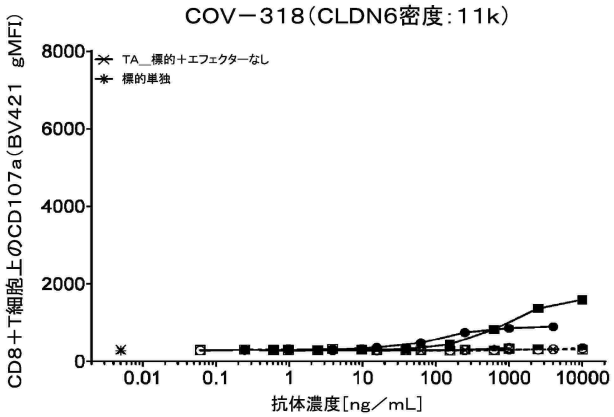
【図４３Ｃ】





*XENP34637は、VHVL配向のCD3 scFvを利用し、残りの試験物はVLVH配向を利用する

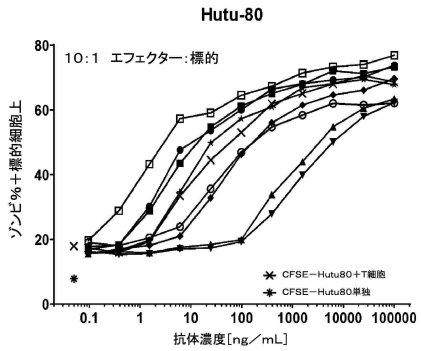
【図４３Ｄ】



【図４４】

EC50_CD107a on CD8+				
	PA-1	OV-90	NEC-8	COV-318
XENP34229	322.6	1097	1178	118
XENP34233	13.18	67.02	88.68	
XENP34637	512.9	1714	1909	1012
XENP34638	7.561	44.08	54.54	
XENP26849	0.2754	2.396	2.285	22.29
XENP28817	2.064	23.56	20.21	38.66
XENP35385	686.7	2444	2383	
XENP35386	14.72	103.9	173.2	
XENP35387	1079	4280	3613	

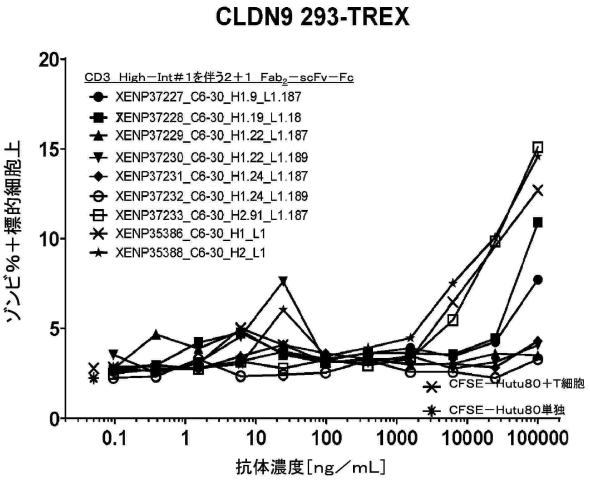
【図４５Ａ】



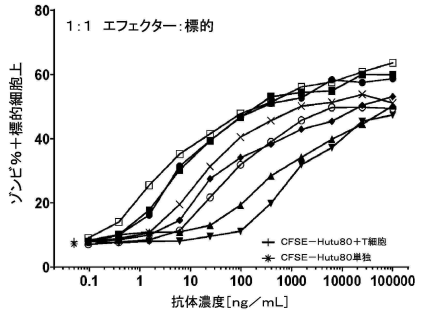
%Zombie+ on Hutu-80

XENP	EC50 (ng/ml)
37227	5.4
37228	7
37229	857
37230	1426
37231	63
37232	44
37233	2.1
35386	21
35388	12

【図４５Ｂ】



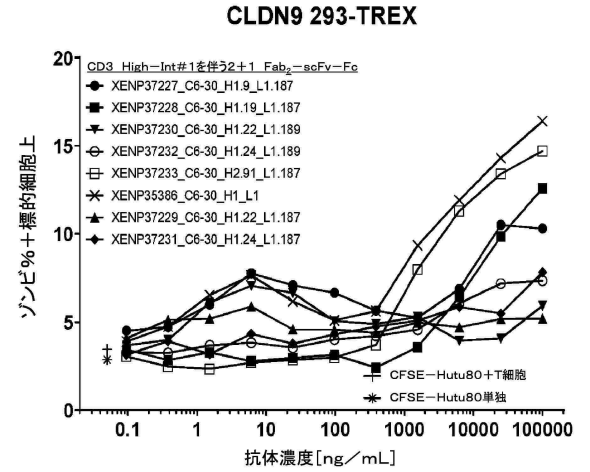
【図４６Ａ】



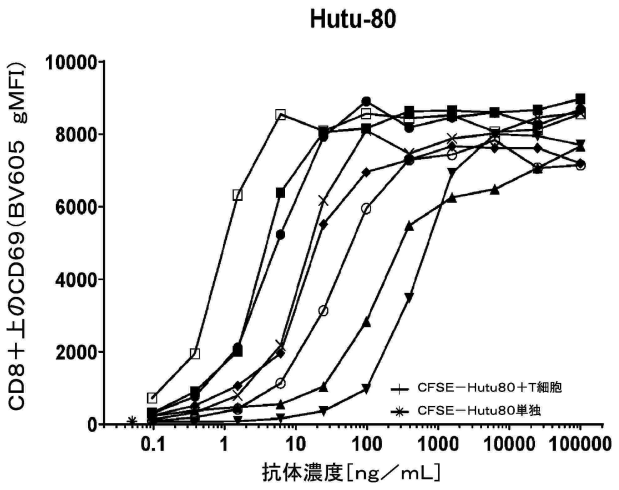
%Zombie+ on Hutu-80

XENP	EC50 (ng/ml)
37227	8.9
37228	10
37229	447
37230	1004
37231	38
37232	66
37233	7.2
35386	23

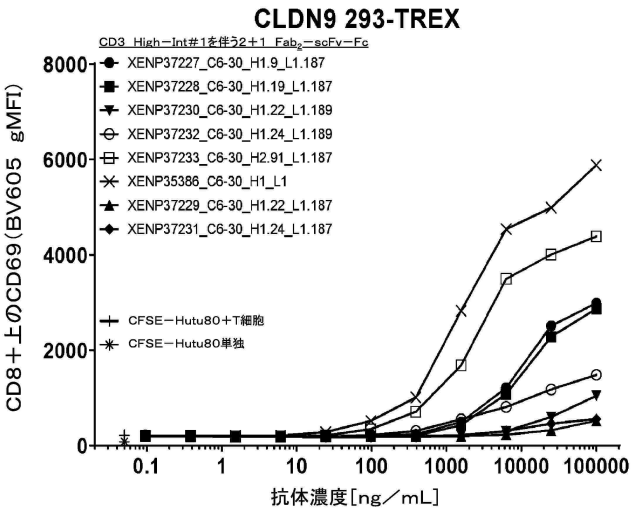
【図４６Ｂ】



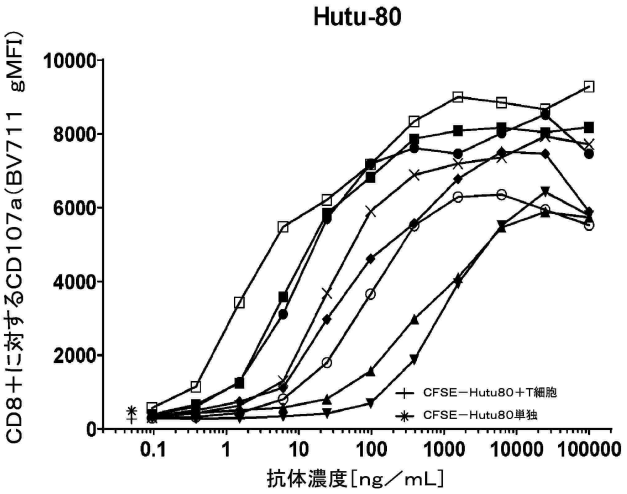
【図４７Ａ】



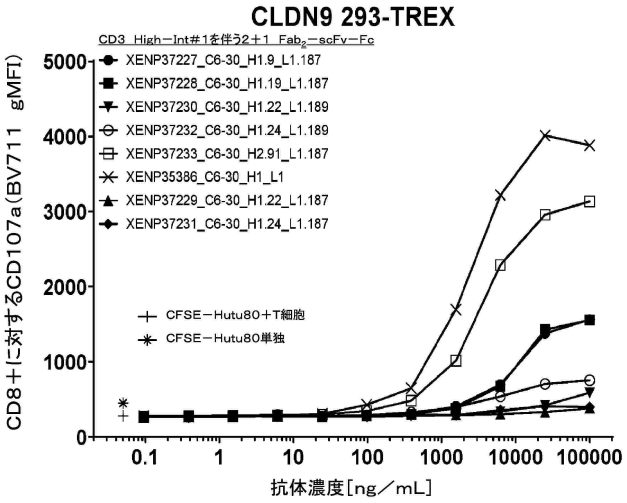
【図４７Ｂ】



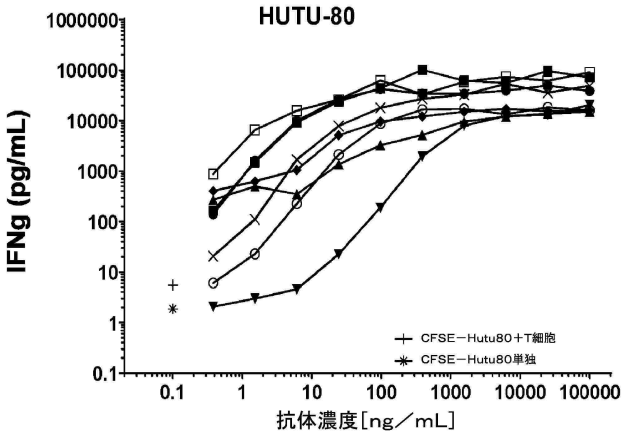
【図４８Ａ】



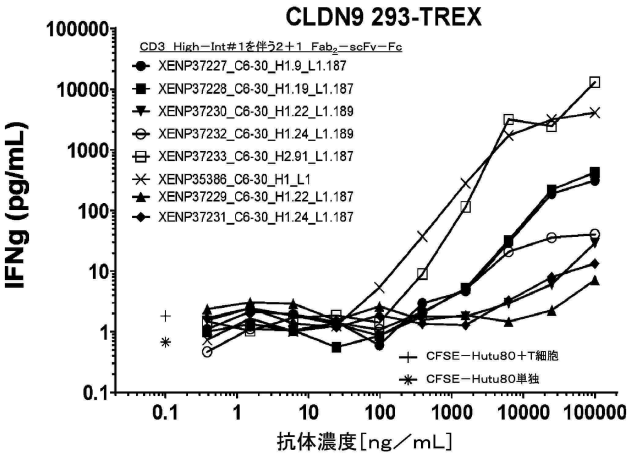
【図４８Ｂ】



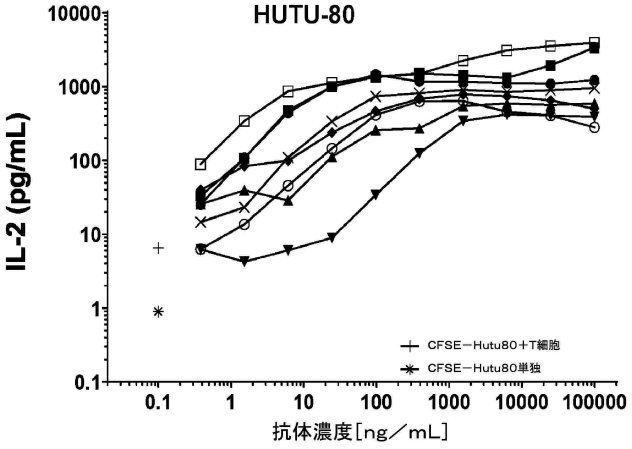
【図４９Ａ】



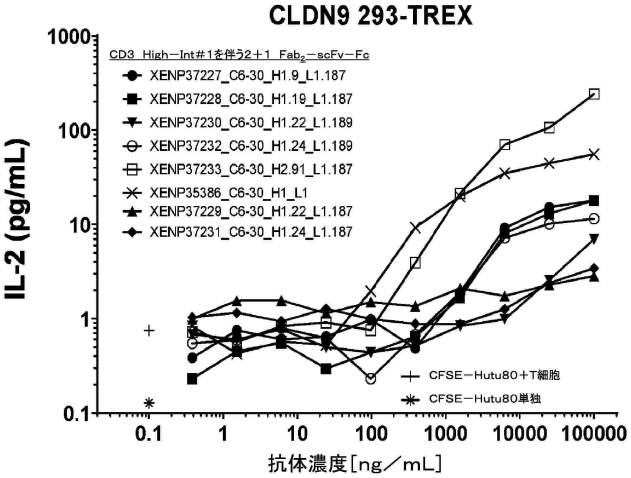
【図４９Ｂ】



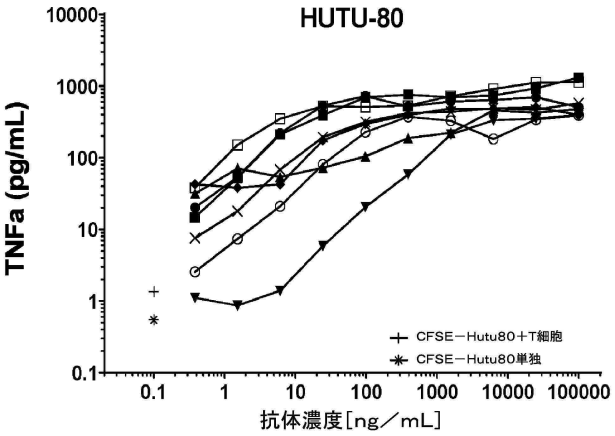
【図５０Ａ】



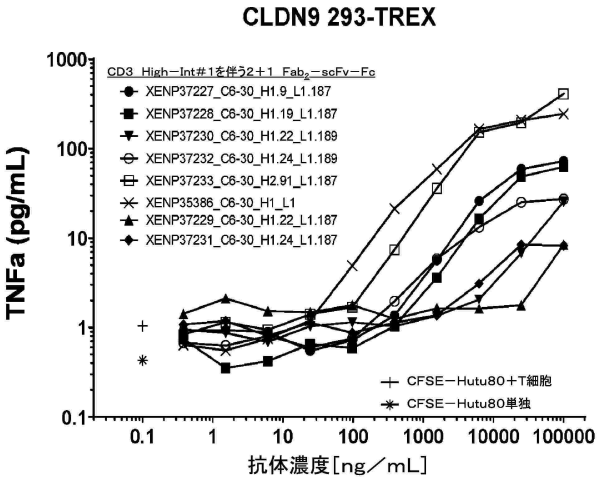
【図５０Ｂ】



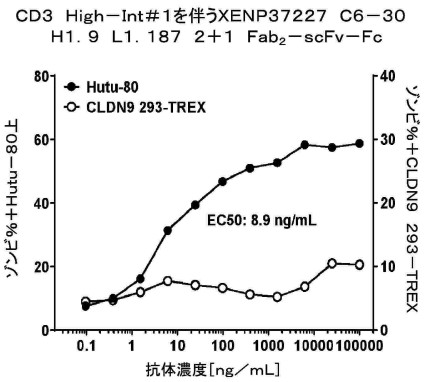
【図５１Ａ】



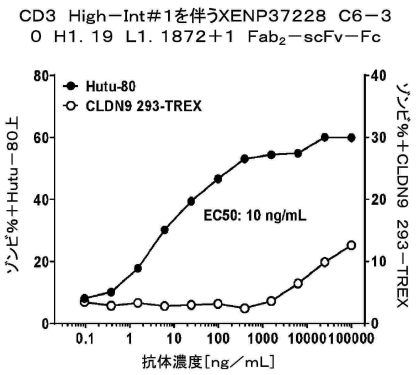
【図５１Ｂ】



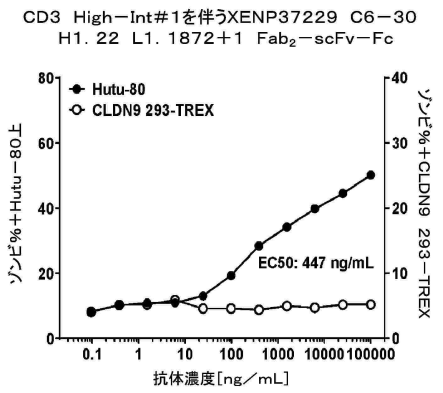
【図５２Ａ】



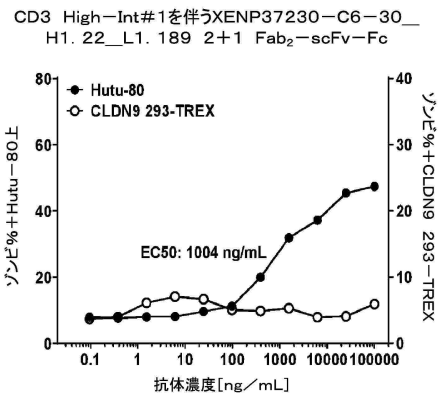
【図５２Ｂ】



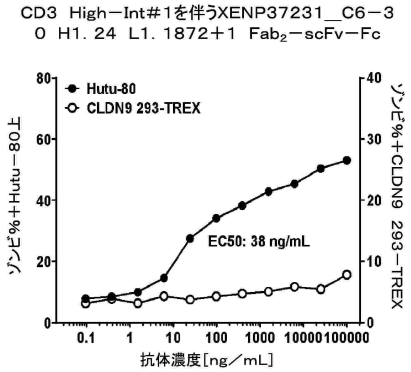
【図５２Ｃ】



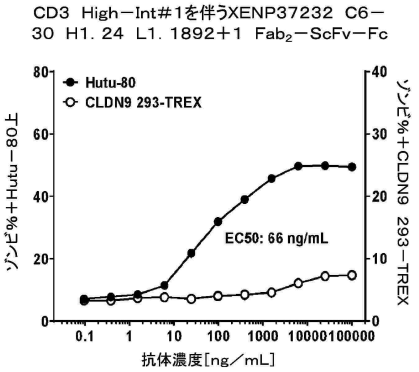
【図５２Ｄ】



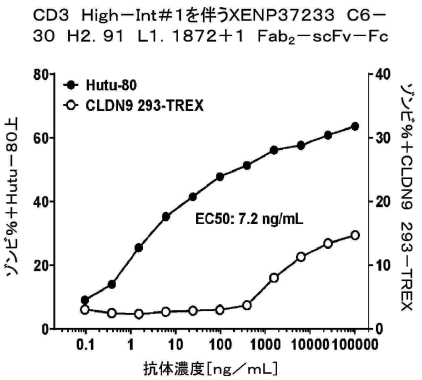
【図５２Ｅ】



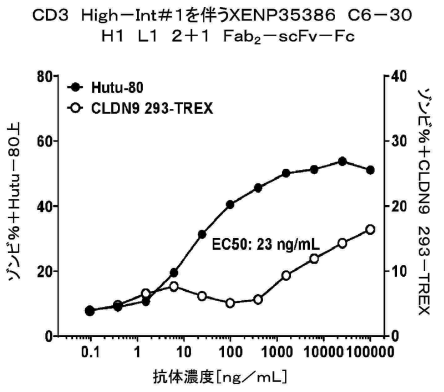
【図５２Ｆ】



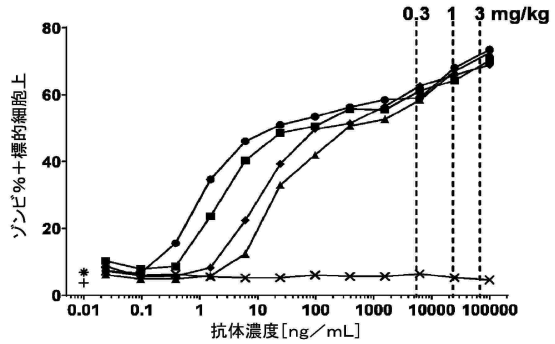
【図５２Ｇ】



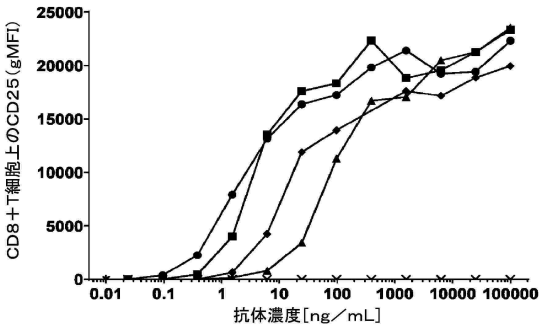
【図５２Ｈ】



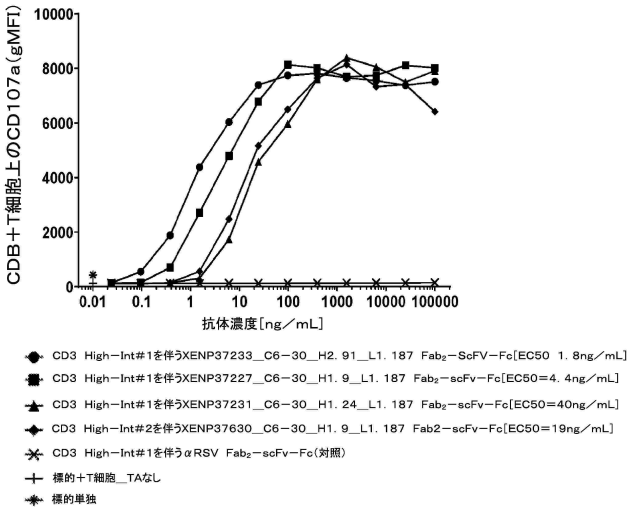
【図５３Ａ】



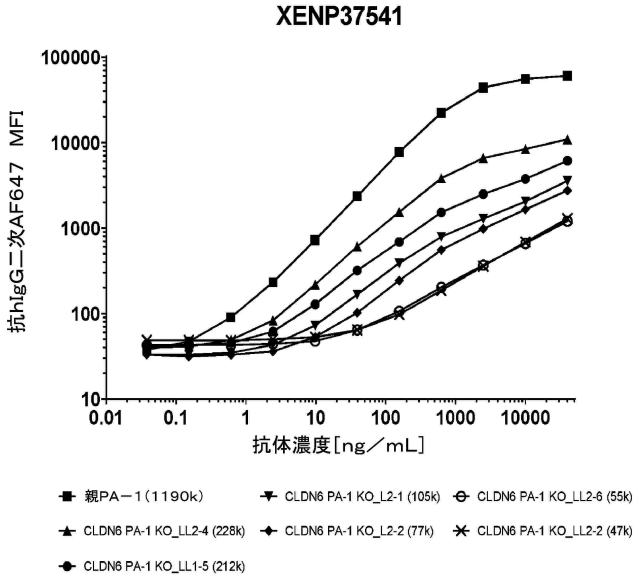
【図５３Ｂ】



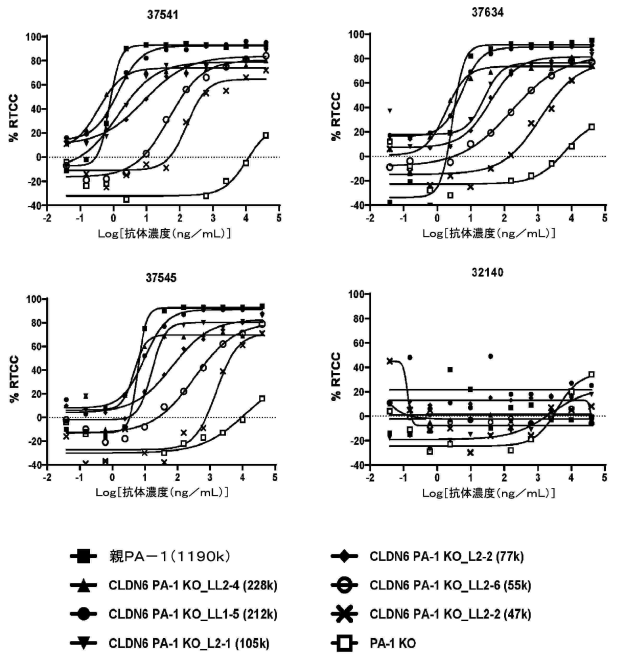
【図５３Ｃ】



【図５４】

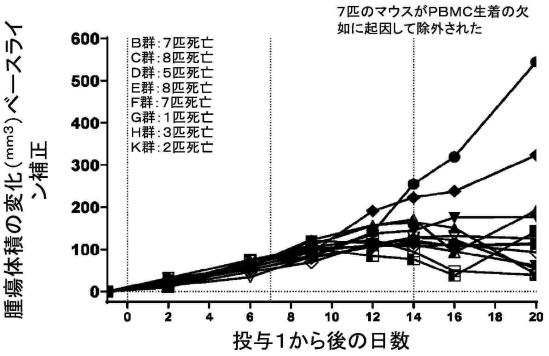


【図５５】

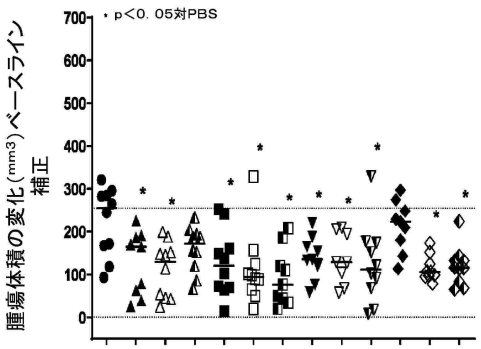


EC50	Parental (1190K)	LL2-4 (228K)	LL1-5 (212K)	L2-1 (105K)	L2-2 (77K)	LL2-6 (55K)	LL2-2 (47K)
XENP37541	0.76 ng/mL	0.35 ng/mL	1.3 ng/mL	1.4 ng/mL	8.3 ng/mL	47 ng/mL	170 ng/mL
XENP37634	2.8 ng/mL	1.8 ng/mL	5.3 ng/mL	24 ng/mL	37 ng/mL	160 ng/mL	1200 ng/mL
XENP37545	6.1 ng/mL	4.6 ng/mL	10 ng/mL	16 ng/mL	70 ng/mL	340 ng/mL	1600 ng/mL

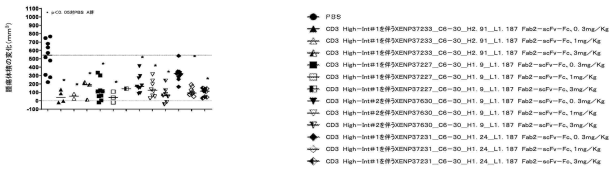
【図５６Ａ】



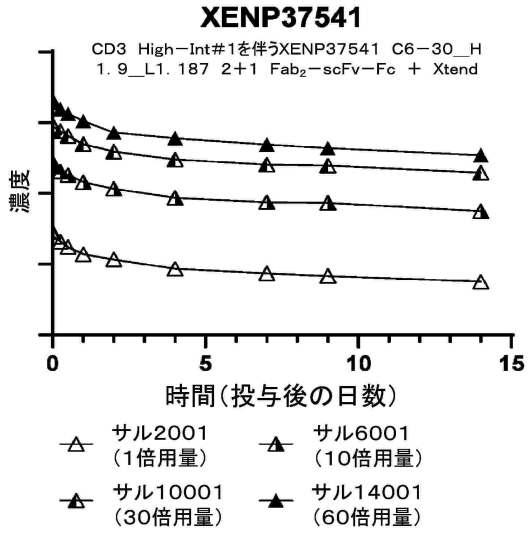
【図５６Ｂ】



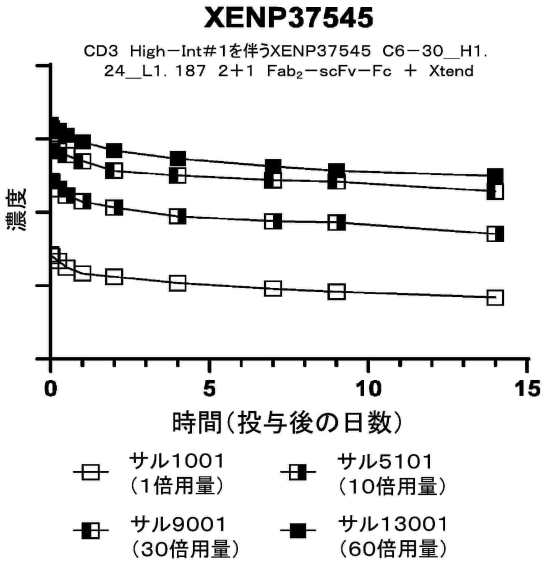
【図５６Ｃ】



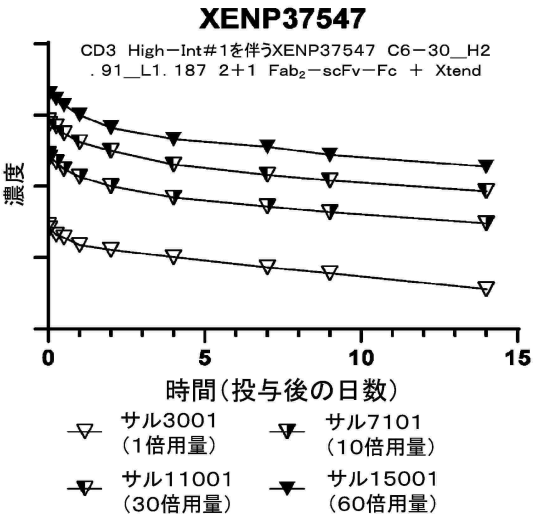
【図５７Ａ】



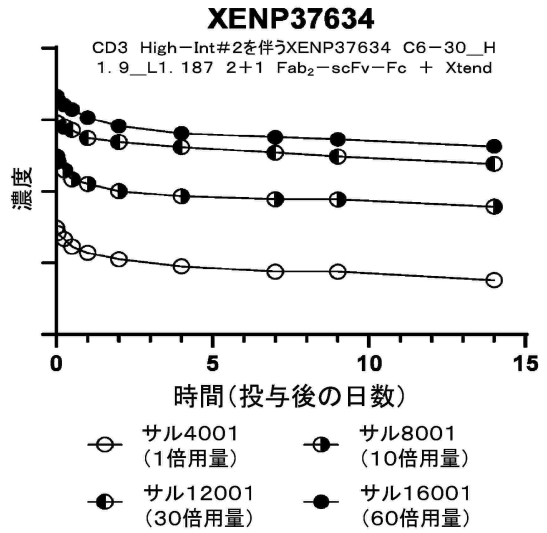
【図５７Ｂ】



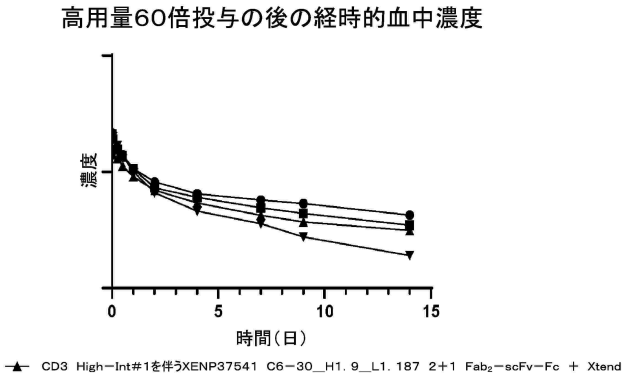
【図５７Ｃ】



【図５７Ｄ】



【図５８】



【図５９Ａ】

>XENP37630 C6-30[CLDN6]_H1.9_L1.187_Fab-C6-30[CLDN6]_H1.9_L1.187_Fab_(G4S)2_[anti-CD3]_L1.47_H1.89_scFv(GKPGS)4_(G4S)2-IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S - Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

Chain 1 - C6-30[CLDN6]_H1.9_IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 570)

Chain 2 - C6-30[CLDN6]_H1.9_(G4S)2_[anti-CD3]_L1.47_H1.89_scFv(GKPGS)4_(G4S)2_Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 571)

Chain 3 - C6-30[CLDN6]_L1.187_Light Chain

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 572)

>XENP37634 C6-30[CLDN6]_H1.9_L1.187_Fab-C6-30[CLDN6]_H1.9_L1.187_Fab_(G4S)2_[anti-CD3]_L1.47_H1.89_scFv(GKPGS)4_(G4S)2-IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

Chain 1 - C6-30[CLDN6]_H1.9_IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNANTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWE
SDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 573)

【図５９Ｂ】

Chain 2 - C6-30[CLDN6]_H1.9_(G4S)2_[anti-CD3]_L1.47_H1.89_scFv(GKPGS)4_(G4S)2_Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTMHWVRQAPGQSLEWMGGIDPNNARTHYNQKFQGRVTITVDKSAS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYFGRLYFDFWGAGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGG
GGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKA
ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 574)

Chain 3 - C6-30[CLDN6]_L1.187_Light Chain

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNRLAWYQQKPGKVPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTFTISS
LQPEDIATYYCQQYWSAPLTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 575)

【図６０Ａ】

>XENP37217_Comp_CH02[CLDN6]_H0L0_Fab-Comp_CH02[CLDN6]_H0L0_Fab_(G4S)2_SP34_L1.47_H1.32_scFv(GKPGS)4_(G4S)2-IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

Chain 1- Comp_CH02[CLDN6]_H0_Fab_(G4S)2_SP34_L1.47_H1.32_scFv(GKPGS)4_(G4S)2-Fc(222)_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

EVQVEQSGLELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNNGNTRYNQKFKDKATLTVDKSSR
TAYMELHTLTSEDSAVYYCARCGDYDLFFFFAYWGQGTLVTVSA/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC/GGGGS
GGGGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGG
KAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/EVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGS/KTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 576)

Chain 2- Comp_CH02[CLDN6]_H0_Fab -IgG1_pI(-)_Isosteric_A_PVA_/S267K/L368D/K370S

EVQVEQSGLELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNNGNTRYNQKFKDKATLTVDKSSR
TAYMELHTLTSEDSAVYYCARCGDYDLFFFFAYWGQGTLVTVSA/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEW
ESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 577)

Chain 3- Comp_CH02[CLDN6]_L0_Light Chain

DIVMTQFQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPEALISSASSRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITN
VQSEDLADYFCQQYNSFPFTFGSGTELEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 578)

>XENP38084_Comp_CH02[CLDN6]_H0_L0

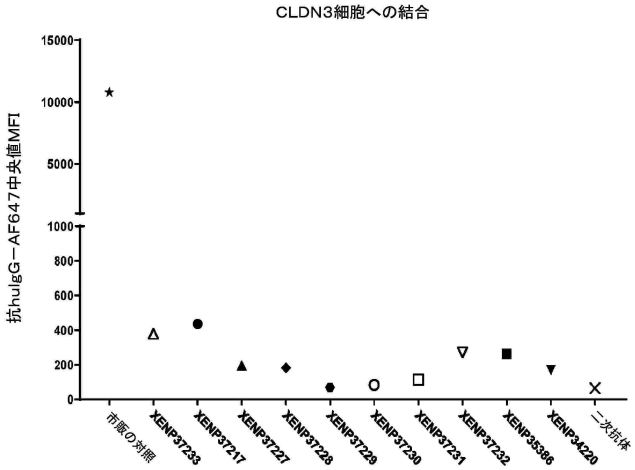
Chain 1- Comp_CH02[CLDN6]_H0_Heavy Chain

EVQVEQSGLELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNNGNTRYNQKFKDKATLTVDKSSR
TAYMELHTLTSEDSAVYYCARCGDYDLFFFFAYWGQGTLVTVSA/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELRGGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPYLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP (SEQ ID NO: 579)

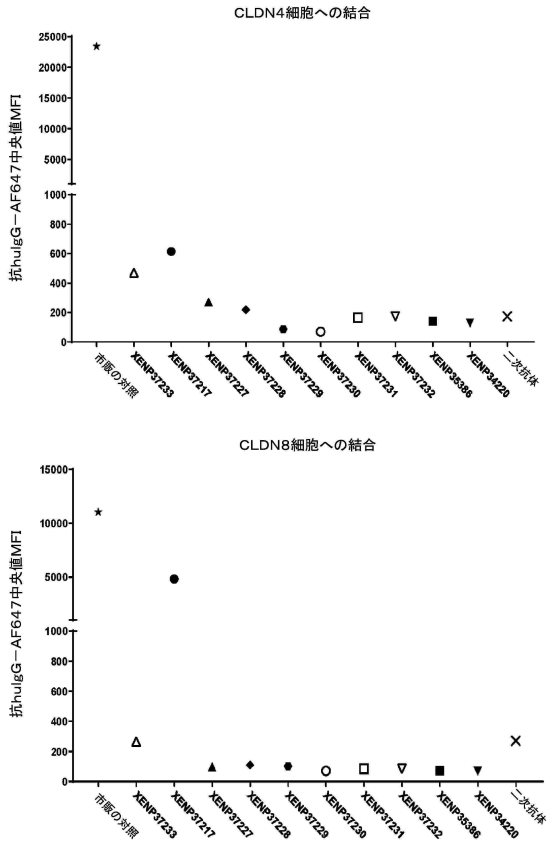
【図６０Ｂ】

Chain 2- Comp_CH02[CLDN6]_H0_L0
DIVMTQFQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKFGQSPEALISSASSRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITN
VQSEDLADYFCQQYNSFPFTFGSGTELEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:
580)

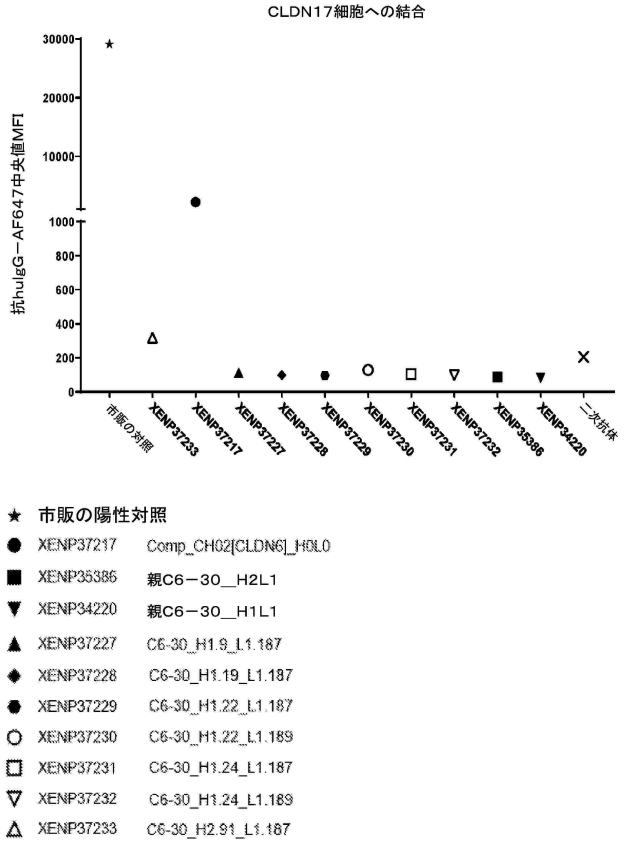
【図６１Ａ】



【図６１Ｂ】



【図６１Ｃ】



【配列表】

2024511319000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K39/00
ADD.

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)
C07K A61P A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/054484 A1 (BIONTECH AG [DE]; GANYMED PHARMACEUTICALS AG [DE]) 29 March 2018 (2018-03-29) e.g. claims 1-25; the whole document ----- -/--	1-52

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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
24 August 2022	01/09/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gruber, Andreas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STADLER CHRISTIANE R ET AL: "Elimination of large tumors in mice by mRNA-encoded bispecific antibodies", NATURE MEDICINE, vol. 23, no. 7, 12 June 2017 (2017-06-12), pages 815-817, XP055800353, New York ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.4356 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/nm.4356 > e.g. fig. 1; the whole document	1-52
Y	WO 2019/104075 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GRANDA BRIAN [US] ET AL.) 31 May 2019 (2019-05-31) e.g. SEQ ID NO: 108 and 109; claims 1-19; the whole document	1-52
Y	WO 2020/236797 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BRANNETTI BARBARA [US] ET AL.) 26 November 2020 (2020-11-26) e.g. SEQ ID NO: 829 and 830; claims 1-40; the whole document	1-52
Y	WO 2020/023553 A1 (INHIBRX INC [US]) 30 January 2020 (2020-01-30) SEQ ID NO: 287 and 288; claims 1-150; the whole document	1-52
Y	WO 2016/086189 A2 (XENCOR INC [US]) 2 June 2016 (2016-06-02) e.g. paragraph 260 and following; the whole document	1-52
Y	WO 2016/086196 A2 (XENCOR INC [US]) 2 June 2016 (2016-06-02) paragraph 216 and following	1-52
Y	WO 2020/196474 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 1 October 2020 (2020-10-01) e.g. SEQ ID NO: 46 and 62; the whole document	1-52
Y	WO 2020/196712 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 1 October 2020 (2020-10-01) e.g. SEQ ID NO: 62 is 81; the whole document	1-52
Y	WO 2019/065964 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 4 April 2019 (2019-04-04) e.g. SEQ ID NO: 58; the whole document	1-52

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/339677 A1 (SAHIN UGUR [DE] ET AL) 29 October 2020 (2020-10-29) e.g. paragraphs 448, 485; the whole document	1-52
Y	WO 2009/087978 A1 (UNIV TOKYO [JP]; FORERUNNER PHARMA RES CO LTD [JP] ET AL.) 16 July 2009 (2009-07-16) e.g. table 4; the whole document	1-52
Y	US 2019/010244 A1 (SAHIN UGUR [DE] ET AL) 10 January 2019 (2019-01-10) e.g. paragraphs 459, 485; the whole document	1-52

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/019556

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/019556

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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:
47, 48(completely); 1-46, 49-52(partially)

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.

International Application No. PCT/US2022/019556

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 47, 48(completely); 1-46, 49-52(partially)

composition of claim 1,5, vector of claim 6,7,28,50, cell of claim 8,29,51, method of claim 9,30,52, antibody of claim 10,25,31,47, nucleic acid of claim 27,49, which all comprise CLDN6 ABD selected from H1.9_L1.187, H1.24_L1.187, H2.91_L1.187 and H1.9_L1.187

2-525. claims: 1-46, 49-52(all partially)

composition of claim 1,5, vector of claim 6,7,28,50, cell of claim 8,29,51, method of claim 9,30,52, antibody of claim 10,25,31,47, nucleic acid of claim 27,49, which all comprise one of the CLDN6 ABD of claim 1, i.e. each ABD being a separate invention (in case the applicant requests additional search(es), at the same time the specific sequence of the chosen antibodies should be given for clarity reasons since otherwise no meaningful search may be possible)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018054484 A1	29-03-2018	AU 2017331331 A1	07-02-2019
		AU 2022200283 A1	17-02-2022
		BR 112019002168 A2	17-09-2019
		CA 3034186 A1	29-03-2018
		CN 110023336 A	16-07-2019
		EP 3515939 A1	31-07-2019
		EP 4043494 A1	17-08-2022
		IL 264233 A	28-02-2019
		IL 290230 A	01-03-2022
		IL 290234 A	01-03-2022
		JP 7055794 B2	18-04-2022
		JP 2019535234 A	12-12-2019
		JP 2022091973 A	21-06-2022
		KR 20190052002 A	15-05-2019
		RU 2019112165 A	23-10-2020
		SG 11201901899P A	29-04-2019
		US 2019309067 A1	10-10-2019
		WO 2018054484 A1	29-03-2018
		WO 2018054973 A1	29-03-2018
		ZA 201900962 B	28-10-2020
		ZA 202002471 B	29-09-2021
WO 2019104075 A1	31-05-2019	AU 2018370853 A1	21-05-2020
		CA 3082283 A1	31-05-2019
		CN 111601824 A	28-08-2020
		EP 3713962 A1	30-09-2020
		IL 274591 A	30-06-2020
		JP 2021503892 A	15-02-2021
		KR 20200088440 A	22-07-2020
		RU 2020120411 A	23-12-2021
		US 2020362054 A1	19-11-2020
		WO 2019104075 A1	31-05-2019
WO 2020236797 A1	26-11-2020	EP 3972993 A1	30-03-2022
		WO 2020236797 A1	26-11-2020
WO 2020023553 A1	30-01-2020	CA 3105891 A1	30-01-2020
		CN 112789294 A	11-05-2021
		EP 3827019 A1	02-06-2021
		JP 2021531785 A	25-11-2021
		TW 202035451 A	01-10-2020
		US 2020048350 A1	13-02-2020
		WO 2020023553 A1	30-01-2020
WO 2016086189 A2	02-06-2016	AU 2015353409 A1	15-06-2017
		AU 2017216517 A1	31-08-2017
		AU 2019201923 A1	11-04-2019
		AU 2021202061 A1	29-04-2021
		BR 112017011092 A2	26-12-2017
		CA 2967426 A1	02-06-2016
		CL 2017001328 A1	23-03-2018
		CN 107207610 A	26-09-2017
		CN 110894240 A	20-03-2020
		CN 113735976 A	03-12-2021
		CO 2017005388 A2	31-10-2017
		CU 20170074 A7	07-11-2017
		DK 3223845 T3	16-08-2021
		EA 201791139 A1	30-04-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EC SP17040521 A	28-02-2019
		EP 3223845 A2	04-10-2017
		EP 3928788 A1	29-12-2021
		ES 2886523 T3	20-12-2021
		GT 201700112 A	27-11-2018
		HR P20211273 T1	12-11-2021
		HU E055115 T2	28-10-2021
		JP 6696982 B2	20-05-2020
		JP 7117434 B2	12-08-2022
		JP 2017536829 A	14-12-2017
		JP 2020124209 A	20-08-2020
		JP 2022008537 A	13-01-2022
		KR 20170084326 A	19-07-2017
		LT 3223845 T	25-08-2021
		MA 55043 A	29-12-2021
		MD 3223845 T2	30-11-2021
		NZ 732144 A	24-04-2020
		PE 20171324 A1	11-09-2017
		PH 12017500968 A1	20-11-2017
		PL 3223845 T3	22-11-2021
		PT 3223845 T	20-08-2021
		RS 62332 B1	29-10-2021
		SG 11201704283P A	29-06-2017
		SI 3223845 T1	30-11-2021
		TN 2017000223 A1	19-10-2018
		US 2016229924 A1	11-08-2016
		US 2017081420 A1	23-03-2017
		US 2018282432 A1	04-10-2018
		US 2021102003 A1	08-04-2021
		US 2022041757 A1	10-02-2022
		WO 2016086189 A2	02-06-2016
WO 2016086196 A2	02-06-2016	AU 2015353416 A1	15-06-2017
		AU 2016359683 A1	07-06-2018
		BR 112017011166 A2	27-02-2018
		CA 2968878 A1	02-06-2016
		CA 3006052 A1	01-06-2017
		CL 2017001361 A1	16-02-2018
		CN 107406512 A	28-11-2017
		CO 2017005842 A2	10-11-2017
		EA 201791164 A1	29-12-2017
		EP 3223907 A2	04-10-2017
		EP 3380196 A1	03-10-2018
		HK 1245171 A1	24-08-2018
		JP 6956083 B2	27-10-2021
		JP 6982643 B2	17-12-2021
		JP 2017536830 A	14-12-2017
		JP 2019503661 A	14-02-2019
		JP 2020108386 A	16-07-2020
		KR 20170084327 A	19-07-2017
		MA 41019 A	05-05-2021
		MA 43305 A	03-10-2018
		PE 20171103 A1	07-08-2017
		PH 12017500982 A1	08-01-2018
		SG 11201704274Q A	29-06-2017
		TN 2017000222 A1	19-10-2018
		US 2016215063 A1	28-07-2016
		US 2020199251 A1	25-06-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2016086196 A2	02-06-2016
		WO 2017091656 A1	01-06-2017
WO 2020196474 A1	01-10-2020	CN 113631229 A	09-11-2021
		EP 3950061 A1	09-02-2022
		JP WO2020196474 A1	01-10-2020
		KR 20210143237 A	26-11-2021
		TW 202102228 A	16-01-2021
		US 2022168440 A1	02-06-2022
		WO 2020196474 A1	01-10-2020
WO 2020196712 A1	01-10-2020	CA 3139180 A1	01-10-2020
		CN 113631191 A	09-11-2021
		EP 3949988 A1	09-02-2022
		JP WO2020196712 A1	01-10-2020
		KR 20210143839 A	29-11-2021
		TW 202102226 A	16-01-2021
		US 2022168438 A1	02-06-2022
		WO 2020196712 A1	01-10-2020
WO 2019065964 A1	04-04-2019	AU 2018342527 A1	02-04-2020
		BR 112020004126 A2	08-09-2020
		CA 3078218 A1	04-04-2019
		CA 3125713 A1	04-04-2019
		CA 3126646 A1	04-04-2019
		CN 111164208 A	15-05-2020
		CO 2020004921 A2	05-05-2020
		EP 3690038 A1	05-08-2020
		IL 273471 A	31-05-2020
		JP 2022036943 A	08-03-2022
		JP WO2019065964 A1	10-09-2020
		KR 20200061376 A	02-06-2020
		PH 12020500398 A1	04-01-2021
		SG 112020014308 A	29-04-2020
		TW 201922788 A	16-06-2019
		US 2020261594 A1	20-08-2020
		US 2022125943 A1	28-04-2022
		WO 2019065964 A1	04-04-2019
US 2020339677 A1	29-10-2020	AU 2010318316 A1	26-04-2012
		AU 2016202235 B2	07-12-2017
		AU 2018201640 A1	05-04-2018
		BR 112012011143 A2	29-11-2016
		CA 2775373 A1	19-05-2011
		CA 3050655 A1	19-05-2011
		CN 102741289 A	17-10-2012
		CN 105348389 A	24-02-2016
		CN 106432500 A	22-02-2017
		CN 111875703 A	03-11-2020
		CY 1120300 T1	10-07-2019
		DK 2499161 T3	27-11-2017
		DK 3305813 T3	20-04-2020
		EP 2499161 A1	19-09-2012
		EP 3305813 A1	11-04-2018
		EP 3689911 A1	05-08-2020
		ES 2649389 T3	11-01-2018
		ES 2784483 T3	28-09-2020
		HK 1253300 A1	14-06-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HR P20171749 T1	26-01-2018
		HR P20200591 T1	10-07-2020
		HU E035516 T2	28-05-2018
		HU E049404 T2	28-09-2020
		JP 5889196 B2	22-03-2016
		JP 6125604 B2	10-05-2017
		JP 6502992 B2	17-04-2019
		JP 2013510808 A	28-03-2013
		JP 2016047845 A	07-04-2016
		JP 2017140041 A	17-08-2017
		KR 20120115226 A	17-10-2012
		KR 20190031335 A	25-03-2019
		KR 20200075903 A	26-06-2020
		KR 20210130250 A	29-10-2021
		LT 2499161 T	27-11-2017
		LT 3305813 T	11-05-2020
		ME 02943 B	20-10-2018
		MX 347150 B	17-04-2017
		NO 2499161 T3	03-02-2018
		NZ 716587 A	27-10-2017
		NZ 734307 A	29-05-2020
		PL 2499161 T3	30-03-2018
		PL 3305813 T3	19-04-2021
		PT 2499161 T	05-12-2017
		PT 3305813 T	22-04-2020
		RU 2012123995 A	20-12-2013
		SG 10201500975Y A	29-04-2015
		SG 10202110692W A	30-12-2021
		SI 2499161 T1	29-12-2017
		SI 3305813 T1	31-07-2020
		UA 117799 C2	10-10-2018
		US 2012308478 A1	06-12-2012
		US 2016222125 A1	04-08-2016
		US 2018162938 A1	14-06-2018
		US 2020339677 A1	29-10-2020
		WO 2011057788 A1	19-05-2011
		ZA 201202418 B	26-06-2013
WO 2009087978 A1	16-07-2009	AU 2009203464 A1	16-07-2009
		BR PI0907237 A2	14-07-2015
		CA 2711557 A1	16-07-2009
		CN 101918450 A	15-12-2010
		EP 2241578 A1	20-10-2010
		EP 3064512 A2	07-09-2016
		JP 5848863 B2	27-01-2016
		JP WO2009087978 A1	26-05-2011
		KR 20100116179 A	29-10-2010
		RU 2010133547 A	20-02-2012
		SG 187457 A1	28-02-2013
		US 2011059469 A1	10-03-2011
		WO 2009087978 A1	16-07-2009
US 2019010244 A1	10-01-2019	AR 086306 A1	04-12-2013
		AU 2012258087 A1	21-11-2013
		AU 2017204663 A1	27-07-2017
		AU 2019219797 A1	12-09-2019
		AU 2021277764 A1	23-12-2021
		BR 112013029212 A2	29-11-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 2832174 A1	22-11-2012
		CN 103748112 A	23-04-2014
		CN 107011440 A	04-08-2017
		CN 107090043 A	25-08-2017
		CY 1118608 T1	12-07-2017
		CY 1121085 T1	11-12-2019
		DK 2707390 T3	29-02-2016
		DK 3026064 T3	14-01-2019
		EP 2707390 A1	19-03-2014
		EP 3026064 A1	01-06-2016
		EP 3421496 A1	02-01-2019
		ES 2565063 T3	31-03-2016
		HK 1195320 A1	07-11-2014
		HR P20160212 T1	06-05-2016
		HR P20190014 T1	22-02-2019
		HU E028603 T2	28-12-2016
		JP 6276176 B2	07-02-2018
		JP 6637083 B2	29-01-2020
		JP 2014516956 A	17-07-2014
		JP 2018095650 A	21-06-2018
		KR 20140033045 A	17-03-2014
		KR 20200078692 A	01-07-2020
		LT 3026064 T	25-01-2019
		ME 02369 B	20-06-2016
		MX 341147 B	09-08-2016
		NZ 617214 A	29-04-2016
		NZ 706004 A	23-12-2016
		NZ 724296 A	29-05-2020
		PL 2707390 T3	30-06-2016
		PL 3026064 T3	31-05-2019
		RU 2013155455 A	20-06-2015
		RU 2018145274 A	24-01-2019
		SG 193551 A1	30-10-2013
		SI 2707390 T1	29-04-2016
		SI 3026064 T1	29-03-2019
		SM T201600064 B	29-04-2016
		UA 115969 C2	25-01-2018
		US 2014127219 A1	08-05-2014
		US 2016264677 A1	15-09-2016
		US 2019010244 A1	10-01-2019
		US 2021179730 A1	17-06-2021
		WO 2012156018 A1	22-11-2012
		ZA 201307102 B	31-08-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10	
C12P	*21/08 (2006.01)*	C12P	21/08	
C07K	*16/46 (2006.01)*	C07K	16/46	
C12N	*15/63 (2006.01)*	C12N	15/63	Z

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

１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 リー，サン－ヒュン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 キム，ユン，キョン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 チー，ジン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 エイヴリー，ケンドラ，エヌ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 チュ，スン，ワイ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 ニスタール，アレックス
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 バーネット，マシュー，ジェイ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 デスジャルレイス，ジョン，アール．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

(72)発明者 ボルヒェルト，チャド
アメリカ合衆国，ミネソタ州 ミネアポリス マッキンリー プレイス エヌイー ６１４ バイオ－テクネ コーポレイション内

Ｆターム（参考） 4B064 AG27 CA19 CC24 DA05
4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA92Y AA94Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA28 FA74