

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6694446号
(P6694446)

(45) 発行日 令和2年5月13日 (2020.5.13)

(24) 登録日 令和2年4月21日 (2020.4.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 16/28 (2006.01)

C O 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 Z N A

C O 7 K 16/46 (2006.01)

C O 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/19

請求項の数 11 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-558407 (P2017-558407)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月28日 (2016.4.28)
 (65) 公表番号 特表2018-519263 (P2018-519263A)
 (43) 公表日 平成30年7月19日 (2018.7.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/029797
 (87) 国際公開番号 W02016/182751
 (87) 国際公開日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 審査請求日 平成31年4月26日 (2019.4.26)
 (31) 優先権主張番号 62/250,971
 (32) 優先日 平成27年11月4日 (2015.11.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/159,111
 (32) 優先日 平成27年5月8日 (2015.5.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 501154035
 ゼンコー・インコーポレイテッド
 XENCOR, INC.
 アメリカ合衆国91016カリフォルニア
 州モンロビア、ウエスト・レモン・アベニ
 ュー111番
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100147131
 弁理士 今里 崇之
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CD3および腫瘍抗原に結合するヘテロ二量体抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号468のF a b - F c、配列番号469のs c F v - F cおよび配列番号470の軽鎖を含む、ヘテロ二量体抗体。

【請求項2】

配列番号468のF a b - F c、配列番号469のs c F v - F cおよび配列番号470の軽鎖からなる、請求項1に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項3】

請求項1または2に記載のヘテロ二量体抗体をコードする3つの核酸配列を含む核酸組成物。

【請求項4】

請求項1または2に記載のヘテロ二量体抗体をコードする3つの核酸配列を含む発現ベクター組成物。

【請求項5】

請求項3に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

【請求項6】

請求項4に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。

【請求項7】

請求項1または2に記載のヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、請求項5または6に記載の宿主細胞を前記抗体が発現される条件下で培養するステップと、前記抗体を回

収するステップとを含む、方法。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載のヘテロ二量体抗体を含む、がんを治療するための組成物。

【請求項 9】

がんが造血器がんである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

造血器がんが B 細胞リンパ腫または白血病である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

B 細胞リンパ腫または白血病が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、バーキットリンパ腫 (BL)、多発性骨髄腫 (MM)、B 慢性リンパ性白血病 (B-CLL)、B および T 急性リンパ性白血病 (ALL)、T 細胞リンパ腫 (TCL)、急性骨髄性白血病 (AML)、ヘアリー細胞白血病 (HCL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、非ホジキンリンパ腫、および慢性骨髄性白血病 (CML) からなる群から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、35 U.S.C. § 119 (e) および § 120 の下で、2015 年 5 月 8 日に
出願された米国仮特許出願第 62 / 159, 111 号明細書、2015 年 11 月 4 日に
出願された米国仮特許出願第 62 / 251, 005 号明細書および 2015 年 11 月 4 日に
出願された米国仮特許出願第 62 / 250, 971 号明細書、2015 年 11 月 11 日に
出願された米国特許出願第 14 / 952, 714 号明細書および 2015 年 11 月 25
日に
出願された PCT / 米国特許出願公開第 2015 / 062772 号明細書 (これらの
すべては、その中の図、説明文および特許請求の範囲に関する特定の参照とともに、その
全体が参照により本明細書中に明示的に援用される) に対する優先権を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

抗体に基づく治療薬は、がんおよび自己免疫 / 炎症性障害を含む種々の疾患を治療する
のに用いられ、奏功している。しかし、このクラスの薬剤に対して、特にそれらの臨床有
効性を増強することについて、依然として改善が必要とされている。探索されつつある 1
つの手段は、追加的かつ新規な抗原結合部位を、抗体に基づく薬剤に、単一の免疫グロブ
リン分子が 2 つの異なる抗原に共会合するように改変することである。2 つの異なる抗原
に会合するかかる非天然のまたは代替的な抗体形式は、二重特異体 (bispecific) と称されることが多い。抗体可変領域 (Fv) の著しい多様性により、任意の分子
を実質的に認識する Fv を作製することが可能になることから、二重特異体を作製するた
めの典型的な手法は、新規な可変領域の抗体への導入である。

30

【0003】

二重特異性を標的とした幾つかの代替的な抗体形式が探索されている (Chames &
Baty, 2009, mAbs 1 [6]: 1 - 9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23 [9]: 1126 - 1136; Kontermann, mAbs 4 (2): 182 (2012)、それらのすべて
が参照により本明細書中に明示的に援用される)。当初、二重特異性抗体は、各々が単一
のモノクローナル抗体を産生する 2 つの細胞株を融合することによって作製された (Milstein et al., 1983, Nature 305: 537 - 540)。得
られたハイブリッドハイブリドーマまたはクアドローマが二重特異性抗体を確かに産生し
たが、それらは少数集団にすぎず、所望される抗体を単離するため、大規模精製が要求さ
れた。これに対する工学的な解決策は、二重特異体を作製するための抗体断片の使用であ
った。かかる断片には全長抗体の複雑な四次構造が欠けていることから、可変軽鎖および

40

50

可変重鎖は単一の遺伝的構築物中で連結可能である。二重特異性抗体、一本鎖二重特異性抗体、タンデム s c F v 型、および F a b 2 二重特異体を含む多くの異なる形態の抗体断片が作製されている (Chames & Baty, 2009, mAbs 1 [6]: 1 - 9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23 [9]: 1126 - 1136; 参照により本明細書中に明示的に援用される)。これらの形式が細菌中で高レベルに発現でき、それらのサイズが小型であるため、好ましい浸透性の利点を有し得るが、それらはインピボで迅速に排除され、それらの産生および安定性に関する作製上の障害を提示し得る。これらの欠点の主因は、抗体断片が典型的に血清中での長い半減期を維持する (すなわち、新生児 F c 受容体 F c R n)、または精製用の結合部位として役立つ (すなわち、プロテイン A および プロテイン G) 大きめのサイズ、高い安定性、ならびに様々な F c 受容体およびリガンドへの結合性を含む、その関連の機能的特性を有する抗体の定常領域が欠如していることである。

10

【0004】

より最近の研究では、二重結合を全長抗体様形式に改変することにより、断片に基づく二重特異体の欠点に対処する試みがなされている (Wu et al., 2007, Nature Biotechnology 25 [11]: 1290 - 1297; 米国特許出願第 12 / 477, 711 号明細書; Michaelson et al., 2009, mAbs 1 [2]: 128 - 141; PCT / 米国特許出願公開第 2008 / 074693 号明細書; Zuo et al., 2000, Protein Engineering 13 [5]: 361 - 367; 米国特許出願第 09 / 865, 198 号明細書; Shen et al., 2006, J Biol Chem 281 [16]: 10706 - 10714; Lu et al., 2005, J Biol Chem 280 [20]: 19665 - 19672; PCT / 米国特許出願公開第 2005 / 025472 号明細書; 参照により本明細書中に明示的に援用される)。これらの形式は、主に F c 領域を有することから、抗体断片の二重特異体の障害の一部を克服する。これらの形式の 1 つの顕著な欠点は、ホモ二量体定常鎖の最上部に新しい抗原結合部位を構築することから、新たな抗原への結合が常に二価である点である。

20

【0005】

治療用の二重特異性形式における同時標的として興味深い多数の抗原では、所望される結合は二価ではなく一価である。多くの免疫受容体では、細胞活性化は、一価結合相互作用の架橋により達成される。架橋の機構は、典型的には、抗体 / 抗原免疫複合体により、または標的細胞の会合に対するエフェクター細胞を介して媒介される。例えば、F c R I I a、F c R I I b、および F c R I I I a などの低親和性 F c ガンマ受容体 (F c R) は、抗体 F c 領域に一価的に結合する。一価結合は、これらの F c R を発現する細胞を活性化しないが、免疫複合体形成または細胞と細胞との接触に際して、受容体は細胞表面上で架橋およびクラスター化され、活性化を引き起こす。細胞殺滅を媒介することに関与する受容体、例えばナチュラルキラー (NK) 細胞上の F c R I I I a の場合、受容体架橋および細胞活性化は、エフェクター細胞が標的細胞を極めて活発な形式で会合させる場合に生じる (Bowles & Weiner, 2005, J Immunol Methods 304: 88 - 99、参照により明示的に援用される)。同様に、B 細胞上の阻害性受容体 F c R I I b は、細胞表面 B 細胞受容体 (B C R) との免疫複合体に会合する場合に限って B 細胞活性化を下方制御するが、これは可溶性 I g G と B C R によって認識される同じ抗原との免疫複合体形成によって媒介される機構である (Heyman 2003, Immunol Lett 88 [2]: 157 - 161; Smith and Clatworthy, 2010, Nature Reviews Immunology 10: 328 - 343; 参照により明示的に援用される)。別の例として、T 細胞の C D 3 活性化は、その関連の T 細胞受容体 (T C R) が極めて活発な細胞間シナプスにおいて抗原提示細胞上の抗原が負荷された M H C と会合する場合に限って生じる (Kuhns et al., 2006, Immunity 24: 133 - 139)。当然ながら、抗 C D 3 抗体を用いる C D 3 の非特異的二価架橋により、サイトカインスト

30

40

50

ームおよび毒性が誘発される (Perruche et al., 2009, J Immunol 183 [2]: 953-61; Chatenoud & Bluestone, 2007, Nature Reviews Immunology 7: 622-632; 参照により明示的に援用される)。したがって、実用的な臨床用途では、再指示された標的細胞の殺滅のためのCD3の共会合の好ましい様式は、共会合される標的との会合時に限って活性化をもたらす一価結合である。

【0006】

サイクリックADPリボースヒドラーゼとしても公知のCD38は、長いC末端細胞外ドメインおよび短いN末端細胞質ドメインを有するII型膜貫通糖タンパク質である。造血細胞のなかで機能的効果の種別は、リンパ球増殖、サイトカイン放出、Bおよび骨髓系細胞の発生および生存の制御、ならびに樹状細胞成熟の誘導を含む、CD38媒介性シグナル伝達に帰されている。CD38は、非ホジキンリンパ腫(NHL)、バーキットリンパ腫(BL)、多発性骨髄腫(MM)、B慢性リンパ性白血病(B-CLL)、BおよびT急性リンパ性白血病(ALL)、T細胞リンパ腫(TCL)、急性骨髄性白血病(AML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、ホジキンリンパ腫(HL)、および慢性骨髄性白血病(CML)を含む、多数の造血器腫瘍中および様々な造血器腫瘍由来の細胞株中で制御されない。他方、造血系の大部分の未分化多能性幹細胞は、CD38陰性である。抗がん剤の発見および開発における最近の進歩にもかかわらず、CD38発現腫瘍を含む多数の形態のがんは依然として予後不良を有する。したがって、かかる形態のがんを治療するための改善された方法への需要がある。

【0007】

B細胞抗原CD19(CD19、B細胞表面抗原B4、Leu-12としても公知)は、形質細胞への末端分化を通じてプレB細胞発生の初期段階から発現されるヒトpan-B細胞表面マーカーである。CD19は、成熟B細胞の増殖および生存を促進する。それは細胞表面上でCD21との複合体中で会合する。それはまた、CD81およびLeu-13と会合し、B細胞受容体(BCR)シグナル伝達を増強する。BCRとともに、CD19は、B細胞のクローン増殖および体液性免疫にとって重要な固有の抗原受容体誘導性シグナル伝達閾値を調節する。CD21と共同して、それは適応免疫系と自然免疫系を関連付ける。活性化時、CD19の細胞質側末端は、リン酸化されるに至り、Src-ファミリーキナーゼによる結合およびPI-3キナーゼの動員をもたらす。それは、大多数のNHL細胞および一部の白血病においても発現されることから、リンパ系由来のがんに対する興味深い免疫療法の標的である。

【0008】

CD19を標的化する幾つかの抗体または抗体複合体は、がんの治療に対する前臨床試験または臨床試験において評価されている。これらの抗CD19抗体または抗体複合体としては、限定はされないが、MT-103(一本鎖二重特異性CD19/CD3抗体; Hoffman et al, 2005 Int J Cancer 115: 98-104; Schlereth et al, 2006 Cancer Immunol Immunother 55: 503-514)、CD19/CD16二重特異性抗体(Schlenzka et al, 2004 Anti-cancer Drugs 15: 915-919; Kipriyanov et al, 2002 J Immunol 169: 137-144)、BU12-サポリン(Flavell et al, 1995 Br J Cancer 72: 1373-1379)、および抗CD19-イダルビシン(Rowland et al, 1993 Cancer Immunol Immunother 55: 503-514)(すべてが参照により明示的に援用される)が挙げられる。

【0009】

CD123(インターロイキン-3受容体(IL-3R)としても公知)は、樹状細胞、単球、好酸球および好塩基球で発現される。CD123はまた、関与する造血幹細胞/前駆細胞により、大部分の骨髓系譜(CD13+、CD14+、CD33+、CD1

10

20

30

40

50

5 low) により、また一部の CD19+ 細胞により構成的に発現される。それは CD3+ 細胞に不在である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、抗体断片から作製される二重特異体が生物物理学的かつ薬物動態的な障壁の影響を受ける一方、全長抗体様形式で構築されるものの欠点は、それらが一次標的抗原の不在下で同時標的抗原に多価的に会合することで、非特異的活性化と潜在的に毒性とをもたらす点である。本発明は、CD3 および CD38 に特異的な新規な二重特異性抗体を導入することにより、この課題を解決する。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、一態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1の重鎖であって、1) 第1の可変重鎖ドメイン；2) 第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖；3) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記FcドメインのC末端に共有結合されたscFvを含む第1の重鎖を含む第1の単量体と；b) 第2の可変重鎖ドメイン、および第2のFcドメインを含む第2の定常重鎖を含む、第2の重鎖を含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【0012】

20

さらなる態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1の重鎖であって、1) 第1の可変重鎖ドメイン；2) 第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖ドメイン；および3) ドメインリンカーを用いて前記第1のFcドメインのC末端に共有結合された第1の可変軽鎖ドメインを含む第1の重鎖を含む第1の単量体と；b) 第2の単量体であって、i) 第2の可変重鎖ドメイン；ii) 第2のFcドメインを含む第2の定常重鎖ドメイン；およびiii) 前記第2の可変重鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第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を含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【0013】

30

さらなる態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1の重鎖であって、1) 第1の可変重鎖ドメイン；2) 第1のCH1ドメインおよび第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖；3) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記CH1ドメインのC末端と前記第1のFcドメインのN末端との間で共有結合されたscFvを含む第1の重鎖を含む第1の単量体と；b) 第2の可変重鎖ドメイン、および第2のFcドメインを含む第2の定常重鎖を含む、第2の重鎖を含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【0014】

40

さらなる態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1の重鎖であって、1) 第1の可変重鎖ドメイン；2) 第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖ドメイン；および3) 前記第2の可変軽鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第1の定常重鎖ドメインのCH1ドメインのC末端と前記第1のFcドメインのN末端との間で共有結合されている、第1の可変軽鎖ドメインを含む第1の重鎖を含む第1の単量体と；b) 第2の単量体であって、i) 第2の可変重鎖ドメイン；ii) 第2のFcドメインを含む第2の定常重鎖ドメイン；およびiii) 前記第2の可変重鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第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を含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【0015】

50

さらなる態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1の重鎖であって、1) 第1の変重鎖ドメイン；2) 第1のCH1ドメインおよび第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖；3) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記CH1ドメインのC末端と前記第1のFcドメインのN末端との間で共有結合されたscFvを含む第1の重鎖を含む第1の単量体と；b) 第2のFcドメインを含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【0016】

一部の態様では、第1および第2のFcドメインは、S364K/E357Q:L368D/K370S；L368D/K370S:S364K；L368E/K370S:S364K；T411T/E360E/Q362E:D401K；L368D/K370S:S364K/E357LおよびK370S:S364K/E357Qからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有する。さらに、可変重鎖ドメインおよび可変軽鎖ドメインは第1の標的腫瘍抗原(TTA)に結合し、scFvは第2のTTAまたはヒトCD3に結合する。一部の実施形態では、TTAは、CD19、CD20およびCD123からなる群から選択される。

10

【0017】

さらなる態様では、本発明は、H1.32__L1.47、H1.89__L1.47、H1.90__L1.47、H1.33__L1.47およびH1.31__L1.47について図面で見られるCDRおよび/または可変ドメインおよび/またはscFv配列を有する抗CD3抗原結合ドメインを提供する。本発明はまた、核酸組成物、発現ベクター組成物および宿主細胞を提供する。

20

【0018】

さらなる態様では、本発明は、a) 第1の単量体であって、i) 第1のFcドメイン；ii) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合された抗CD3 scFvを含む第1の単量体と；b) 第2の単量体であって、i) 重可変ドメイン；およびii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインを含む重鎖を含む第2の単量体と；c) 可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖とを含み、抗CD3 scFvは、抗CD H1.32__L1.47、抗CD3 H1.89__L1.47、抗CD3 H1.90__L1.47および抗CD3 H1.33__L1.47(配列番号XX)からなる群から選択される、ヘテロ二量体抗体を提供する。重可変ドメインおよび軽可変ドメインは、TTA(限定はされないが、CD19、CD20、CD38およびCD123を含む)に結合する。

30

【0019】

さらなる態様では、本発明は、a) 配列RASWSVSYIH(配列番号XX)を有するv1CDR1、配列ATSNLAS(配列番号XX)を有するv1CDR2、および配列QQWTHNPPT(配列番号XX)を有するv1CDR3を含む可変軽鎖ドメインと；b) 配列SYNMH(配列番号XX)を有するvhCDR1、配列AIYPGNGATSYSQKFQG(配列番号XX)を有するvhCDR2、および配列SYYMGGDWYFDV(配列番号XX)を有するvhCDR3を含む可変重鎖ドメインとを含む抗CD20抗体結合ドメインを提供する。一部の実施形態では、抗CD20抗体結合ドメインはC2B8 H1.202__L1.113配列を有する。

40

【0020】

さらなる態様では、本発明は、a) 配列RASSSVSYIH(配列番号XX)を有するv1CDR1、配列ATSNLAS(配列番号XX)を有するv1CDR2、および配列QQWTSNPPPT(配列番号XX)を有するv1CDR3を含む可変軽鎖ドメインと；b) 配列SYNMH(配列番号XX)を有するvhCDR1、配列AIYPGNGDTSYNQKFQG(配列番号XX)を有するvhCDR2、および配列STYYGGDWYFNV(配列番号XX)を有するvhCDR3を含む可変重鎖ドメインとを含む抗CD

50

20 抗体結合ドメインを提供する。

【0021】

一部の実施形態では、抗CD20抗体結合ドメインはC2B8__H1L1配列を有する。

【0022】

さらなる態様では、本発明は、a)第1の単量体であって、i)第1のFcドメイン；
ii)scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを
含み、ドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合された抗CD3
scFvを含む第1の単量体と；b)第2の単量体であって、i)重可変ドメイン；およ
びii)第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインを含む重鎖を含む第2の単量体と；
c)可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖とを含み、可変重鎖および軽
鎖は、C2B8__H1.202__L1.113またはC2B8__H1L1結合ドメインを
形成する、ヘテロ二量体抗体を提供する。

10

【0023】

さらなる態様では、本発明は、a)第1の単量体であって、i)第1のFcドメイン；
ii)scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを
含み、ドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合された抗CD3
scFvを含む第1の単量体と；b)第2の単量体であって、i)重可変ドメイン；およ
びii)第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインを含む重鎖を含む第2の単量体と；
c)可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体
を提供する。この実施形態では、可変ドメインはCD123に結合し、7G3__H1.1
09__L1.47の配列を有し得る。

20

【0024】

さらなる態様では、本発明は、XENP15049、XENP15051；XENP1
5050、XENP13676、XENP14696、XENP15629、XENP1
5053、XENP15630、XENP15631、XENP15632、XENP1
5633、XENP15634、XENP15635、XENP15636、XENP1
5638、XENP15639、XENP13677、XENP14388、XENP1
4389、XENP14390、XENP14391、XENP14392、XENP1
4393、XENP16366、XENP16367、XENP16368、XENP1
6369、XENP16370、XENP16371、XENP16372、XENP1
6373、XENP16375、XENP16376、XENP16377、XENP1
4045、およびXENP13928からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体を提供
する。核酸、発現ベクターおよび宿主細胞はすべて、これらのタンパク質を作製し、それ
らを有する患者を治療する方法に加えて同様に提供される。

30

【0025】

さらなる態様では、本発明は、XENP15049、XENP15051；XENP1
5050、XENP13676、XENP14696、XENP15629、XENP1
5053、XENP15630、XENP15631、XENP15632、XENP1
5633、XENP15634、XENP15635、XENP15636、XENP1
5638、XENP15639、XENP13677、XENP14388、XENP1
4389、XENP14390、XENP14391、XENP14392、XENP1
4393、XENP16366、XENP16367、XENP16368、XENP1
6369、XENP16370、XENP16371、XENP16372、XENP1
6373、XENP16375、XENP16376、XENP16377、XENP1
4045、およびXENP13928からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体からの
抗原結合ドメインの1つの可変領域からの6つのCDR(vhCDR1、vhCDR2、
vhCDR3、vlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3)のセットを含むヘテ
ロ二量体抗体を提供する。核酸、発現ベクターおよび宿主細胞はすべて、これらのタンパ
ク質を作製し、それらにより患者を治療する方法に加えて同様に提供される。

40

50

【 0 0 2 6 】

さらなる態様では、本発明は、C D Rの2セット、X E N P 1 5 0 4 9、X E N P 1 5 0 5 1 ; X E N P 1 5 0 5 0、X E N P 1 3 6 7 6、X E N P 1 4 6 9 6、X E N P 1 5 6 2 9、X E N P 1 5 0 5 3、X E N P 1 5 6 3 0、X E N P 1 5 6 3 1、X E N P 1 5 6 3 2、X E N P 1 5 6 3 3、X E N P 1 5 6 3 4、X E N P 1 5 6 3 5、X E N P 1 5 6 3 6、X E N P 1 5 6 3 8、X E N P 1 5 6 3 9、X E N P 1 3 6 7 7、X E N P 1 4 3 8 8、X E N P 1 4 3 8 9、X E N P 1 4 3 9 0、X E N P 1 4 3 9 1、X E N P 1 4 3 9 2、X E N P 1 4 3 9 3、X E N P 1 6 3 6 6、X E N P 1 6 3 6 7、X E N P 1 6 3 6 8、X E N P 1 6 3 6 9、X E N P 1 6 3 7 0、X E N P 1 6 3 7 1、X E N P 1 6 3 7 2、X E N P 1 6 3 7 3、X E N P 1 6 3 7 5、X E N P 1 6 3 7 6、X E N P 1 6 3 7 7、X E N P 1 4 0 4 5、ならびにX E N P 1 3 9 2 8からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体の抗原結合ドメインの1つの可変領域からの6つのC D R (v h C D R 1、v h C D R 2、v h C D R 3、v l C D R 1、v l C D R 2、およびv l C D R 3)のそれぞれの第1のセットならびに他の第2の抗原結合ドメインの可変領域からの第2のセットを含むヘテロ二量体抗体を提供する。核酸、発現ベクターおよび宿主細胞はすべて、これらのタンパク質を作製し、それらにより患者を治療する方法に加えて同様に提供される。

10

【 0 0 2 7 】

さらなる態様では、本発明は、v hドメインおよびv lドメインの2セット、X E N P 1 5 0 4 9、X E N P 1 5 0 5 1 ; X E N P 1 5 0 5 0、X E N P 1 3 6 7 6、X E N P 1 4 6 9 6、X E N P 1 5 6 2 9、X E N P 1 5 0 5 3、X E N P 1 5 6 3 0、X E N P 1 5 6 3 1、X E N P 1 5 6 3 2、X E N P 1 5 6 3 3、X E N P 1 5 6 3 4、X E N P 1 5 6 3 5、X E N P 1 5 6 3 6、X E N P 1 5 6 3 8、X E N P 1 5 6 3 9、X E N P 1 3 6 7 7、X E N P 1 4 3 8 8、X E N P 1 4 3 8 9、X E N P 1 4 3 9 0、X E N P 1 4 3 9 1、X E N P 1 4 3 9 2、X E N P 1 4 3 9 3、X E N P 1 6 3 6 6、X E N P 1 6 3 6 7、X E N P 1 6 3 6 8、X E N P 1 6 3 6 9、X E N P 1 6 3 7 0、X E N P 1 6 3 7 1、X E N P 1 6 3 7 2、X E N P 1 6 3 7 3、X E N P 1 6 3 7 5、X E N P 1 6 3 7 6、X E N P 1 6 3 7 7、X E N P 1 4 0 4 5、ならびにX E N P 1 3 9 2 8からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体の抗原結合ドメインの1つの可変領域からの第1のセットならびに他の第2の抗原結合ドメインの可変領域からの第2のセットを含むヘテロ二量体抗体を提供する。核酸、発現ベクターおよび宿主細胞はすべて、これらのタンパク質を作製し、それらにより患者を治療する方法に加えて同様に提供される。

20

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 8 】

【図1 A】本発明の幾つかの形式を表す。「ボトルオープナー」形式の2つの形態、すなわちs c F vを含む抗C D 3抗原結合ドメインおよびF a bを含む抗T T A抗原結合ドメインを有するものと、これらを逆にして有するものとが表される。m A b - F v、m A b - s c F v、C e n t r a l - s c F vおよびC e n t r a l - F v形式がすべて表される。それらは、本明細書で考察されるように、s c F vとして抗C D 3を有するとして表されるが、任意のF v配列を切り離し、組み合わせることができ、m A b - F v、m A b - s c F v、c e n t r a l - s c F v、およびc e n t r a l - F vの抗C D 3ドメインおよび抗T T Aドメインは切り替えることができる。さらに、1つの単量体が単にF cドメインを含む場合の「単一アーム」形式、すなわち単一アームC e n t r a l - s c F vおよび単一アームC e n t r a l - F vの両方が示される。二重s c F v形式も示される。

40

【図1 B】同上

【図1 C】同上

【図2】可変重および可変軽鎖ドメイン (C D Rに下線)、ならびに個別のv l C D Rおよびv h C D R、ならびに荷電リンカー (二重下線) を有するs c F v構築物を含む、「H i g h C D 3」抗C D 3 __ H 1 . 3 0 __ L 1 . 4 7構築物の配列を表す。この荷電リ

50

ンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

【図3】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、「High-Int#1」抗CD3__H1.32__L1.47構築物の配列を表す。この荷電リンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

【図4】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、「High-Int#2」抗CD3__H1.89__L1.47構築物の配列を表す。この荷電リンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

10

【図5】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、「High-Int#3」抗CD3__H1.90__L1.47構築物の配列を表す。この荷電リンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

【図6】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、「Int」抗CD3__H1.90__L1.47構築物の配列を表す。この荷電リンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

20

【図7】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、「Low」抗CD3__H1.31__L1.47構築物の配列を表す。この荷電リンカーは、図面に表されるすべての配列に当てはまるように、必要に応じて非荷電リンカーまたは異なる荷電リンカーと交換してもよい。

【図8】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、High CD38:OKT10__H1.77__L1.24構築物の配列を表す。

30

【図9】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、intermediate CD38:OKT10__H1L1.24構築物の配列を表す。

【図10】可変重および可変軽鎖ドメイン（CDRに下線）、ならびに個別のv1CDRおよびvhCDR、ならびに荷電リンカー（二重下線）を有するscFv構築物を含む、Low CD38:OKT10__H1L1構築物の配列を表す。

【図11】XENP15331の配列を表す。

【図12】XENP13243の配列を表す。

【図13】XENP14702の配列を表す。

【図14】XENP15426の配列を表す。

40

【図15】XENP14701の配列を表す。

【図16】XENP14703の配列を表す。

【図17】XENP13243の配列を表す。

【図18】XENP18967の配列を表す。

【図19】XENP18971の配列を表す。

【図20】XENP18969の配列を表す。

【図21】XENP18970の配列を表す。

【図22】XENP18972の配列を表す。

【図23】XENP18973の配列を表す。

【図24】XENP15055の配列を表す。

50

【図25】XENP13544の配列を表す。

【図26】XENP13694の配列を表す。

【図27】ヒトCD3の配列を表す。

【図28】ヒトCD38タンパク質の全長（配列番号130）および細胞外ドメイン（ECD；配列番号131）を表す。

【図29A】（歪曲（skew）およびpI変異体を含む）ヘテロ二量体化変異体セットの有用な対を表す。図29Eでは、対応する「単量体2」変異体がない変異体がある。これらは、一方の単量体上に単独で使用するができるまたは例えばボトルオープナーのFab側に含むことができるpI変異体であり、適切な荷電scFvリンカーは、第2の抗原結合ドメインとしてscFvを利用する第2の単量体上に使用することができる。好適な荷電リンカーを図33に示す。

10

【図29B】同上

【図29C】同上

【図29D】同上

【図29E】同上

【図30】同種立体変異体抗体の定常領域およびそれら各々の置換のリストを表す。pI₋（-）はより低いpI変異体を示す一方、pI₊（+）はより高いpI変異体を示す。これらは、任意選択でかつ独立して本発明の他のヘテロ二量体化変異体（および同様に本明細書で概説されるような他の変異体型）と結合され得る。

【図31】FcR結合を切断する有用な切断変異体（「ロックアウト」または「KO」変異体と称される場合がある）を表す。

20

【図32】本発明の2つの特に有用な実施形態を示す。

【図33A】成分として1つ以上のscFvを利用するヘテロ二量体抗体のpIを増加または低下させる場合に用途が見出される幾つかの荷電scFvリンカーを表す。（+H）正リンカーは、特に、本明細書に示される抗CD3v1およびvh配列で、本明細書において特定用途が見出される。単一電荷を有する単一の先行技術のscFvリンカーは、Whitlow et al., Protein Engineering 6(8): 989-995(1993)から「Whitlow」として参照される。このリンカーがscFvにおける凝集を低減し、タンパク質分解安定性を増強するために用いられたことは注目されるべきである。

30

【図33B】同上

【図34】ヘテロ二量体収率（HPLC-CIEXにより測定）および熱安定性（DSCにより測定）とともに改変されたヘテロ二量体歪曲Fc変異体のリストを表す。測定されなかった熱安定性は「n.d.」で表示される。

【図35】プロテインAアフィニティー精製後の二重特異体の発現収率である。

【図36】陽イオン交換精製クロマトグラムである。

【図37】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ（24時間のインキュベーション、10kのRPMI8226細胞、400kのT細胞）である。被験物は抗CD38×抗CD3二重特異体である。LDHにより検出がなされた。

【図38】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ（24時間のインキュベーション、10kのRPMI8226細胞、500kのヒトPBMC）である。被験物は抗CD38×抗CD3二重特異体である。LDHにより検出がなされた。

40

【図39】XENP14419の配列を表す。

【図40】XENP14420の配列を表す。

【図41】XENP14421の配列を表す。

【図42】XENP14422の配列を表す。

【図43】XENP14423の配列を表す。

【図44】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ（96時間のインキュベーション、40kのRPMI8226細胞、400kのヒトPBMC）である。被験物は抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。フローサイトメトリー、具体的にはCD38

50

+ 細胞の消失により検出がなされた。

【図 4 5】図 1 に記載される再誘導された T 細胞細胞傷害性アッセイのさらなる分析である。1 行目は、フローサイトメトリーにより検出された、CD 4 + および CD 8 + T 細胞に対する活性化マーカー CD 6 9 の平均蛍光強度 (MFI) を示す。2 行目は、細胞増殖の尺度としての、Ki - 6 7 + である CD 4 + および CD 8 + T 細胞の百分率を示す。3 行目は、フローサイトメトリーにより検出された、CD 4 + および CD 8 + T 細胞に対するグランザイム B 阻害剤 PI - 9 の細胞内平均蛍光強度 (MFI) を示す。

【図 4 6】抗 CD 3 8 × 抗 CD 3 Fab - scFv - Fc 二重特異体の抗腫瘍活性を検討するためのマウス試験の設計である。

【図 4 7】時間および処理の関数としての IVIS (登録商標) によって測定された腫瘍サイズである。 10

【図 4 8】IVIS (登録商標) 生物発光画像 (10 日目) である。

【図 4 9】カニクイザルにおける表示される被験物の単回投与後の CD 3 8 + 細胞の枯渇である。

【図 5 0】カニクイザルにおける CD 6 9 の平均蛍光強度 (MFI) によって測定された T 細胞活性化 (図 4 9 のように色分けしている) である。

【図 5 1】表示される被験物の単回投与後の IL - 6 の血清レベルである。

【図 5 2】XENP 15427 の配列を表す。

【図 5 3】XENP 15428 の配列を表す。

【図 5 4】XENP 15429 の配列を表す。 20

【図 5 5】XENP 15430 の配列を表す。

【図 5 6】XENP 15431 の配列を表す。

【図 5 7】XENP 15432 の配列を表す。

【図 5 8】XENP 15433 の配列を表す。

【図 5 9】XENP 15434 の配列を表す。

【図 6 0】XENP 15435 の配列を表す。

【図 6 1】XENP 15436 の配列を表す。

【図 6 2】XENP 15437 の配列を表す。

【図 6 3】XENP 15438 の配列を表す。

【図 6 4】ピアコアアッセイにおける結合親和性を示す。 30

【図 6 5】変動する軽鎖、Fab - Fc、および scFv - Fc 比を用いて安定なプールを作製する間でのヘテロ二量体の純度を示す。

【図 6 6】huPBMCMouseモデルにおける抗 CD 3 8 × 抗 CD 3 二重特異体によるヒト IgM および IgG 2 の枯渇である。

【図 6 7 A】安定性が最適化されたヒト化抗 CD 3 変異体 scFv を表す。置換は、H1 _ L1 . 4 scFv 配列に対して与えられる。アミノ酸付番は Kabat 付番である。

【図 6 7 B】同上

【図 6 8 A】安定性が最適化されたヒト化抗 CD 3 変異体 scFv のアミノ酸配列である。CDR に下線が引かれる。各重鎖 / 軽鎖の組み合わせについては、4 つの配列: (i) C 末端 6 × His タグを有する scFv、(ii) scFv 単独、(iii) VH 単独、(iv) VL 単独が列挙される。 40

【図 6 8 B】同上

【図 6 8 C】同上

【図 6 8 D】同上

【図 6 8 E】同上

【図 6 8 F】同上

【図 6 8 G】同上

【図 6 8 H】同上

【図 6 8 I】同上

【図 6 8 J】同上 50

【図68K】同上
 【図68L】同上
 【図68M】同上
 【図68N】同上
 【図68O】同上
 【図68P】同上
 【図68Q】同上
 【図68R】同上
 【図68S】同上
 【図68T】同上
 【図68U】同上
 【図68V】同上
 【図68W】同上
 【図68X】同上
 【図68Y】同上
 【図68Z】同上

10

【図69】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ(24時間のインキュベーション、10kのRPMI8226細胞、500kのPBMC)である。被験物は、抗CD38(OKT10__H1L1、OKT10__H1.77__L1.24)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。LDHにより検出がなされた。

20

【図70】huPBL-SCID Ig枯渇試験である。被験物は、PBMCの移植後8日目に0.03、0.3、もしくは3mg/kgで投与された。投与経路は腹腔内であった。血液試料は、PBMCの移植後14日目に採取され、血清に加工され、ヒトIgMおよびIgG2についてアッセイされた。

【図71】XENP15049の配列を表す。
 【図72】XENP15051の配列を表す。
 【図73】XENP15050の配列を表す。
 【図74】XENP13676の配列を表す。
 【図75】XENP14696の配列を表す。
 【図76】XENP15629の配列を表す。
 【図77】XENP15053の配列を表す。
 【図78】XENP15630の配列を表す。
 【図79】XENP15631の配列を表す。
 【図80】XENP15632の配列を表す。
 【図81】XENP15633の配列を表す。
 【図82】XENP15634の配列を表す。
 【図83】XENP15635の配列を表す。
 【図84】XENP15636の配列を表す。
 【図85】XENP15638の配列を表す。
 【図86】XENP15639の配列を表す。
 【図87】XENP13677の配列を表す。
 【図88】XENP14388の配列を表す。
 【図89】XENP14389の配列を表す。
 【図90】XENP14390の配列を表す。
 【図91】XENP14391の配列を表す。
 【図92】XENP14392の配列を表す。
 【図93】XENP14393の配列を表す。
 【図94】XENP16366の配列を表す。
 【図95】XENP16367の配列を表す。
 【図96】XENP16368の配列を表す。

30

40

50

【図97】XENP16369の配列を表す。

【図98】XENP16370の配列を表す。

【図99】XENP16371の配列を表す。

【図100】XENP16372の配列を表す。

【図101】XENP16373の配列を表す。

【図102】XENP16374の配列を表す。

【図103】XENP16375の配列を表す。

【図104】XENP16376の配列を表す。抗CD20 FabアームのCDR配列、vh配列、およびvl配列を図121に示す。

【図105】XENP16377の配列を表す。

10

【図106】CD20およびCD123抗原の配列を表す。

【図107】CD3親和性の表面プラズモン共鳴測定である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。ヒトCD3 -Fc(Sino Biological)はチップ表面に共有結合された。被験物は、3.125、12.5、50、および200nMで通過させた。

【図108】CD3親和性の表面プラズモン共鳴測定である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。カニクイザルCD3 -Fc(Sino Biological)はチップ表面に共有結合された。被験物は、3.125、12.5、50、および200nMで通過させた。

【図109】CD3親和性の表面プラズモン共鳴測定である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。ヒトCD3 -Fc(Sino Biological)はチップ表面に共有結合された。被験物は、31.25、125、500、および2000nMで通過させた。

20

【図110】CD3親和性の表面プラズモン共鳴測定である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。カニクイザルCD3 -Fc(Sino Biological)はチップ表面に共有結合された。被験物は、31.25、125、500、および2000nMで通過させた。

【図111】CD3親和性の表面プラズモン共鳴測定である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。カニクイザルCD3 -Fc(Sino Biological)はチップ表面に共有結合された。被験物は、31.25、125、500、および2000nMで通過させた。

30

【図112】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ(24時間のインキュベーション、10kのRamos細胞、250kのPBMC)である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。LDHにより検出がなされた。

【図113】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ(24時間のインキュベーション、20kのJeko細胞、200kのPBMC(CD19が枯渇))である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。フローサイトメトリー、具体的にはCD19+細胞の消失により検出がなされた。

40

【図114】図113に記載の実験における24時間後のIL-6産生である。

【図115A】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ(5時間のインキュベーション、20kのJeko細胞、500kのPBMC(CD19が枯渇))である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1L1)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。フローサイトメトリー、具体的にはCD19+細胞の消失により検出がなされた。

【図115B】同上

【図116A】再誘導されたT細胞細胞傷害性アッセイ(24時間のインキュベーション、20kのJeko細胞、500kのPBMC(CD19が枯渇))である。被験物は、抗CD20(C2B8__H1.202__L1.113)×抗CD3 Fab-scFv-Fcである。フローサイトメトリー、具体的にはCD19+細胞の消失により検出がなされ

50

れた。

【図 1 1 6 B】同上

【図 1 1 7】図 1 1 3 に記載の実験における 2 4 時間後の I L - 6 産生である。

【図 1 1 8】再誘導された T 細胞細胞傷害性アッセイ (2 4 時間のインキュベーション、1 0 k の R P M I 8 2 2 6 細胞、5 0 0 k の P B M C) である。被験物は、抗 C D 3 8 (O K T 1 0 _ H 1 L 1、O K T 1 0 _ H 1 . 7 7 _ L 1 . 2 4) × 抗 C D 3 F a b - s c F v - F c である。L D H により検出がなされた。

【図 1 1 9】h u P B L - S C I D I g 枯渇試験である。被験物は、P B M C の移植後 1 日目および 8 日目に 5 m g / k g で投与された。投与経路は腹腔内であった。血液試料は、P B M C の移植後 1 4 日目に採取され、血清に加工され、ヒト I g M および I g G 2 10 についてアッセイされた。

【図 1 2 0】h u P B L - S C I D I g 枯渇試験である。被験物は、P B M C の移植後 8 日目に 0 . 0 3、0 . 3、もしくは 3 m g / k g で投与された。投与経路は腹腔内であった。血液試料は、P B M C の移植後 1 4 日目に採取され、血清に加工され、ヒト I g M および I g G 2 についてアッセイされた。

【図 1 2 1】H i g h C D 2 0 C 2 B 8 _ H 1 . 2 0 2 _ L 1 . 1 1 3 の配列を表す。表される荷電リンカーは (+ H) であるが、図 3 3 において表されるものなどのような他の荷電リンカーまたは非荷電リンカーを使用することができる。

【図 1 2 2】L o w C D 2 0 C 2 B 8 _ H 1 L 1 の配列を表す。表される荷電リンカーは (+ H) であるが、図 3 3 において表されるものなどのような他の荷電リンカーまたは非荷電リンカーを使用することができる。 20

【図 1 2 3】C D 1 2 3 7 G 3 _ H 1 . 1 0 9 _ L 1 . 5 7 の配列を表す。表される荷電リンカーは (+ H) であるが、図 3 3 において表されるものなどのような他の荷電リンカーまたは非荷電リンカーを使用することができる。

【図 1 2 4】本発明における可能な組み合わせのマトリックスを示す。「A」は、参照される C D 3 配列の C D R が右側の T T A の C D R と組み合わせられ得ることを意味する。すなわち、可変重鎖 C D 3 H 1 . 3 0 配列からの v h C D R および C D 3 L 1 . 5 7 配列の可変軽鎖からの v l C D R は、C D 3 8 O K T 1 0 H 1 . 7 7 配列からの v h C D R および O K T 1 0 L 1 . 2 4 配列からの v l C D R と組み合わせられ得る。「B」は、C D 3 構築物からの C D R が T T A からの可変重および可変軽鎖ドメインと組み合わせられ得ることを意味する。すなわち、可変重鎖 C D 3 H 1 . 3 0 配列からの v h C D R および C D 3 L 1 . 5 7 配列の可変軽鎖からの v l C D R は、可変重鎖ドメイン C D 3 8 O K T 1 0 H 1 . 7 7 配列および O K T 1 0 L 1 . 2 4 配列と組み合わせられ得る。「C」を逆にすることで、C D 3 配列からの可変重鎖ドメインおよび可変軽鎖ドメインが T T A の C D R とともに用いられる。「D」は、各々からの可変重鎖および可変軽鎖の両方が組み合わせられる場合である。「E」は、C D 3 の s c F v が T T A の C D R とともに用いられる場合であり、また「F」は、C D 3 の s c F v が T T A 抗原結合ドメインの可変重および可変軽鎖ドメインとともに用いられる場合である。これらの組み合わせはすべて、例えば、図 1 6 2 に示される骨格形式のいずれかを有するボトルオープナー形式において、または図 1 3 1 および 1 3 2 に示される形式の骨格を含む、図 1 の m A b - F v、m A b - s c F v、C e n t r a l - s c F v、C e n t r a l - F v、もしくは二重 s c F v 形式などのような代替の形式において行うことができる。しかしながら、一般に、C D 3 の二価の結合を含むであろう形式は好ましくない。すなわち、「A」(C D 3 C D R × T T A C D R) をボトルオープナー配列に (図 1 6 2 のものを含むもしくは異なるヘテロ二量体化変異体を含む) または図 1 3 2 の m A b - s c F v 骨格、c e n t r a l - s c F v、m A b - F v 形式、もしくは c e n t r a l - F v 形式に追加することができる。 40

【図 1 2 5】抗 C D 1 2 3 × 抗 C D 3 F a b - s c F v - F c 二重特異体の概略図である。

【図 1 2 6】7 G 3 _ H 1 L 1 の親和性および安定性を増加させるように操作された変異 50

体を示す表である。

【図127】7G3の最終的な親和性および安定性最適化ヒト化変異体の特性を示す表である。

【図128】CD123ポジティブAML細胞株KG-1aに結合するXENP14045（抗CD123×抗CD3）二重特異体の結合である。

【図129】KG-1a細胞を死滅させるXENP14045のT細胞細胞傷害性（RTCC）の再誘導である。

【図130】XENP14045によって生成されるT細胞による「連続的に起こる死滅」を実証する様々な比のエフェクター対標的（E:T）細胞を使用する、KG-1a細胞を用いるXENP14045のRTCCである。

【図131】C57BL/6マウスにIVで与えた2mg/kg XENP14045の薬剤血清レベルである。二重特異体の半減期は6.2日であった。

【図132】0.01、0.1、または1mg/kg XENP14045の単回IV投与を与えたカニクイザルにおけるCD123+血中好塩基球および形質細胞様樹状細胞（PDC）の死滅である。

【図133】0.01、0.1、または1mg/kg XENP14045の単回IV投与を与えたカニクイザルの骨髓におけるCD123+好塩基球および形質細胞様樹状細胞（PDC）の死滅である。

【図134】カニクイザルにおけるXENP14045の単回IV投与後のT細胞の再分布である。

【図135】カニクイザルにおけるXENP14045の単回IV投与後のT細胞のCD69誘導である。

【図136A】本発明の配列である。CDR領域に下線を引く。

【図136B】同上

【図136C】同上

【図137】様々な軽鎖、Fab-Fc、およびscFv-Fc比を使用する安定したプール生成中のヘテロ二量体純度（上）である。プールF2の様々な条件のヘテロ二量体純度（下）である。

【図138】ツーステップ精製後の高純度のXENP14045細胞株物質を示すSECである。

【図139】CD123+細胞のT細胞による死滅を表す。

【図140】AML幹細胞および芽球を死滅させる細胞傷害性T細胞を動員するための二重特異体メカニズムを表す。

【図141】XENP14045二重特異体の効率的な産生を表す。

【図142】XENP14045二重特異性抗体がヒトCD3に8.1nMのKDでヒトAMLに結合することを示す。

【図143】XENP14045二重特異性抗体が霊長動物細胞と交差反応性であり、カニクイザルCD3に対して5.7nMのKDを有することを示す。

【図144】抗CD123×抗CD3がヒトAML細胞株を死滅させることを示す。

【図145】抗CD123×抗CD3がヒトAML細胞株を死滅させることを示す。

【図146】マウスにおける二重特異体の長い半減期を示す。

【図147】サルにおける単回投与を示す。

【図148】血中好塩基球におけるサルのCD123+細胞の枯渇を示す。好塩基球ゲート、フローサイトメトリーは、CD20- CD16+ CD14- CD4- CD8- FcεR1+とする。

【図149】同じゲーティングを使用する骨髓好塩基球の枯渇を示す。

【図150】サルにおけるCD123+細胞を枯渇させる繰り返し投与を示す。

【図151】サルにおけるCD123+細胞の枯渇を示す。好塩基球ゲート、フローサイトメトリーは、CD20- CD16+ CD14- CD4- CD8- FcεR1+とする。形質細胞様樹状細胞ゲート、フローサイトメトリー：CD20- CD16-

10

20

30

40

50

C D 1 4 - C d 4 - C D 8 - C D 3 0 3 +。

【図 1 5 2】サル の 骨 髄 に お け る 枯 渴 を 示 す。図 1 5 1 と 同 様 の ゲー ティ ン グ で あ る。

【図 1 5 3】C D 1 2 3 + 細胞 枯 渴 が T 細胞 再 分 布 お よ び 活 性 化 と 相 関 す る こ と を 示 す。
図 1 5 3 は T 細胞 再 分 布 で あ る。

【図 1 5 4】C D 1 2 3 + 細胞 枯 渴 が T 細胞 再 分 布 お よ び 活 性 化 と 相 関 す る こ と を 示 す。
図 1 5 4 は T 細胞 活 性 化 で あ る。

【図 1 5 5】C D 1 2 3 + 細胞 枯 渴 が T 細胞 再 分 布 お よ び 活 性 化 と 相 関 す る こ と を 示 す。
図 1 5 5 は サイ ト カ イ ン 放 出 で あ る。

【図 1 5 6】実 施 例 3 に お い て 記 載 さ れ る よ う に、抗 C D 1 2 3 マウ ス 配 列 を ヒ ト 化 す る
難 し さ に 関 連 す る デー タ を 表 す。図 1 2 5 A ~ C は、1 3 7 6 0 が H 0 L 0 出 発 マウ ス 抗 10
体 の F a b で あ る と き の ヒ ト 化 (主 と し て v H に よ る) に よ る 親 和 性 の 損 失 を 示 し、1 3
7 6 3 は 第 1 の ヒ ト 化 v H 候 補 で あ り、1 3 7 6 1 は ヒ ト 化 重 鎖 お よ び 軽 鎖 F a b を 有 す
る。図 1 2 5 D は、ヒ ト 化 の 結 果 と し て の R T C C の 効 力 に お け る 約 1 0 倍 の 損 失 を 示 す
。

【図 1 5 7】B i a c o r e C D 1 2 3 チ ッ プ 上 に お い て F a b 形 式 で 親 和 性 ス クリー
ニ ン グ し た、L D A、標 的、お よ び 復 帰 置 換 を 含 む 1 0 8 の 変 異 体 を 生 成 し、中 性 か つ よ
り 高 度 な 親 和 性 の 変 異 体 の 安 定 性 を D S F で ス クリー ニ ン グ し た、ヒ ト 化 の 第 1 ラウ ン ド
の 結 果 を 表 す (「ライ ブ ラ リー 1」)。

【図 1 5 8】実 施 例 3 に お い て 考 察 さ れ る T m の 増 加 を 示 す。

【図 1 5 9 A】詳 細 に 説 明 さ れ る よ う に C D 3 に 対 す る s c F v お よ び F a b を 使 用 し て 20
F a b を ボ ト ル オープ ナー 形 式 に 変 え た 結 果 を 示 す。図 1 5 9 A は 結 合 アッセイ を 示 し、
図 1 5 9 B は R T C C アッセイ を 示 す。

【図 1 5 9 B】同 上

【図 1 6 0】実 施 例 3 に お い て 概 説 さ れ る よ う に ヒ ト 化 の 「ラウ ン ド 2」か ら の 結 果 を 示
す。X E N P 1 3 9 6 7 は、C D 1 2 3 側 で X E N P 1 4 0 4 5 と 均 等 物 で あ る こ と に 注
目 さ れ た い。1 3 9 6 7 は 配 列 中 に 示 さ れ る よ う に 異 な る C D 3 s c F v を 有 す る。

【図 1 6 1】実 施 例 3 の ラウ ン ド 2 T m アッセイ の 結 果 を 示 す。

【図 1 6 2 A】F v 配 列 な し の 幾 つ か の 有 用 な ボ ト ル オープ ナー 形 式 骨 格 の 配 列 を 示 す (30
例 え ば、s c F v な ら び に F a b 側 の v h お よ び v l)。当 業 者 に よ っ て 理 解 さ れ か つ 下
記 に 概 説 さ れ る よ う に、こ れ ら の 配 列 は、本 明 細 書 で 概 説 さ れ る 任 意 の v h お よ び v l の
対 を 用 い て 使 用 す る こ と が で き、一 方 の 単 量 体 は s c F v を 含 む (任 意 選 択 で 荷 電 s c F
v リ ン カー を 含 む)、他 方 の 単 量 体 は F a b 配 列 を 含 む (例 え ば、v h は 「F a b 側 重 鎖
」に 付 着 さ れ、v l は 「定 常 軽 鎖」に 付 着 さ れ る)。s c F v は 抗 C D 3 ま た は 抗 T T A
と し、F a b は 他 の も の と す る こ と が で き る。す な わ ち、C D 3、C D 1 2 3、C D 3 8
、C D 1 9、ま た は C D 2 0 に 対 す る 本 明 細 書 で 概 説 さ れ る 任 意 の F v 配 列 を 任 意 の 組 み
合 わ せ で こ れ ら の 図 1 6 2 の 骨 格 中 に 組 み 込 む こ と が で き る。こ れ ら の ボ ト ル オープ ナー
骨 格 が、第 1 の F a b と 同 じ 抗 原 結 合 を 有 す る さ ら な る 第 2 の F a b (v h - C H 1 お よ
び v l - 定 常 軽 鎖)が 「ボ ト ル オープ ナー 側」の s c F v の N 末 端 に 追 加 さ れ る 図 1 B の
C e n t r a l - s c F v 形 式 で 用 途 が 見 出 さ れ る こ と に 注 目 さ れ た い。

【図 1 6 2 B】同 上

【図 1 6 2 C】同 上

【図 1 6 2 D】同 上

【図 1 6 3】本 発 明 の F v 配 列 が 追 加 さ れ る、本 発 明 に お い て 使 用 さ れ る m A b - s c F
v 骨 格 の 配 列 を 示 す。当 業 者 に よ っ て 理 解 さ れ か つ 下 記 に 概 説 さ れ る よ う に、こ れ ら の 配
列 は、本 明 細 書 で 概 説 さ れ る 任 意 の v h お よ び v l の 対 を 用 い て 使 用 す る こ と が で き る。
一 方 の 単 量 体 は F a b お よ び s c F v の 両 方 を 含 む (任 意 選 択 で 荷 電 s c F v リ ン カー を
含 む)、他 方 の 単 量 体 は F a b 配 列 を 含 む (例 え ば、v h は 「F a b 側 重 鎖」に 付 着 さ れ
、v l は 「定 常 軽 鎖」に 付 着 さ れ る)。単 量 体 1 側 は F a b - s c F v p I 負 側 で あ り
、ヘ テ ロ 二 量 体 化 変 異 体 L 3 6 8 D / K 3 7 0 S、同 種 立 体 p I 変 異 体 N 2 0 8 D / Q 2
9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D、切 断 変 異 体 E 2 3 3 P / L 2 3 4 V / L 50

2 3 5 A / G 2 3 6 d e l / S 2 6 7 Kを含む(すべてI g G 1に関して)。単量体 2 側はs c F v p I 正側であり、ヘテロ二量体化変異体 3 6 4 K / E 3 5 7 Qを含む。しかしながら、他の歪曲変異体の対、特に[S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S] ; [L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K] ; [L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K] ; [T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K] ; [L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L]、および[K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q]を代わりに用いることができる。

【発明を実施するための形態】

【0029】

I. 定義

本願がより十分に理解され得るように、幾つかの定義が以下に示される。かかる定義は、文法的均等物を包含することが意図される。

【0030】

本明細書中の「切断」は、活性の低下または除去を意味する。したがって、例えば「F c R 結合を切断する」は、F c 領域のアミノ酸変異体が特定の変異体を有しないF c 領域と比べて50%低い開始結合を有することを意味するが、70~80~90~95~98%より低い活性低下が好ましく、また一般的に活性はピアコアアッセイにおける検出可能な結合レベルを下回る。F c R 結合の切断における特定用途は、図16に示されるものである。

【0031】

「ADCC」または「抗体依存性細胞傷害」は、本明細書で用いられるとき、F c R 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性反応を意味する。ADCCはF c R I I I a への結合と関連し、F c R I I I a への結合の増加はADCC活性の増加をもたらす。

【0032】

「ADCP」または「抗体依存性細胞食作用」は、本明細書で用いられるとき、F c R 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、続いて標的細胞の食作用を引き起こす細胞媒介性反応を意味する。

【0033】

本明細書中の「修飾」は、ポリペプチド配列内のアミノ酸置換、挿入、および/もしくは欠失またはタンパク質に化学的に連結された部分に対する改変を意味する。例えば、修飾は、改変された炭水化物またはタンパク質に付着されたPEG構造であってもよい。本明細書中の「アミノ酸修飾」は、ポリペプチド配列内のアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を意味する。明確にするため、特に断りのない限り、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およびRNA中にコドンを持つ20のアミノ酸を対象とする。

【0034】

本明細書中の「アミノ酸置換」または「置換」は、親ポリペプチド配列内の特定の位置にある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、一部の実施形態では、置換は、特定の位置に天然に存在しない、その生物または任意の生物のいずれにも天然に存在しないアミノ酸を対象とする。例えば、置換E272Yは、272位のグルタミン酸がチロシンと置き換えられた変異体ポリペプチド、この場合にはF c 変異体を指す。明確にするため、核酸コード配列を変化させても開始アミノ酸を変化させない(例えば、宿主生物の発現レベルを高めるため、CGG(アルギニンをコードする)をCGA(やはりアルギニンをコードする)と交換する)ように設計されているタンパク質は、「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たな遺伝子の創出にもかかわらず、タンパク質が、それが開始する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。

【0035】

「アミノ酸挿入」または「挿入」は、本明細書で用いられるとき、親ポリペプチド配列

10

20

30

40

50

内の特定の位置でのアミノ酸配列の付加を意味する。例えば、- 2 3 3 E または 2 3 3 E は、2 3 3 位の後および 2 3 4 位の前でのグルタミン酸の挿入を指す。加えて、- 2 3 3 A D E または A 2 3 3 A D E は、2 3 3 位の後および 2 3 4 位の前での A l a A s p G l u の挿入を指す。

【 0 0 3 6 】

「アミノ酸欠失」または「欠失」は、本明細書で用いられるとき、親ポリペプチド配列内の特定の位置でのアミノ酸配列の除去を意味する。例えば、E 2 3 3 - または E 2 3 3 # または E 2 3 3 () は、位置 2 3 3 でのグルタミン酸の欠失を指す。加えて、E D A 2 3 3 - または E D A 2 3 3 # は、位置 2 3 3 で開始する配列 G l u A s p A l a の欠失を指す。

10

【 0 0 3 7 】

「変異体タンパク質」または「タンパク質変異体」、または「変異体」は、本明細書で用いられるとき、少なくとも 1 つのアミノ酸修飾のために親タンパク質と異なるタンパク質を意味する。タンパク質変異体は、タンパク質自体、タンパク質を含む組成物、またはそれをコードするアミノ酸配列を指し得る。好ましくは、タンパク質変異体は、親タンパク質と比べて少なくとも 1 つのアミノ酸修飾、例えば親タンパク質と比べて、約 1 ~ 約 7 0 のアミノ酸修飾、また好ましくは約 1 ~ 約 5 つのアミノ酸修飾を有する。下記のように、一部の実施形態では、親ポリペプチド、例えば F c 親ポリペプチドは、ヒト野生型配列、例えば I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 由来の F c 領域であるが、変異体を有するヒト配列、例えば図 1 9 の I g G 1 / 2 ハイブリッドは、「親ポリペプチド」としても役立ち得る。本明細書中のタンパク質変異体配列は、親タンパク質配列と、好ましくは少なくとも約 8 0 % の同一性、また最も好ましくは少なくとも約 9 0 % の同一性、より好ましくは少なくとも約 9 5 ~ 9 8 ~ 9 9 % の同一性を有することになる。変異体タンパク質は、変異体タンパク質自体、タンパク質変異体を含む組成物、またはそれをコードする DNA 配列を指し得る。したがって、「抗体変異体」または「変異体抗体」は、本明細書で用いられるとき、少なくとも 1 つのアミノ酸修飾のために親抗体と異なる抗体を意味し、「I g G 変異体」または「変異体 I g G」は、本明細書で用いられるとき、少なくとも 1 つのアミノ酸修飾のために親 I g G (再び多くの場合、ヒト I g G 配列由来) と異なる抗体を意味し、また「免疫グロブリン変異体」または「変異体免疫グロブリン」は、本明細書で用いられるとき、少なくとも 1 つのアミノ酸修飾のために親免疫グロブリン配列の場合と異なる免疫グロブリン配列を意味する。「F c 変異体」または「変異体 F c」は、本明細書で用いられるとき、F c ドメイン内にアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。本発明の F c 変異体は、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、N 4 3 4 S または 4 3 4 S は、親 F c ポリペプチドに対して 4 3 4 位に置換基セリンを有する F c 変異体であり、ここで付番は E U インデックスに従う。同様に、M 4 2 8 L / N 4 3 4 S は、親 F c ポリペプチドに対する置換 M 4 2 8 L および N 4 3 4 S を有する F c 変異体を規定する。W T アミノ酸の同一性は不特定であってもよく、この場合、上記の変異体は 4 2 8 L / 4 3 4 S と称される。置換が提供される順序が任意である、すなわち、例えば 4 2 8 L / 4 3 4 S が M 4 2 8 L / N 4 3 4 S と同じ F c 変異体であるなどが認められる。抗体に関して本発明で考察されるあらゆる位置については、特に断りのない限り、アミノ酸位置の付番は E U インデックスに従う。E U インデックスまたは K a b a t もしくは E U 付番スキームなどの E U インデックスは、E U 抗体の付番を指す (E d e l m a n e t a l . , 1 9 6 9 , P r o c N a t l A c a d S c i U S A 6 3 : 7 8 - 8 5、本明細書で全体として参照により援用される)。修飾は、付加、欠失、または置換であり得る。置換は、天然アミノ酸、また場合により合成アミノ酸を含み得る。例として、米国特許第 6 , 5 8 6 , 2 0 7 号明細書 ; 国際公開第 9 8 / 4 8 0 3 2 号パンフレット ; 国際公開第 0 3 / 0 7 3 2 3 8 号パンフレット ; 米国特許出願公開第 2 0 0 4 - 0 2 1 4 9 8 8 A 1 号明細書 ; 国際公開第 0 5 / 3 5 7 2 7 A 2 号パンフレット ; 国際公開第 0 5 / 7 4 5 2 4 A 2 号パンフレット ; J . W . C h i n e t a l . , (2 0 0 2)、J o u r n a l o f t h e A m e r i c a n C h e m i

20

30

40

50

cal Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), P I C A S United States of America 99:11020-11024; および L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10 (すべてが全体として参照により援用される) が挙げられる。

【0038】

本明細書で用いられるとき、本明細書中の「タンパク質」は、少なくとも2つの共有結合されたアミノ酸を意味し、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチドおよびペプチドを含む。ペプチジル基は、天然アミノ酸およびペプチド結合、または合成ペプチド模倣構造、すなわち「類似体」、例えばペプチドを含んでもよい (Simon et al., PNAS USA 89(20):9367(1992)、全体として参照により援用される)。アミノ酸は、当業者によって理解されるように、天然または合成 (例えば、DNAによってコードされるアミノ酸ではない) のいずれかであってもよい。例えば、ホモフェニルアラニン、シトルリン、オルニチンおよびノレロイシンは、本発明を意図からして合成アミノ酸と考えられ、D-およびL- (RまたはS) で設計されたアミノ酸の両方を用いてもよい。本発明の変異体は、例えば Schultz および同僚らによって開発された技術、例えば限定はされないが、Cropp & Schultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101(2):7566-71, Zhang et al., 2003, 303(5656):371-3、および Chin et al., 2003, Science 301(5635):964-7 (すべてが全体として参照により援用される) によって記載された方法を用いて組み込まれた合成アミノ酸の使用を含む修飾を含んでもよい。さらに、ポリペプチドは、1つ以上の側鎖または末端の合成誘導体化、グリコシル化、PEG化、環状変異 (circular permutation)、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質もしくはタンパク質ドメインへの融合、およびペプチドタグもしくは標識の付加を含んでもよい。

【0039】

「残基」は、本明細書で用いられるとき、タンパク質における位置およびその関連するアミノ酸の識別を意味する。例えば、アスパラギン 297 (Asn 297 もしくは N 297 とともに称される) は、ヒト抗体 Ig G 1 における 297 位の残基である。

【0040】

「Fab」または「Fab領域」は、本明細書で用いられるとき、VH、CH1、VL、および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、この領域を単独で指してもよいが、または全長抗体、抗体断片もしくはFab融合タンパク質と関連してこの領域を指してもよい。「Fv」または「Fv断片」または「Fv領域」は、本明細書で用いられるとき、単一抗体のVLおよびVHドメインを含むポリペプチドを意味する。当業者によって理解されるように、これらは一般に2つの鎖からなる。

【0041】

「IgGサブクラス修飾」または「アイソタイプ修飾」は、本明細書で用いられるとき、1つのIgGアイソタイプの1つのアミノ酸を異なる整列されたIgGアイソタイプ中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、IgG1がチロシンおよびIgG2を含むことから、IgG2におけるF296Y置換であるEU位置296のフェニルアラニンは、IgGサブクラス修飾と考えられる。

【0042】

「非天然修飾」は、本明細書で用いられるとき、アイソタイプでないアミノ酸修飾を意味する。例えば、IgGのいずれも434位にセリンを含まないことから、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4 (またはそのハイブリッド) における置換434Sは非天然修飾と考えられる。

【0043】

「アミノ酸」および「アミノ酸識別」は、本明細書で用いられるとき、DNAおよびRNAによってコードされる天然に存在する20個のアミノ酸のうちの1つを意味する。

【0044】

「エフェクター機能」は、本明細書で用いられるとき、抗体のFc領域とFc受容体またはリガンドとの相互作用に起因する生化学的事象を意味する。エフェクター機能は、限定はされないが、ADCC、ADCP、およびCDCを含む。

【0045】

「IgG Fcリガンド」は、本明細書で用いられるとき、Fc/Fcリガンド複合体を形成する、IgG抗体のFc領域に結合する任意の生物に由来する分子、好ましくはポリペプチドを意味する。Fcリガンドは、限定はされないが、FcRI、FcRII、FcRIII、FcRn、C1q、C3、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、ブドウ球菌プロテインA、連鎖球菌プロテインG、およびウイルスFcRを含む。Fcリガンドはまた、FcRに対して相同性のFc受容体のファミリーであるFc受容体相同体(FcRH)を含む(Davis et al., 2002, Immunological Reviews 190: 123-136、全体として参照により援用される)。Fcリガンドは、Fcに結合する未発見分子を含んでもよい。特定のIgG Fcリガンドは、FcRnおよびFc受容体である。「Fcリガンド」は、本明細書で用いられるとき、Fc/Fcリガンド複合体を形成する、抗体のFc領域に結合する任意の生物に由来する分子、好ましくはポリペプチドを意味する。

【0046】

「Fc受容体」、「FcR」または「FcγR」は、本明細書で用いられるとき、IgG抗体Fc領域に結合するタンパク質のファミリーの任意のメンバーを意味し、FcR遺伝子によってコードされる。ヒトでは、このファミリーは、限定はされないが、FcRI(CD64)、例えばアイソフォームFcRIa、FcRIb、およびFcRIc; FcRII(CD32)、例えばアイソフォームFcRIIa(アロタイプH131およびR131を含む)、FcRIIb(FcRIIb-1およびFcRIIb-2を含む)、およびFcRIIc; ならびにFcRIII(CD16)、例えばアイソフォームFcRIIIa(アロタイプV158およびF158を含む)およびFcRIIIb(アロタイプFcRIIb-NA1およびFcRIIb-NA2を含む)(Jefferys et al., 2002, Immunol Lett 82: 57-65、全体として参照により援用される)とともに、任意の未発見のヒトFcRまたはFcRアイソフォームもしくはアロタイプを含む。FcRは、限定はされないが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含む任意の生物に由来してもよい。マウスFcRは、限定はされないが、FcRI(CD64)、FcRII(CD32)、FcRIII(CD16)、およびFcRIII-2(CD16-2)とともに、任意の未発見のマウスFcRまたはFcRアイソフォームもしくはアロタイプを含む。

【0047】

「FcRn」または「新生児Fc受容体」は、本明細書で用いられるとき、IgG抗体Fc領域に結合するタンパク質を意味し、少なくとも一部にはFcRn遺伝子によってコードされる。FcRnは、限定はされないが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含む任意の生物に由来してもよい。当該技術分野で公知であるように、機能的FcRnタンパク質は、重鎖および軽鎖と称されることが多い2つのポリペプチドを含む。軽鎖は κ -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る。本明細書で特に断りのない限り、FcRnまたはFcRnタンパク質は、FcRn重鎖と κ -2-ミクログロブリンの複合体を指す。FcRn受容体への結合を増強する、また場合により血清半減期を延ばすために用いられる種々のFcRn変異体が図83の説明文中に示される。

【0048】

「親ポリペプチド」は、本明細書で用いられるとき、変異体を作製するために後に修飾

される開始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、または天然に存在するポリペプチドの変異体もしくは改変版であってもよい。親ポリペプチドは、ポリペプチド自体、親ポリペプチドを含む組成物、またはそれをコードするアミノ酸配列を指してもよい。したがって、「親免疫グロブリン」は、本明細書で用いられるとき、変異体を作製するために修飾される未修飾免疫グロブリンポリペプチドを意味し、また「親抗体」は、本明細書で用いられるとき、変異体抗体を作製するために修飾される未修飾抗体を意味する。「親抗体」が下記に概説されるような公知の市販の組換え産生抗体を含むことは注目されるべきである。

【0049】

「Fc」または「Fc領域」または「Fcドメイン」は、本明細書で用いられるとき、最初の定常領域免疫グロブリンドメインを除く抗体の定常領域を含むポリペプチド、また場合によりヒンジの一部を意味する。したがって、Fcは、IgA、IgD、およびIgGの最後の2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにIgEおよびIgMの最後の3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにこれらのドメインのN末端の柔軟なヒンジを意味する。IgAおよびIgMの場合、FcはJ鎖を含み得る。IgGの場合、Fcドメインは、免疫グロブリンドメインCガンマ2およびCガンマ3(C₂およびC₃)、ならびにCガンマ1(C₁)とCガンマ2(C₂)との間の下側ヒンジ領域を含む。Fc領域の境界は異なり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は通常、残基C226またはP230からそのカルボキシル末端までを含むと定義され、付番は、Kabattに記載されるようなEUIンデックスに従う。一部の実施形態では、後により十分に記載されるように、アミノ酸修飾は、例えば1つ以上のFcR受容体またはFcRn受容体への結合を改変するため、Fc領域に対してなされる。

【0050】

本明細書中の「重定常領域」は、抗体のCH1 - ヒンジ - CH2 - CH3部分を意味する。

【0051】

本明細書中の「Fc融合タンパク質」または「イムノアドヘシン」は、本明細書に記載の通り、標的タンパク質に対する結合部分など、一般に異なるタンパク質に(本明細書に記載の通り、任意選択でリンカー部分を介して)連結されたFc領域を含むタンパク質を意味する。場合により、ヘテロ二量体抗体の一方の単量体は抗体重鎖を含み(scfvを含むかまたはさらに軽鎖を含むかのいずれか)、他方の単量体は変異体Fcドメインおよびリガンドを含むFc融合物である。一部の実施形態では、これらの「半分抗体 - 半分融合タンパク質」は「融合体(fusion bodies)」と称される。

【0052】

「位置」は、本明細書で用いられるとき、タンパク質の配列における位置を意味する。位置は、順に番号付けされてもよいが、確立された形式、例えば抗体を付番する場合のEUIンデックスに従ってもよい。

【0053】

「標的抗原」は、本明細書で用いられるとき、所与の抗体の可変領域によって特異的に結合される分子を意味する。標的抗原は、タンパク質、炭水化物、脂質、または他の化合物であってもよい。極めて多数の好適な標的抗原が以下に記載される。

【0054】

「鎖状態(strandedness)」は、本明細書における本発明のヘテロ二量体抗体の単量体との関連では、「一致する」DNAの2本の鎖と同様、ヘテロ二量体化変異体が、ヘテロ二量体を形成するための「一致する」能力を保存するように、各単量体中に組み込まれることを意味する。例えば、一部のpI変異体が単量体A(例えば、pIを高める)を改変される場合、同様に利用可能である「電荷対」である立体変異体は、pI変異体に干渉しない、例えばpIを高める荷電変異体は、同じ「鎖」または「単量体」上に置かれることで両方の機能性を保存する。同様に、後により十分に概説されるような対のセット中に存在する「歪曲」変異体の場合、当業者は、その対の1セットが組み込まれる

いずれの鎖または単量体であるかで、 pI 分離が歪曲の pI を用いて同様に最大化されるかを判定する点で pI を検討することになる。

【0055】

「標的細胞」は、本明細書で用いられるとき、標的抗原を発現させる細胞を意味する。

【0056】

「可変領域」は、本明細書で用いられるとき、それぞれ、遺伝子座、遺伝子座、および重鎖免疫グロブリン遺伝子座を構成する V_k 、 V_λ 、および/または V_H 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ドメインを含む免疫グロブリンの領域を意味する。

【0057】

本明細書中の「野生型またはWT」は、対立遺伝子バリエーションを含む、天然に見出されるアミノ酸配列また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またはヌクレオチド配列を有する。

【0058】

本発明の抗体は、一般に単離されるかまたは組み換えられる。「単離された」は、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用いられる場合、特定および分離され、かつ/またはそれが発現された細胞もしくは細胞培養物から回収されている、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つの精製ステップによって調製されることになる。「単離された抗体」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」は、抗体が外来性宿主細胞内で組換え核酸技術を用いて作製されることを意味する。

【0059】

特定の抗原またはエпитープに対する「特異的結合」または「特異的に結合する」または「特異的である」とは、非特異的な相互作用とは測定可能な程度に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を有しない類似する構造の分子である対照分子の結合と比べて分子の結合を確認することにより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確認することができる。

【0060】

特定の抗原またはエпитープに対する特異的結合は、例えば、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、代替として、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、またはそれよりも高い、抗原またはエпитープに対する K_D (K_D は特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指す)を有する抗体によって示され得る。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原またはエпитープに対する対照分子より20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍、またはそれを超えて高い K_D を有することになる。

【0061】

また、特定の抗原またはエпитープに対する特異的結合は、例えば、対照と比較して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、またはそれを超えて高い抗原またはエピトープに対する K_A または K_a を有する抗体により示され得る (K_A または K_a 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、Biacoreアッセイを使用して一般に測定される。

【0062】

II. 概要

CD3および腫瘍抗原標的に共会合する二重特異性抗体は、T細胞が標的化腫瘍細胞を攻撃し、溶解するように再誘導するように設計され、用いられている。例として、CD3および腫瘍抗原に一価的に会合する、BiTEおよびDART形式が挙げられる。CD3を標的化する手法がかなり有望であることを示している一方、かかる治療法に共通の副作用は、有毒なサイトカイン放出症候群をもたらすことが多い、それに関連するサイトカイ

10

20

30

40

50

ン産生である。二重特異性抗体の抗CD3結合ドメインがすべてのT細胞に会合することから、高いサイトカイン産生性のCD4⁺T細胞サブセットが動員される。さらに、CD4⁺T細胞サブセットは、動員および増殖が潜在的には免疫抑制をもたらし、長期腫瘍抑制に対する負の影響を有し得るような制御性T細胞を含む。さらに、これらの形式は、Fcドメインを有することなく、患者における極めて短い血清半減期を示す。

【0063】

CD3を標的化する手法がかなり有望であることを示している一方、かかる治療法に共通の副作用は、有毒なサイトカイン放出症候群をもたらすことが多い、それに関連するサイトカイン産生である。二重特異性抗体の抗CD3結合ドメインがすべてのT細胞に会合することから、高いサイトカイン産生性のCD4⁺T細胞サブセットが動員される。さらに、CD4⁺T細胞サブセットは、動員および増殖が潜在的には免疫抑制をもたらし、長期腫瘍抑制に対する負の影響を有し得るような制御性T細胞を含む。サイトカイン産生を低下させ、おそらくはCD4⁺T細胞の活性化を低下させる可能性がある1つのかかる方法は、CD3に対する抗CD3ドメインの親和性を低下させることによる。

【0064】

したがって、一部の実施形態では、本発明は、CD3に対する「強力な」または「高親和性の」結合剤であり（例えば、一例がH1.30—L1.47として表される重および軽可変ドメインである（任意選択で、必要に応じて荷電リンカーを含む））、かつCD38にも結合する、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、本発明は、CD3に対する「軽い」または「親和性がより低い」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。さらなる実施形態は、CD38にも結合する、CD3に対する中間のまたは「中程度の」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。結合親和性は、Biacoreアッセイを使用して一般に測定される。

【0065】

本発明の「高い、中程度の、低い」抗CD3配列が種々のヘテロ二量体化形式で使用可能であることは理解されるべきである。本明細書中の開示の大半でヘテロ二量体の「ボトルオープナー」形式が用いられる一方、これらの可変重および可変軽配列、ならびにscFv配列（ならびにこれらの可変重および可変軽配列を含むFab配列）は、他の形式、例えば国際公開第2014/145806号パンフレットの図2に表されるもの（それらの図面、形式および説明文は参照により本明細書中に明示的に援用される）において用いることができる。

【0066】

したがって、本発明は、2つの異なる抗原に結合するヘテロ二量体抗体を提供し、例えば、抗体は、下記のように、2つの異なる標的抗原、一般に標的腫瘍抗原（TTA）に結合する点で「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、可変重鎖および可変軽鎖ドメイン対などの単一の抗原結合ドメインが存在する）または二価（各々独立して抗原に結合する2つの抗原結合ドメインが存在する）のいずれかで結合し得る。本発明のヘテロ二量体抗体は、下記に同様に概説されるようなヘテロ二量体のホモ二量体からの単純な精製を可能にする「pI変異体」と共役される、下記により十分に概説されるようなホモ二量体にわたるヘテロ二量体の形成を「歪曲させる（skew）」アミノ酸置換を有する異なる単量体の使用に基づく。本発明のヘテロ二量体の二重特異性抗体の場合、本発明は、一般に、ヘテロ二量体タンパク質を産生するための、産生細胞内で自己組織化可能である改変されるまたは変異体としてのFcドメインの使用、およびかかるヘテロ二量体タンパク質を作成しかつ精製するための方法に依存している。

【0067】

III. 抗体

本発明は、2つの異なる抗原、例えば、CD3および標的腫瘍抗原、例えばCD19、CD20、CD38およびCD123に結合し、また一般に治療抗体である二重特異性抗

10

20

30

40

50

体の作製に関する。下記に考察されるように、用語「抗体」が一般に用いられる。本発明において用途が見出される抗体は、従来の抗体、ならびに本明細書に記載の抗体誘導体、断片および模倣物を含む、本明細書に記載のような幾つかの形式を取り得る。

【0068】

従来の抗体の構造単位は、典型的には四量体を含む。各四量体は、典型的には2対の同一なポリペプチド鎖で構成され、各対は、1つの「軽」鎖（典型的には約25 kDaの分子量を有する）と、1つの「重」鎖（典型的には、約50～70 kDaの分子量を有する）とを有する。ヒトの軽鎖は、軽鎖および軽鎖に分類される。本発明は、限定されないが、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含む幾つかのサブクラスを有するIgGクラスを対象とする。IgG1が356（DまたはE）および358（LまたはM）に多型を有する異なるアロタイプを有することに注目されたい。本明細書に表される配列は、356D/358Mアロタイプを使用するが、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。

10

【0069】

加えて、本明細書における配列の多くは、セリンと交換された220位の少なくとも1つのシステインを有し、一般に、これは、本明細書に表される配列のほとんどについて「scFv単量体」側にあるが、それは、ジスルフィド形成を低下させるために「Fab単量体」側またはその両方にあるものとすることもできる。交換されたこれらのシステイン（C220S）の一方または両方が本明細書における配列内に特に含まれる。

20

【0070】

したがって、「アイソタイプ」は、本明細書で用いられるとき、それらの定常領域の化学的および抗原的な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うちのいずれかを意味する。治療抗体がまた、アイソタイプおよび/またはサブクラスのハイブリッドを含み得ることは理解されるべきである。例えば、米国特許出願公開第2009/0163699号明細書（参照により援用される）に示されるように、本発明は、IgG1/G2ハイブリッドのpIの改変を包含する。

【0071】

各鎖のアミノ末端部分は、一般に当該技術分野および本明細書において「Fvドメイン」または「Fv領域」と称される、主として抗原認識に関与する約100～110個もしくはそれを超えるアミノ酸の可変領域を含む。可変領域では、抗原結合部位を形成するため、重鎖および軽鎖のVドメインの各々に3つのループが集まる。ループの各々は、相補性決定領域（以降、「CDR」と称される）と称され、そこではアミノ酸配列における変動が最も顕著である。「可変」とは、可変領域のある特定のセグメントが、抗体間で配列が広範囲に異なるという事実を指す。可変領域内の可変性は、均一に分布していない。代わりに、V領域は、15～30個のアミノ酸のフレームワーク領域（FR）と称される比較的不变の一続きの領域からなり、それらは、各々9～15アミノ酸長またはそれより長い「超可変領域」と称される極端な可変性のより短い領域によって分離される。

30

【0072】

各VHおよびVLは、アミノ末端からカルボキシ末端にFR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4の順に整列した、3つの超可変領域（「相補性決定領域」、「CDR」）と4つのFRとからなる。

40

【0073】

超可変領域は、一般に、軽鎖可変領域内のアミノ酸残基24～34（LCDR1：「L」は軽鎖を示す）、50～56（LCDR2）、および89～97（LCDR3）あたりと、重鎖可変領域内の31～35B（HCDR1：「H」は重鎖を示す）、50～65（HCDR2）、および95～102（HCDR3）あたりのアミノ酸残基（Kabate al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethes

50

d a , M d . (1 9 9 1))、ならびに / または超可変ループを形成する残基 (例えば、軽鎖可変領域内の残基 2 6 ~ 3 2 (L C D R 1)、5 0 ~ 5 2 (L C D R 2)、および 9 1 ~ 9 6 (L C D R 3) と、重鎖可変領域内の 2 6 ~ 3 2 (H C D R 1)、5 3 ~ 5 5 (H C D R 2)、および 9 6 ~ 1 0 1 (H C D R 3) ; C h o t h i a a n d L e s k (1 9 8 7) J . M o l . B i o l . 1 9 6 : 9 0 1 ~ 9 1 7 を包含する。本発明の特定の C D R については後に記載される。

【 0 0 7 4 】

当業者によって理解されるように、C D R の厳密なナンバリングおよび配置は、異なるナンバリング方式によって異なり得る。しかしながら、可変重配列および / または可変軽配列についての本開示が、関連する C D R の開示を含むことが理解されるであろう。したがって、それぞれの可変重領域の開示は、v h C D R (例えば、v h C D R 1、v h C D R 2、および v h C D R 3) の開示であり、それぞれの可変軽領域の開示は、v l C D R (例えば、v l C D R 1、v l C D R 2、および v l C D R 3) の開示である。

【 0 0 7 5 】

本明細書を通して、K a b a t の付番システムが可変ドメイン内の残基 (およそ、軽鎖可変領域の残基 1 ~ 1 0 7、および重鎖可変領域の残基 1 ~ 1 1 3) に言及する場合、また E U 付番システムが F c 領域の場合、一般に用いられる (例えば、K a b a t e t a l .、上記 (1 9 9 1))。

【 0 0 7 6 】

本発明は、多数の異なる C D R セットを提供する。この場合、「完全 C D R セット」は、3 つの可変軽 C D R および 3 つの可変重 C D R、例えば、v l C D R 1、v l C D R 2、v l C D R 3、v h C D R 1、v h C D R 2 および v h C D R 3 を含む。これらは各々、より大きい可変軽鎖ドメインまたは可変重鎖ドメインの一部であり得る。さらに、本明細書でより十分に概説されるように、可変重鎖ドメインおよび可変軽鎖ドメインは、重鎖および軽鎖が用いられる場合 (例えば、F a b が用いられる場合)、別々のポリペプチド鎖上、または s c F v 配列の場合、単一のポリペプチド鎖上に存在し得る。

【 0 0 7 7 】

C D R は、抗原結合、またはより具体的には、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」は、パラトープとして知られる、抗体分子の可変領域内の特定の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、アミノ酸または糖側鎖などの分子の集団であり、通常、特定の構造特性とともに特定の電荷特性を有する。単一の抗原が 2 つ以上のエピトープを有する場合がある。

【 0 0 7 8 】

エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基 (エピトープの免疫優勢成分とも称される) と、結合に直接関与していない他のアミノ酸残基、例えば、特異的な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とを含んでもよい。換言すると、アミノ酸残基は、特異的な抗原結合ペプチドのフットプリント内に存在する。

【 0 0 7 9 】

エピトープは、立体構造的または線状のいずれであってもよい。立体構造的エピトープは、線状ポリペプチド鎖の異なるセグメントからの空間的に並置されたアミノ酸によって生成される。線状エピトープは、ポリペプチド鎖内の隣接するアミノ酸残基によって生成されるエピトープである。立体構造的または非立体構造的エピトープは、変性溶媒の存在下で、前者との結合は失われるが、後者との結合は失われないという点において区別してもよい。

【 0 0 8 0 】

エピトープは、特有の空間的配置において、典型的には少なくとも 3 つ、より一般的には少なくとも 5 個または 8 ~ 1 0 個のアミノ酸を含む。同じエピトープを認識する抗体は、ある抗体が、別の抗体の標的抗原への結合を遮断する能力を示す単純な免疫測定法 (例えば、「ビニング」) において確認され得る。

【 0 0 8 1 】

各鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能に関与する定常領域を画定する。K a b a tらは、重鎖および軽鎖の可変領域の極めて多数の一次配列を収集した。配列の保存の程度に基づいて、K a b a tらは、個々の一次配列をC D Rとフレームワークとに分類し、そのリストを作成した(S E Q U E N C E S O F I M M U N O L O G I C A L I N T E R E S T , 5 t h E d . , N I H p u b l i c a t i o n , N o . 9 1 - 3 2 4 2 , E . A . K a b a t e t a l . (全体として参照により援用される)を参照)。

【0082】

免疫グロブリンのI g Gサブクラスには、重鎖において幾つかの免疫グロブリンドメインが存在する。本明細書中の「免疫グロブリン(I g)ドメイン」は、明確な三次構造を有する免疫グロブリンの領域を意味する。本発明において興味深いのは、定常重(C H)ドメインおよびヒンジドメインを含む重鎖ドメインである。I g G抗体に関連して、I g Gアイソタイプは各々、3つのC H領域を有する。したがって、I g Gに関連する「C H」ドメインは以下の通りである：「C H 1」は、K a b a tに記載されるようなE Uインデックスによる118～220位を指す。「C H 2」は、K a b a tに記載されるようなE Uインデックスによる237～340位を指し、「C H 3」は、K a b a tに記載されるようなE Uインデックスによる341～447位を指す。本明細書に示され、また後述されるように、p I変異体は、後に考察される、C H領域およびヒンジ領域のうちの1つ以上に存在し得る。

【0083】

本明細書に示される配列がC H 1領域、すなわち118位で開始し、指定がある場合を除いて可変領域が含まれないことは注目されるべきである。例えば、配列番号2の最初アミノ酸は、配列表では「1」位と表されていても、E U付番に従うとC H 1領域の118位に対応する。

【0084】

重鎖の別の種類のI gドメインは、ヒンジ領域である。本明細書中の「ヒンジ」または「ヒンジ領域」または「抗体ヒンジ領域」または「免疫グロブリンヒンジ領域」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にアミノ酸を含む柔軟なポリペプチドを意味する。構造的には、I g GのC H 1ドメインはE U位置220で終端し、I g GのC H 2ドメインは残基のE U位置237で開始する。したがって、I g Gの場合、抗体ヒンジは、221位(I g G 1のD 221)～236(I g G 1のG 236)を含むものと本明細書で定義され、付番は、K a b a tに記載されるようなE Uインデックスに基づくものとする。一部の実施形態では、例えば、F c領域に関連して、下側のヒンジが含まれ、この「下側のヒンジ」は、一般に、226位または230位を指す。本明細書に記載されるように、p I変異体は、ヒンジ領域において作製することもできる。

【0085】

軽鎖は、一般に、可変軽鎖ドメイン(軽鎖C D Rを含み、可変重鎖ドメインと一緒になってF v領域を形成する)と、定常軽鎖領域(C LまたはC と称されることが多い)の2つのドメインを含む。

【0086】

後に概説される、さらなる置換の対象となる別の領域はF c領域である。

【0087】

したがって、本発明は、異なる抗体ドメインを提供する。本明細書に記載され、当該技術分野で公知の通り、本発明のヘテロ二量体抗体は、重鎖および軽鎖内に異なるドメインを含み、それらは同様に重複している可能性がある。これらのドメインは、限定はされないが、F cドメイン、C H 1ドメイン、C H 2ドメイン、C H 3ドメイン、ヒンジドメイン、重定常ドメイン(C H 1 - ヒンジ - F cドメインまたはC H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3)、可変重鎖ドメイン、可変軽鎖ドメイン、軽定常ドメイン、F A bドメインおよびs c F vドメインを含む。

【0088】

したがって、「Fcドメイン」は、-CH₂-CH₃ドメイン、任意選択でヒンジドメインを含む。本明細書における実施形態では、scFvがFcドメインに付着している場合、Fcドメインのヒンジに付着しているのはscFv構築物のC末端であり、例えば、それは、一般にヒンジの始まりである配列EPKSに付着されている。重鎖は、可変重鎖ドメインおよび定常ドメインを含み、それはCH₁-任意選択のCH₂-CH₃を含むヒンジ-Fcドメインを含む。軽鎖は、可変軽鎖および軽定常ドメインを含む。scFvは、可変重鎖、scFvリンカー、および可変軽鎖ドメインを含む。本明細書で概説されるほとんどの構築物および配列において、可変軽鎖のC末端は、scFvリンカーのN末端に付着され、そのC末端は、可変重鎖のN末端に付着される(N-vh-リンカー-vl-C)が、それは切り替えることができる(N-vl-リンカー-vh-C)。

10

【0089】

本発明の一部の実施形態は、少なくとも1つのscFvドメインを含み、それは天然に存在しないが、一般にscFvリンカーによって一緒に連結された可変重鎖ドメインおよび可変軽鎖ドメインを含む。本明細書で示されるように、組換え技術によって作製される、従来のペプチド結合を含む、使用可能な幾つかの好適なscFvリンカーが存在する。

【0090】

リンカーペプチドは、主に、以下のアミノ酸残基：Gly、Ser、Ala、またはThrを含み得る。リンカーペプチドは、2つの分子を、それらが所望される活性を保持するように、互いに関して正確な立体構造を想定するような方法で連結するのに十分な長さを有する必要がある。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を用いてもよく、一部の実施形態では約5~約10個のアミノ酸の使用が認められる。有用なリンカーとして、例えば(GS)_n、(GSGGS)_n、(GGGGS)_n、および(GGGS)_nを含む(nは少なくとも1の整数(また一般には3~4)である)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、および他の柔軟なリンカーが挙げられる。あるいは、限定はされないが、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、また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の共重合体を含む種々の非タンパク質性ポリマーは、リンカーとしての用途が見出され得る、すなわちリンカーとしての使用が見出され得る。

20

【0091】

他のリンカー配列は、CL/CH₁ドメインの任意の長さの任意の配列を含んでもよいが、CL/CH₁ドメインのすべての残基ではない(例えば、CL/CH₁ドメインの最初の5~12個のアミノ酸残基)。リンカーは、免疫グロブリン軽鎖、例えばC₁またはC₂に由来し得る。リンカーは、例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₁、C₂、C₃、C₄、およびC_μを含む任意のアイソタイプの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様タンパク質などの他のタンパク質(例えば、TCR、FcR、KIR)、ヒンジ領域由来の配列、および他のタンパク質由来の他の天然配列に由来してもよい。

30

【0092】

一部の実施形態では、リンカーは、任意の2つのドメイン(本明細書で一緒に概説されるもの)を連結するのに用いられる「ドメインリンカー」である。任意の好適なリンカーが使用可能である一方、多数の実施形態では、例えば(GS)_n、(GSGGS)_n、(GGGGS)_n、および(GGGS)_n(nは少なくとも1の整数(また一般には3~4~5)である)を含むグリシン-セリンポリマーとともに、2つのドメインの、各ドメインがその生物学的機能を保持することを可能にする十分な長さおよび柔軟性を伴った組換え付着を可能にする任意のペプチド配列が用いられる。場合により、また「鎖状態」に注目すると、後に概説される通り、荷電ドメインリンカーは、scFvリンカーの一部の実施形態で用いられるとき、用いることができる。

40

【0093】

一部の実施形態では、scFvリンカーは荷電scFvリンカーであり、その多数が図

50

33に示される。したがって、本発明は、第1および第2の単量体間でのpIにおける分離を促進するため、荷電scFvリンカーをさらに提供する。すなわち、正または負のいずれか（または異なる単量体上でscFvを用いるスキフォールドの場合には両方）の荷電scFvリンカーを組み込むことにより、荷電リンカーを含む単量体がFcドメイン内でさらなる変化を生じさせることなくpIを変更することが可能である。これらの荷電リンカーは、標準のリンカーを有する任意のscFv中に置換され得る。さらに、当業者によって理解されるように、荷電scFvリンカーは、pIにおける所望される変化に基づき、正確な「鎖」または単量体に対して用いられる。例えば、本明細書で考察されるように、三重F形式ヘテロ二量体抗体を作製するため、所望される抗原結合ドメインの各々におけるFv領域の最初のpIが算出され、scFvを作製するために1つが選択され、またpIに応じて、正または負リンカーのいずれかが選択される。

10

【0094】

同様に本発明の単量体のpI分離を高めるため、荷電ドメインリンカーも用いることができ、したがって、リンカーが用いられる場合の本明細書中の任意の実施形態では、図33に含まれるものを用いることができる。

【0095】

一部の実施形態では、抗体は全長である。本明細書中の「全長抗体」は、ヘテロ二量体化の形成またはホモ二量体からのヘテロ二量体の精製のいずれかを可能にするための、特にFcドメインにおける、本明細書で概説されるような1つ以上の修飾を含む可変領域および定常領域を含む、抗体の天然の生物学的形態を構成する構造を意味する。全長抗体は、一般に、FabおよびFcドメインを含み、また加えて、一般に図面以示されるように、scFvなどの余分な抗原結合ドメインを有し得る。

20

【0096】

一実施形態では、pIを改変するなど、ヘテロ二量体を産生するように改変することができる少なくとも1つの定常ドメインを含む限り、抗体は、抗体断片である。使用することができる他の抗体断片は、pIを改変している本発明のCH1、CH2、CH3、ヒンジ、およびCLドメインのうちの1つ以上を有する断片を含む。例えば、Fc融合物は、別のタンパク質に融合されたFc領域（CH2およびCH3、任意選択でヒンジ領域を含む）の融合物である。多くのFc融合物が当該技術分野で公知であり、本発明のヘテロ二量体化変異体の付加によって改善され得る。本発明の場合、CH1；CH1，CH2およびCH3；CH2；CH3；CH2およびCH3；CH1およびCH3を含む抗体融合物を作製することができ、これらのいずれかまたはすべては、本明細書に記載されるヘテロ二量体化変異体の任意の組み合わせを用いて、任意選択でヒンジ領域を用いて作製することができる。

30

【0097】

特に、図1に示される形式は、通常「ヘテロ二量体抗体」と称される抗体であり、タンパク質がヘテロ二量体Fcドメインに自己組織化された少なくとも2つの関連するFc配列を有することを意味する。

【0098】

キメラおよびヒト化抗体

40

一部の実施形態では、抗体は、異なる種からの混合体、例えばキメラ抗体および/またはヒト化抗体であり得る。一般に、「キメラ抗体」および「ヒト化抗体」の両方は、2つ以上の種に由来する領域を組み合わせた抗体を指す。例えば、「キメラ抗体」は、従来、マウス（または場合によりラット）由来の可変領域と、ヒト由来の定常領域とを含む。「ヒト化抗体」は、一般に、可変ドメインフレームワーク領域を、ヒト抗体に見出される配列と交換された非ヒト抗体を指す。一般に、ヒト化抗体では、CDRを除く全抗体が、ヒト由来のポリヌクレオチドによってコードされるか、またはそのCDR内を除いて、かかる抗体と同一である。非ヒト生物に由来する核酸によって一部または全部がコードされるCDRが、ヒト抗体可変領域のシートフレームワーク内に移植されて抗体が作出され、移植されたCDRによってその特異性が決定される。かかる抗体の作出は、例えば、国際

50

公開第92/11018号パンフレット、Jones, 1986, Nature 321: 522-525、Verhoeyen et al., 1988, Science 239: 1534-1536 (すべてが全体として参照により援用される)に記載されている。最初の移植構築物において失われた親和性を回復するため、選択されたアクセプターフレームワーク残基の対応するドナー残基への「逆変異」が必要であることが多い(米国特許第5530101号明細書、米国特許第5585089号明細書、米国特許第5693761号明細書、米国特許第5693762号明細書、米国特許第6180370号明細書、米国特許第5859205号明細書、米国特許第5821337号明細書、米国特許第6054297号明細書、米国特許第6407213号(すべてが全体として参照により援用される))。ヒト化抗体はまた、最適には、免疫グロブリンの定常領域(典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域)の少なくとも一部を含むことになり、したがって、典型的にはヒトFc領域を含むことになる。ヒト化抗体はまた、遺伝子操作された免疫系を有するマウスを用いて作製され得る。Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654 (全体として参照により援用される)。非ヒト抗体をヒト化および再形成するための様々な技術および方法が当該技術分野で周知である(Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA)、およびその中に引用される参考文献(すべてが全体として参照により援用される)を参照)。ヒト化方法は、限定はされないが、Jones et al., 1986, Nature 321: 522-525; Riechmann et al., 1988; Nature 332: 323-329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239: 1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86: 10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89: 4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20): 4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11: 321-8 (すべてが全体として参照により援用される)に記載される方法を含む。ヒト化方法、または非ヒト抗体可変領域の免疫原性を低下させる他の方法は、Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 969-973 (全体として参照により援用される)に記載のような表面再処理方法を含んでもよい。

【0099】

ある実施形態では、本発明の抗体が、特定の生殖細胞系列重鎖免疫グロブリン遺伝子からの重鎖可変領域および/または特定の生殖細胞系列軽鎖免疫グロブリン遺伝子から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」または「それに由来する」重鎖または軽鎖可変領域を含むヒト抗体を含んでもよくまたはそれからなってもよい。ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン「の産物である」または「それに由来する」ヒト抗体は、そのため、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し、ヒト抗体の配列に配列が最も近い(すなわち、最も大きい同一性%)ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列を選択することによって同定することができる。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」または「それに由来する」ヒト抗体は、例えば、天然に存在する体細胞突然変異または部位特異的突然変異の意図的な導入により、生殖細胞系列配列と比較してアミノ酸差異を含有してもよい。しかしながら、ヒト化抗体は、典型的に、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が少なくとも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、ヒト配列に由来するとして抗体を同定するアミノ酸残基を含有する。ある

10

20

30

40

50

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が少なくとも95、96、97、98、もしくは99%またはさらに少なくとも96%、97%、98%、もしくは99%同一であってもよい。典型的に、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、わずか10～20以下のアミノ酸差異を表すであろう(本明細書におけるいかなる歪曲、pI、および切断変異体の導入前;すなわち、変異体の数は、本発明の変異体の導入前には一般に低い)。ある場合には、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5つ以下またはさらに4、3、2、もしくは1つ以下のアミノ酸差異のみを表し得る(なおまた本明細書におけるいかなる歪曲、pI、および切断変異体の導入前;すなわち、変異体の数は、本発明の変異体の導入前には一般に低い)。

10

【0100】

一実施形態では、親抗体は、当該技術分野で公知のように親和性成熟されている。ヒト化および親和性成熟には、例えば米国特許出願第11/004,590号明細書に記載されるような構造に基づく方法を用いてもよい。抗体可変領域をヒト化および/または親和性成熟させるため、限定はされないが、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(すべてが全体として参照により援用される)に記載される方法を含む、選択に基づく方法を用いてもよい。限定はされないが、米国特許出願第09/810,510号明細書;Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125;De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084(すべてが全体として参照により援用される)に記載される方法を含む、他のヒト化方法は、CDRの一部分のみの移植を伴う場合がある。

20

【0101】

IV. ヘテロ二量体抗体

30

したがって、一部の実施形態では、本発明は、ヘテロ二量体Fcドメインおよびヘテロ二量体抗体を形成するために自己組織化することになる、2つの異なる重鎖変異体のFc配列の使用に依存するヘテロ二量体抗体を提供する。

【0102】

本発明は、2つ以上の抗原またはリガンドへの結合を可能にする、例えば二重特異性結合を可能にするヘテロ二量体抗体を提供するための新規な構築物を対象とする。ヘテロ二量体抗体構築物は、抗体の重鎖の2つのFcドメイン、例えば集合して「二量体」を構築する2つの「単量体」の自己集合特性に基づく。下記により十分に考察される通り、ヘテロ二量体抗体は、各単量体のアミノ酸配列を改変することによって作製される。したがって、本発明は、一般に、ヘテロ二量体の形成を促進し、かつ/またはホモ二量体に対するヘテロ二量体の精製の簡易化を可能にするため、各鎖に対する異なる定常領域におけるアミノ酸変異体に依存する幾つかの方法で抗原に共会合可能なヘテロ二量体抗体の作出を対象とする。

40

【0103】

このようにして、本発明は、二重特異性抗体を提供する。抗体技術における継続的な問題は、一般に、2つの異なる抗原に同時に結合して、異なる抗原を近接させ、新しい機能性および新しい治療薬をもたらす「二重特異性」抗体への要望である。一般に、これらの抗体は、各々の重鎖および軽鎖における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、所望のヘテロ二量体(A-B)ならびに2つのホモ二量体(A-AおよびB-B(軽鎖ヘテロ二量体上の課題を含まない))が形成される。しかしなが

50

ら、二重特異性抗体の形成における大きい障害は、ホモ二量体抗体からヘテロ二量体抗体を精製し、かつ／またはヘテロ二量体の形成をホモ二量体の形成に対してバイアスをかける際の困難性である。

【 0 1 0 4 】

本発明のヘテロ二量体を作製するのに利用可能な幾つかの機構が存在する。さらに、当業者によって理解されるように、これらの機構を組み合わせるで、高度なヘテロ二量体化を確保することができる。したがって、ヘテロ二量体の産生をもたらすアミノ酸変異体は、「ヘテロ二量体化変異体」と称される。後に考察されるように、ヘテロ二量体化変異体は、立体変異体（例えば、下記の「ノブとホール（knobs and holes）」または「歪曲」変異体および下記の「電荷対」変異体）ならびにヘテロ二量体からのホモ二量体の精製を可能にする「pI変異体」を含み得る。国際公開第2014/145806号パンフレット（その全体が、また「ヘテロ二量体化変異体」に関する考察については以下のように具体的に、本明細書で参照により援用される）では、ヘテロ二量体化にとって有用な機構は、「ノブとホール」（「KIH」；ときとして本明細書で「歪曲」変異体（国際公開第2014/145806号パンフレット中の考察を参照）、国際公開第2014/145806号パンフレットに記載の「静電的操縦」または「電荷対」、国際公開第2014/145806号パンフレットに記載のpI変異体、および国際公開第2014/145806号パンフレットおよび下記に概説されるような一般的なさらなるFc変異体を含む。

【 0 1 0 5 】

本発明では、ヘテロ二量体抗体の精製を容易化し得る幾つかの基本的機構が存在する一方、各単量体が異なるpIを有することで、pI変異体の使用に依存することから、A-A、A-BおよびB-B二量体タンパク質の等電点精製が可能になる。あるいは、一部のスクヤフォールド形式、例えば「三重F」形式もサイズに基づく分離を可能にする。後にさらに概説される通り、ヘテロ二量体の形成をホモ二量体に対して「歪曲させる」ことも可能である。したがって、立体的なヘテロ二量体化変異体とpIまたは電荷対変異体との組み合わせから、本発明における特定用途が見出される。

【 0 1 0 6 】

一般に、本発明における特定用途の実施形態は、2つの単量体間のpI差を増加させるようにpI変異体と共役させた、ホモ二量体化形成よりもヘテロ二量体化形成を促進する、歪曲変異体を含む変異体のセットに依存する。

【 0 1 0 7 】

加えて、後により十分に概説されるように、ヘテロ二量体抗体の形式に依存して、pI変異体が単量体の定常および／もしくはFcドメイン内部に含まれ得るか、または荷電リンカー（ドメインリンカーまたはscFvリンカーのいずれか）を用いることができる。すなわち、三重F形式などのscFvを利用するスクヤフォールドは、精製目的で、さらなるpIブーストを与える荷電scFvリンカー（正または負のいずれか）を含み得る。当業者によって理解されるように、荷電scFvリンカーのみを伴い、さらなるpI調節を伴わない幾つかの三重F形式が有用であるが、本発明は特に、単量体の一方もしくは両方へのpI変異体、および／または同様に荷電ドメインリンカーを提供する。さらに、他の機能性を意図してさらなるアミノ酸の改変を行うことにより、pIの変化、例えばFc、FcRnおよびKO変異体も得られる場合がある。

【 0 1 0 8 】

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を利用する本発明では、アミノ酸変異体は、単量体ポリペプチドの一方もしくは両方に導入され得る；すなわち、単量体の一方（本明細書では単に「単量体A」と称される）のpIを単量体Bから離れるように改変することができるか、または単量体AのpIを増加させ、単量体BのpIを低下させて、単量体AおよびBの両方が改変され得る。後により十分に概説されるように、いずれかまたは両方の単量体のpIの変化は、荷電残基を除去もしくは付加することによって（例えば、中性アミノ酸が正または負に荷電するアミノ酸残基に、例えばグリシ

ンからグルタミン酸に置き換えられる)、荷電残基を正電荷もしくは負電荷から反対の電荷に変更することによって(アスパラギン酸からリジンに)、または荷電残基を中性残基に変更することによって(例えば、電荷の損失: リジンからセリンに)行うことができる。幾つかのこれらの変異体は図面に示される。

【0109】

したがって、本発明のこの実施形態は、ホモ二量体からヘテロ二量体を分離することができるように、単量体のうちの少なくとも1つに十分なpIの変化をもたらすことを提供する。当業者には理解されるように、また後にさらに考察されるように、これは、「野生型」重鎖定常領域と、pIを増加または低下させるように改変されている変異体領域(wtA- + BもしくはwtA- - B)とを用いることにより、あるいは一方の領域を増加させ、他方の領域を低下させることにより(A+ - B- またはA- B+)行うことができる。

10

【0110】

このように、一般に、本発明の一部の実施形態の成分は、アミノ酸置換(「pI変異体」または「pI置換」)を一方または両方の単量体に組み込むことにより、二量体タンパク質の(両方ではないにせよ)少なくとも一方の単量体の等電点(pI)を変化させて「pI抗体」を形成することを対象とする、抗体の定常領域内のアミノ酸変異体である。本明細書に示されるように、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が最低pH0.1単位だけ異なる場合に達成することができ、0.2、0.3、0.4、および0.5またはそれを超える場合にすべて本発明に用途が見出される。

20

【0111】

当業者によって理解されるように、良好な分離を得るため、各々または両方の単量体に含まれるpI変異体の数は、一部には、例えば三重F形式における成分の開始pI、目的のscFvおよびFabの開始pIに依存することになる。すなわち、いずれの単量体を改変するか、または「方向」(例えば、より正かまたは負か)を決定するため、2つの標的抗原のFv配列が算出され、そこから決定がなされる。当該技術分野で公知であるように、異なるFvは、本発明において用いられる異なる開始pIを有することになる。一般に、本明細書で概説されるように、pIは、各単量体の全pI差が少なくとも約0.1log(本明細書で概説される通り、0.2~0.5が好ましい)になるように設計される。

30

【0112】

さらに、当業者によって理解され、また本明細書で概説されるように、一部の実施形態では、ヘテロ二量体は、サイズに基づいてホモ二量体から分離され得る。例えば図1に示されるように、幾つかの形式が、サイズに基づいて、ヘテロ二量体とホモ二量体の分離を可能にする。

【0113】

ヘテロ二量体化を達成するため、重鎖の定常領域を用いることによりpI変異体がいられる場合、抗体を含む二重特異性タンパク質を設計し、精製するためのよりモジュール的な手法が提供される。したがって、一部の実施形態では、ヘテロ二量体化変異体(歪曲および精製ヘテロ二量体化変異体を含む)が可変領域内に含まれないことから、個々の抗体は各々改変される必要がある。さらに、一部の実施形態では、pI変異体に起因して免疫原性が生じる可能性は、有意な免疫原性を導入することなくpIが変化するように、pI変異体を異なるIgGアイソタイプから輸入することによって有意に低下する。したがって、さらなる解決すべき課題は、高いヒト配列含量、例えば任意の特定の位置での非ヒト残基の最小化または回避を伴う、低いpIの定常ドメインの解明である。

40

【0114】

このpIを改変することで生じ得る副効用として、血清半減期の延長およびFcRn結合の増強もある。すなわち、米国特許出願第13/194,904号明細書(その全体が参照により援用される)に記載のように、(抗体およびFcの融合物中に見出されるものを含む)抗体定常ドメインのpIを低下させることにより、インビボでの血清保持の延長

50

がもたらされ得る。血清半減期を延長するためのこれらの p I 変異体はまた、精製のための p I の変化を促進する。

【0115】

加えて、ホモ二量体が存在する場合に除去、最小化、および区別のいずれかを行う能力が重要であることから、ヘテロ二量体化変異体の p I 変異体が、二重特異性抗体の分析および品質管理プロセスにおいてさらなる利益をもたらすことは注目されるべきである。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が重要である。

【0116】

ヘテロ二量体化変異体

本発明は、ヘテロ二量体の形成および/またはホモ二量体からの精製を可能にするヘテロ二量体変異体を利用する、種々の形式でのヘテロ二量体抗体を含むヘテロ二量体タンパク質を提供する。

【0117】

好適な対のヘテロ二量体化歪曲変異体セットが幾つか存在する。これらの変異体は、「対」の「セット」で存在する。すなわち、対の一方のセットは第1の単量体中に組み込まれ、対のもう一方のセットは第2の単量体中に組み込まれる。これらのセットが必ずしも「ノブインホール(knobs in holes)」変異体として振る舞うことなく、一方の単量体上の残基と他方の単量体上の残基との間で1対1の対応がある、すなわち、これらの対のセットがヘテロ二量体の形成を促進し、ホモ二量体の形成を防止する2つの単量体間の界面を形成することで、生物学的条件下で自発的に形成するヘテロ二量体の百分率が、予想された50%(25%のホモ二量体A/A:50%のヘテロ二量体A/B:25%のホモ二量体B/B)ではなく90%を超えることが可能になることは注目されるべきである。

【0118】

立体変異体

一部の実施形態では、ヘテロ二量体の形成は、立体変異体の付加により促進され得る。すなわち、各重鎖内のアミノ酸を改変することにより、異なる重鎖が会合し、同じFcアミノ酸配列を有するホモ二量体を形成するよりもヘテロ二量体構造を形成する可能性が高い。好適な立体変異体は図29に含まれる。

【0119】

1つの機構は、一般に、ヘテロ二量体の形成を支持し、ホモ二量体の形成に対抗するように立体的影響を創出するようなアミノ酸の改変を指して、当該技術分野で「ノブとホール」と称され、任意選択で用いることができる一方、これは、ときとして米国特許出願第61/596,846号明細書、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号明細書(これらのすべては、その全体が本明細書で参照により援用される)に記載のように「ノブとホール」と称される。同図では、「ノブとホール」に依存する幾つかの「単量体A-単量体B」対が同定されている。さらに、Merchant et al., Nature Biotech. 16:677(1998)に記載のように、これらの「ノブとホール」突然変異は、ヘテロ二量体化への形成を歪曲させるため、ジスルフィド結合と組み合わせることができる。

【0120】

ヘテロ二量体の作製において用途が見出されるさらなる機構が、Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637(2010)(本明細書でその全体が参照により援用される)に記載のように「静電的操縦」と称される場合がある。これは本明細書中で「電荷対」と称される場合がある。この実施形態では、ヘテロ二量体化への形成を歪曲させるため、静電気が用いられる。当業者が理解するように、これらはまた、p I に対して、したがって精製に対して影響を有する可能性があり、したがって場合により p I 変異体とも考えることができる。しかし、これらがヘテロ二

量体化を推進するように作製され、精製ツールとして用いられなかったことから、それらは「立体変異体」に分類される。これらは、限定はされないが、D 2 2 1 R / P 2 2 8 R / K 4 0 9 R（例えば、これらは「単量体対応セットである」と対のD 2 2 1 E / P 2 2 8 E / L 3 6 8 EおよびC 2 2 0 R / E 2 2 4 R / P 2 2 8 R / K 4 0 9 Rと対のC 2 2 0 E / P 2 2 8 E / 3 6 8 Eを含む。

【 0 1 2 1 】

さらなる単量体 A 変異体および単量体 B 変異体は、任意選択でかつ独立して任意の量で、他の変異体、例えば本明細書で概説される p I 変異体または米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 4 9 8 7 6 号明細書の図 3 7 に示される他の立体変異体（その図面および説明文および配列番号は参照により本明細書中に明示的に援用される）と組み合わせることができる。

10

【 0 1 2 2 】

一部の実施形態では、本明細書で概説される立体変異体は、任意選択でかつ独立して、任意の p I 変異体（または他の変異体、例えば F c 変異体、F c R n 変異体など）とともに一方または両方の単量体に組み込むことができ、また独立して任意選択で含めるかまたは本発明のタンパク質から除外することができる。

【 0 1 2 3 】

好適な歪曲変異体のリストが図 2 9 に見出され、図 3 4 は多数の実施形態において特に有用な対を幾つか示す。多数の実施形態では、限定はされないが、S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L および K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q を含む対のセットが特に用いられる。命名法の観点で、「S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S」の対は、単量体の一方が二重変異体セット S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q を有し、かつ他方が二重変異体セット L 3 6 8 D / K 3 7 0 S を有することを意味する。

20

【 0 1 2 4 】

ヘテロ二量体における p I（等電点）変異体

一般に、当業者によって理解されるように、p I 変異体には 2 つの一般的なカテゴリー、すなわちタンパク質の p I を増加させるもの（塩基性変化）およびタンパク質の p I を低下させるもの（酸性変化）がある。本明細書に記載のように、これらの変異体のあらゆる組み合わせを設けることができ、一方の単量体は、野生型、または野生型と有意に異なる p I を呈しない変異体であってもよく、また他方は、より塩基性またはより酸性のいずれかであり得る。あるいは、各単量体は変化を受け、より塩基性になるものと、より酸性になるものがある。

30

【 0 1 2 5 】

p I 変異体の好ましい組み合わせが図 3 0 に示される。本明細書で概説され、図面に示されるように、これらの変化は I g G 1 に対して示されるが、すべてのアイソタイプ、ならびにアイソタイプハイブリッドがこのように改変され得る。重鎖定常ドメインが I g G 2 ~ 4 である場合、R 1 3 3 E および R 1 3 3 Q も使用可能である。

【 0 1 2 6 】

40

一実施形態では、例えば、ボトルオープナー形式において、p I 変異体の好ましい組み合わせが、2 0 8 D / 2 9 5 E / 3 8 4 D / 4 1 8 E / 4 2 1 D 変異体を含む 1 つの単量体（負の F a b 側）（ヒト I g G 1 と比較した場合、N 2 0 8 D / Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D）ならびに（G K P G S）₄ を含む正荷電 s c F v リンカーを含む第 2 の単量体（正の s c F v 側）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、2 0 8 位を含む C H 1 ドメインを含む。したがって、C H 1 ドメインを含まない構築物において（例えば、例として二重 s c F v 形式において、ドメインの一方に C H 1 ドメインを利用しないヘテロ二量体 F c 融合タンパク質について）、好ましい負 p I 変異体 F c セットは、2 9 5 E / 3 8 4 D / 4 1 8 E / 4 2 1 D 変異体（ヒト I g G 1 と比較した場合、Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D）を

50

含む。

【0127】

抗体ヘテロ二量体の軽鎖変異体

抗体に基づくヘテロ二量体の場合、例えば少なくとも1つの単量体が重鎖ドメインに加えて軽鎖を含む場合、pI変異体はまた、軽鎖内で作製され得る。軽鎖のpIを低下させるためのアミノ酸置換として、限定はされないが、K126E、K126Q、K145E、K145Q、N152D、S156E、K169E、S202E、K207Eおよび軽鎖のC末端でのペプチドDEDEの付加が挙げられる。定常 軽鎖に基づくこのカテゴリーにおける変化は、R108Q、Q124E、K126Q、N138D、K145TおよびQ199Eでの1つ以上の置換を含む。さらに、軽鎖のpIを増加させることもできる。

10

【0128】

アイソタイプ変異体

加えて、本発明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「組み込み」に依存しており、そうすることで、不要な免疫原性が変異体に導入される可能性を減少させるかまたは排除する。これらの幾つかが米国特許出願公開第2014/0370013号明細書（本明細書で参照により援用される）の図21に示される。すなわち、高いエフェクター機能を含む様々な理由のために、IgG1は、治療抗体のための一般的なアイソタイプである。しかし、IgG1の重定常領域は、IgG2の重定常領域よりも高いpIを有する（8.10対7.31）。IgG1骨格の特定の位置にIgG2残基を導入することにより、結果として得られる単量体のpIが低下し（または増加し）、加えて血清半減期の延長を呈する。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）を有する。グルタミン酸を組み込むことは、結果として得られるタンパク質のpIに影響を与えることになる。後述するように、幾つかのアミノ酸置換が一般に、変異体抗体のpIに著しい影響を与えることが要求される。しかし、後に考察されるように、たとえIgG2分子における変化であっても血清半減期の延長を可能にすることは注目されるべきである。

20

【0129】

他の実施形態では、結果として得られるタンパク質の全体的な荷電状態を減少させるために（例えば、より高いpIのアミノ酸をより低いpIのアミノ酸に変更することにより）、または後にさらに説明されるように、安定性などのための構造に適應できるように、非アイソタイプのアミノ酸変化を生じさせる。

30

【0130】

加えて、重定常ドメインおよび軽定常ドメインの両方のpIを改変することにより、ヘテロ二量体の各単量体に著しい変化を見ることができる。本明細書で考察されるように、2つの単量体のpIを少なくとも0.5異ならせることにより、イオン交換クロマトグラフィーまたは等電点電気泳動、または等電点に対して感受性がある他の方法による分離が可能となり得る。

【0131】

pIの計算

各単量体のpIは、変異体重鎖定常ドメインのpIと、変異体重鎖定常ドメインおよび融合パートナーを含む全単量体のpIとに依存し得る。したがって、一部の実施形態では、pIの変化は、米国特許出願公開第2014/0370013号明細書の図19におけるチャートを用いて、変異体重鎖定常ドメインに基づいて計算される。本明細書で考察されるように、いずれの単量体を改変するかは、一般にFvおよびスキファールド領域に特有のpIによって決定される。あるいは、各単量体のpIを比較することもできる。

40

【0132】

より良好なFcRnインビボ結合ももたらすpI変異体

pI変異体が単量体のpIを低下させる場合、それらはインビボでの血清保持を改善す

50

るというさらなる利益を有し得る。

【0133】

依然として検討中であるが、エンドソーム内、pH 6でのFcRnへの結合によりFcが隔離されることから、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る(Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today, 18(12): 592-598, 全体として参照により援用される)。次に、エンドソーム区画は、細胞表面にFcを再利用する。その区画が細胞外空間へ開かれると、約7.4のより高いpHにより、Fcの血液への逆放出が誘導される。マウスでは、Dall'Acquaらが、pH 6およびpH 7.4でFcRnへの結合が増強されたFc突然変異体が血清濃度および野生型Fcと同じ半減期を実際に低下させていることを示した(Dall'Acqua et al., 2002, J. Immunol., 169: 5171-5180, 全体として参照により援用される)。pH 7.4でのFcRnに対するFcの親和性の増加は、Fcの血液への逆放出を禁止すると考えられる。したがって、インビボでFcの半減期を延長することになるFc突然変異は、理想的にはより低いpHでFcRnへの結合を増強する一方、Fcのより高いpHでの放出までも可能にする。アミノ酸ヒスチジンは、6.0~7.4のpH範囲内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意外なことではない。

10

【0134】

近年、より低い等電点を有する可変領域を有する抗体がまた、より長い血清半減期を有し得ることが示唆されている(Igawa et al., 2010 P E D S, 23(5): 385-392, 全体として参照により援用される)。しかし、この機構に対する理解は依然として乏しい。さらに、可変領域は抗体と抗体との間で異なる。低下したpIおよび延長した半減期を有する定常領域変異体であれば、本明細書に記載の通り、抗体の薬物動態特性を改善するためのよりモジュール的な手法を提供することになる。

20

【0135】

さらなる機能性のためのさらなるFc変異体

pIアミノ酸変異体に加えて、限定はされないが、1つ以上のFcR受容体への結合性の改変、FcRn受容体への結合性の改変などを含む、種々の理由から作製され得る有用なFcアミノ酸修飾が幾つか存在する。

【0136】

したがって、本発明のタンパク質は、pI変異体および立体変異体を含む、本明細書で概説される二量体化変異体を含む、アミノ酸修飾を含み得る。変異体の各セットは、独立してかつ任意選択で含まれ得るかまたは任意の特定のヘテロ二量体タンパク質から除外され得る。

30

【0137】

FcR変異体

したがって、FcR受容体の1つ以上への結合を改変するために作製され得る有用なFc置換が幾つか存在する。結合の増強および結合の低下をもたらす置換は有用であり得る。例えば、FcRIIIaへの結合の増強が一般に、ADCC(抗体依存性細胞傷害; FcRを発現する非特異的な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性反応)の増加をもたらすことは知られている。同様に、FcRIIb(阻害性受容体)への結合の低下は、一部の環境下で同様に有利であり得る。本発明において用途が見出されるアミノ酸置換は、米国特許出願第11/124,620号明細書(特に図41)、米国特許出願第11/174,287号明細書、米国特許出願第11/396,495号明細書、米国特許出願第11/538,406号明細書(これらのすべては、その全体において、また特にその中で開示された変異体について、参照により本明細書中に明示的に援用される)において列挙されるものを含む。用途が見出される特定の変異体として、限定はされないが、236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E

40

50

/ 3 3 0 L、2 4 3 A、2 4 3 L、2 6 4 A、2 6 4 Vおよび2 9 9 Tが挙げられる。

【0138】

加えて、米国特許出願第12/341,769号明細書（本明細書でその全体が参照により援用される）で具体的に開示される通り、限定はされないが、434S、434A、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、436IもしくはV/434S、436V/428Lおよび259I/308F/428Lを含む、FcRn受容体への結合の増強および血清半減期の延長において用途が見出されるさらなるFc置換が存在する。

【0139】

切断変異体

10

同様に、機能的変異体の別のカテゴリーが、「Fc R切断変異体」または「Fcノックアウト（FcKOまたはKO）」変異体である。これらの実施形態では、一部の治療用途において、追加的な作用機序を回避するため、1つ以上もしくはすべてのFc受容体（例えば、FcR1、FcRIIa、FcRIIb、FcRIIIaなど）へのFcドメインの正常な結合を低下させるかまたは除去することが望ましい。すなわち、例えば多数の実施形態では、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活性を除去するかまたは有意に低下させるため、FcRIIIaの結合を切断することが一般に望ましく、ここでFcドメインの1つは1つ以上のFc受容体切断変異体を含む。これらの切断変異体は図31に示され、各々は独立してかつ任意選択で含められ得るかまたは除外され得、好ましい態様では、G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327GおよびE233P/L234V/L235A/G236delからなる群から選択される切断変異体が用いられる。本明細書で参照される切断変異体がFcR結合を切断するが、一般にFcRn結合を切断しないことは注目されるべきである。

20

【0140】

ヘテロ二量体およびFc変異体の組み合わせ

当業者によって理解されるように、列挙された（歪曲および/またはpI変異体を含む）ヘテロ二量体化変異体のすべては、それらの「鎖状態」または「単量体区画」を保持する限り、任意の方法により任意選択でかつ独立して組み合わせることができる。さらに、これらの変異体のすべては、ヘテロ二量体化形式のいずれかに組み合わせることができる。

30

【0141】

pI変異体の場合、特定用途が見出される実施形態が図面で示される一方、精製を促進するため、他の組み合わせが、2つの単量体間のpI差を改変する基本的規則に従って作製され得る。

【0142】

加えて、ヘテロ二量体化変異体（歪曲およびpI）のいずれかは、一般に本明細書で概説されるように、Fc切断変異体、Fc変異体、FcRn変異体とも独立してかつ任意選択で組み合わせられる。

40

【0143】

本発明の有用な形式

当業者によって理解され、後により十分に考察されるように、本発明のヘテロ二量体融合タンパク質は、一般に図1で示されるように、多種多様な立体配置を取り得る。一部の図面は「シングルエンド」立体配置を表し、ここでは、分子の一方の「アーム」に対して1種の特異性が存在し、他方の「アーム」に対して異なる特異性が存在する。他の図面は「デュアルエンド」立体配置を表し、ここでは分子の「最上部」に少なくとも1種の特異性が存在し、分子の「底部」に1つ以上の異なる特異性が存在する。したがって、本発明

50

は、異なる第1の抗原および第2の抗原と共会合する新規な免疫グロブリン組成物を対象とする。

【0144】

当業者によって理解されるように、本発明のヘテロ二量体形式は、異なる結合価および二重特異性を有し得る。すなわち、本発明のヘテロ二量体抗体は、二価および二重特異性であり得、ここで一方の標的腫瘍抗原（例えば、CD3）は第1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、CD20、CD38、CD123など）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、三価および二重特異性であり得、ここで第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。本明細書で概説されるように、潜在的な副作用を低下させるため、CD3が標的抗原の1つである場合、CD3は専ら一価的に結合されることが好ましい。

10

【0145】

本発明では、抗標的腫瘍抗原（TTA）抗原結合ドメインと組み合わせた抗CD3抗原結合ドメインが用いられる。当業者によって理解されるように、図面（特に図2～7、および図68を参照）のいずれかに示されるような抗CD3 CDR、抗CD3可変軽鎖ドメインおよび可変重鎖ドメイン、FabおよびscFvのいずれかの収集物を用いることができる。同様に、抗TTA抗原結合ドメインのいずれか、例えば、抗CD38、抗CD20、抗CD19および抗CD123抗原結合ドメインは、図面のいずれかに示されるようなCDR、可変軽鎖および可変重鎖ドメイン、FabおよびscFvが任意の組み合わせにおいて任意選択でかつ独立して組み合わせて使用できるか否かにかかわらず、用いることができる。

20

【0146】

ボトルオープナー形式

本発明に特定用途が見出される1つのヘテロ二量体スキャフォールドは、図1A、AおよびBに示されるような「三重F」または「ボトルオープナー」スキャフォールド形式である。この実施形態では、抗体の一方の重鎖は一本鎖Fv（後に定義されるような「scFv」）を有し、他方の重鎖は可変重鎖および軽鎖を含む「標準的な」Fab形式である。この構造は、ボトルオープナーとのおおまかな視覚的類似性があることから、本明細書で「三重F」形式（scFv-Fab-Fc）または「ボトルオープナー」形式と称される場合がある（図1を参照）。2つの鎖は、後により十分に説明されるように、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ドメインおよび/またはヒンジ領域）におけるアミノ酸変異体の使用により結合される。

30

【0147】

本発明の「三重F」形式には幾つかの明らかな利点がある。当該技術分野で公知のように、2つのscFv構築物に依存する抗体類似体は、安定性および凝集の問題を有することが多く、それらは本発明において「標準的な」重鎖および軽鎖対合の付加によって軽減され得る。さらに、2つの重鎖および2つの軽鎖に依存する形式に対して、重鎖および軽鎖の不正確な対合（例えば、重鎖1と軽鎖2との対合など）の場合、課題は存在しない。

【0148】

本明細書で概説される実施形態の多くは、一般に、（すべてでないが多くの場合に荷電した）scFvリンカーを用いて共有結合された、可変重鎖および可変軽鎖ドメインを含むscFvを含む、第1の単量体を含むボトルオープナー形式に依存し、この場合、scFvは第1のFcドメインのN末端に、通常は（本明細書で概説されるように、非荷電または荷電のいずれかであり得る）ドメインリンカーを介して共有結合される。ボトルオープナー形式の第2の単量体は重鎖であり、組成物は軽鎖をさらに含む。

40

【0149】

一般に、多数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、重鎖および軽鎖のFabは他方のTTAに結合する。

【0150】

50

加えて、本発明の F c ドメインは、一般に、歪曲変異体（例えば、特に有用な歪曲変異体が S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L および K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q からなる群から選択される場合の、図 2 9 および図 3 4 に示されるようなアミノ酸置換のセット）、任意選択で切断変異体（図 3 1 に示されるものを含む）、任意選択で荷電 s c F v リンカー（図 3 3 に示されるものを含む）を含み、重鎖は p I 変異体（図 3 0 に示されるものを含む）を含む。

【 0 1 5 1 】

幾つかの実施形態では、本明細書に表される v h 配列および v l 配列のいずれも（C D 2 0、C D 3 8、および C D 1 2 3 に特異的なものを含む、図において表されるすべての v h 配列および v l 配列を含む）、図に示される抗 C D 3 s c F v 配列のいずれかを使用して、「F a b 側」として図 1 6 2 のボトルオープナー骨格形式に追加することができる。これらの実施形態で特定用途が見出される抗 C D 3 配列は、図 1 6 2 に示される骨格の s c F v 側として付着される抗 C D 3 H 1 . 3 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 2 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 8 9 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 9 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 3 _ L 1 . 4 7、および抗 C D 3 H 1 . 3 1 _ L 1 . 4 7 である。

【 0 1 5 2 】

本発明は、抗 C D 3 s c F v 配列が図 2 ~ 図 7 および図 6 8 に示される通りであり、図 1 6 2 の骨格形式との任意の組み合わせを含むボトルオープナー形式を提供する。加えて、図 2 ~ 図 7 および図 6 8 に示される抗 C D 3 v h 配列および v l 配列のいずれも F a b 側として使用することができる。

【 0 1 5 3 】

本発明は、抗 C D 3 8 配列が図 8 ~ 1 0 を含む図面に示されるような場合の C D 3 8 抗原結合ドメインを有するボトルオープナー形式を提供する。上記のように、それぞれの v h および v l 抗 C D 3 8 配列は、F a b 側または s c F v 側のいずれかとすることができ、図 1 6 2 のものを含むボトルオープナー形式の抗原結合ドメインの 1 つとして連結することができる。抗 C D 3 8 配列が F a b 側である場合、図のいずれの抗 C D 3 s c F v 配列も使用することができ、特に、図 1 6 2 に示される骨格の s c F v 側として付着される抗 C D 3 H 1 . 3 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 2 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 8 9 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 9 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 3 _ L 1 . 4 7、および抗 C D 3 H 1 . 3 1 _ L 1 . 4 7 を含む。

【 0 1 5 4 】

本発明は、抗 C D 2 0 配列が図面に示されるような場合の C D 2 0 抗原結合ドメインを有するボトルオープナー形式を提供する。上記のように、それぞれの v h および v l 抗 C D 2 0 配列は、F a b 側または s c F v 側のいずれかとすることができ、図 1 6 2 のものを含むボトルオープナー形式の抗原結合ドメインの 1 つとして連結することができる。抗 C D 2 0 配列が F a b 側である場合、図のいずれの抗 C D 3 s c F v 配列も使用することができ、特に、図 1 6 2 に示される骨格の s c F v 側として付着される抗 C D 3 H 1 . 3 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 2 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 8 9 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 9 0 _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 3 _ L 1 . 4 7、および抗 C D 3 H 1 . 3 1 _ L 1 . 4 7 を含む。

【 0 1 5 5 】

本発明は、抗 C D 1 2 3 配列が図面に示されるような場合の C D 1 2 3 抗原結合ドメインを有するボトルオープナー形式を提供する。上記のように、それぞれの v h および v l 抗 C D 1 2 3 配列は、F a b 側または s c F v 側のいずれかとすることができ、図 1 6 2 のものを含むボトルオープナー形式の抗原結合ドメインの 1 つとして連結することができる。抗 C D 1 2 3 配列が F a b 側である場合、図のいずれの抗 C D 3 s c F v 配列も使用することができ、特に、図 1 6 2 に示される骨格の s c F v 側として付着される抗 C D

10

20

30

40

50

3 H 1 . 3 0 _ _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 2 _ _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 8 9 _ _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 9 0 _ _ L 1 . 4 7、抗 C D 3 H 1 . 3 3 _ _ L 1 . 4 7、および抗 C D 3 H 1 . 3 1 _ _ L 1 . 4 7を含む。

【 0 1 5 6 】

m A b - F v 形式

本発明に特定用途が見出される 1 つのヘテロ二量体スキャフォールドは、図 1 に示される m A b - F v 形式である。この実施形態では、この形式は、「余分な」可変重鎖ドメインの一方の単量体への C 末端付着および「余分な」可変軽鎖ドメインの他方の単量体への C 末端付着の使用に依存することにより、第 3 の抗原結合ドメインを形成し、ここで、2 つの単量体の F a b 部分は T T A に結合し、また「余分な」s c F v ドメインは C D 3 に結合する。

10

【 0 1 5 7 】

この実施形態では、第 1 の単量体は、第 1 の可変軽鎖ドメインがドメインリンカーを用いて第 1 の F c ドメインの C 末端に共有結合された、第 1 の可変重鎖ドメインおよび第 1 の F c ドメインを含む第 1 の定常重鎖ドメインを含む、第 1 の重鎖を含む (v h 1 - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 - [任意選択のリンカー] - v l 2)。第 2 の単量体は、第 2 の F c 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およびドメインリンカーを用いて第 2 の F c ドメインの C 末端に共有結合された第 3 の可変重鎖ドメインを含む (v j 1 - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 - [任意選択のリンカー] - v h 2)。2 つの C 末端に付着された可変ドメインは、C D 3 に結合する s c F v を形成する (ただし、二価の C D 3 結合を有することはそれほど好ましくない)。この実施形態では、T T A に結合する 2 つの同一の F a b を形成するため、重鎖と会合する、可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖がさらに用いられる。本明細書中の実施形態の多くに関して、これらの構築物は、本明細書で所望され、記載されるように、歪曲変異体、p I 変異体、切断変異体、追加的な F c 変異体などを含む。

20

【 0 1 5 8 】

本発明は、抗 C D 3 s c F v 配列が図 2 ~ 図 7 および図 6 8 に示されるような場合の m A b - F v 形式を提供する。

【 0 1 5 9 】

本発明は、抗 C D 3 8 配列が図 8 ~ 1 0 に示されるような m A b - F v 形式を提供する。

30

【 0 1 6 0 】

本発明は、抗 C D 2 0 配列が図面で示されるような C D 2 0 抗原結合ドメインを有する m A b - F v 形式を提供する。

【 0 1 6 1 】

本発明は、抗 C D 1 9 配列が図面で示されるような C D 1 9 抗原結合ドメインを有する m A b - F v 形式を提供する。

【 0 1 6 2 】

本発明は、抗 C D 1 2 3 配列が図面で示されるような C D 1 2 3 抗原結合ドメインを有する m A b - F v 形式を提供する。

40

【 0 1 6 3 】

本発明は、図 3 1 で示されるような切断変異体を含む m A b - F v 形式を提供する。

【 0 1 6 4 】

本発明は、図 2 9 および 3 4 で示されるような歪曲変異体を含む m A b - F v 形式を提供する。

【 0 1 6 5 】

m A b - s c F v

本発明に特定用途が見出される 1 つのヘテロ二量体スキャフォールドは、図 1 に示される m A b - s c F v 形式である。この実施形態では、同形式は、単量体の一方への s c F v の C 末端付着の使用に依存することにより、第 3 の抗原結合ドメインを形成し、ここで

50

2つの単量体のF a b部分はT T Aに結合し、また「余分な」s c F vドメインはC D 3に結合する。したがって、第1の単量体は、いずれかの方向でs c F v可変軽鎖ドメイン、s c F vリンカーおよびs c F v可変重鎖ドメインを含むC末端に共有結合されたs c F vを有する、第1の重鎖（可変重鎖ドメインおよび定常ドメインを含む）を含む（v h 1 - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 - [任意選択のリンカー] - v h 2 - s c F vリンカー - v l 2またはv h 1 - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 - [任意選択のリンカー] - v l 2 - s c F vリンカー - v h 2）。この実施形態では、T T Aに結合する2つの同一のF a bを形成するため、重鎖と会合する、可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖がさらに用いられる。本明細書中の実施形態の多くに関して、これらの構築物は、本明細書で所望され、記載されるように、歪曲変異体、p I変異体、切断変異体、追加的なF c変異体などを含む。

10

【0166】

本発明は、抗C D 3 s c F v配列が図2～図7および図68に示されるような場合のm A b - F v形式を提供する。

【0167】

本発明は、抗C D 3 8配列が図8～10に示されるようなm A b - F v形式を提供する。

【0168】

本発明は、抗C D 2 0配列が図面で見られるようなC D 2 0抗原結合ドメインを有するm A b - F v形式を提供する。

20

【0169】

本発明は、抗C D 1 9配列が図面で見られるようなC D 1 9抗原結合ドメインを有するm A b - F v形式を提供する。

【0170】

本発明は、抗C D 1 2 3配列が図面で見られるようなC D 1 2 3抗原結合ドメインを有するm A b - F v形式を提供する。

【0171】

本発明は、図31で見られるような切断変異体を含むm A b - F v形式を提供する。

【0172】

本発明は、図29および34で見られるような歪曲変異体を含むm A b - F v形式を提供する。

30

【0173】

C e n t r a l s c F v

本発明に特定用途が見出される1つのヘテロ二量体スキャフォールドは、図1に示されるC e n t r a l - s c F v形式である。この実施形態では、同形式は、挿入されたs c F vドメインの使用に依存することにより、第3の抗原結合ドメインを形成し、ここで2つの単量体のF a b部分はT T Aに結合し、また「余分な」s c F vドメインはC D 3に結合する。s c F vドメインがF cドメインと単量体の一方のC H 1 - F v領域との間に挿入されることで、第3の抗原結合ドメインが提供される。

【0174】

40

この実施形態では、一方の単量体は、s c F v可変軽鎖ドメイン、s c F vリンカーおよびs c F v可変重鎖ドメインを含むs c F vとともに、第1の可変重鎖ドメイン、C H 1ドメイン（および任意選択のヒンジ）ならびにF cドメインを含む第1の重鎖を含む。s c F vは、重定常ドメインのC H 1ドメインのC末端と第1のF cドメインのN末端との間で任意選択のドメインリンカーを用いて共有結合される（v h 1 - C H 1 - [任意選択のリンカー] - v h 2 - s c F vリンカー - v l 2 - [ヒンジを含む任意選択のリンカー] - C H 2 - C H 3またはs c F vについて反対方向、v h 1 - C H 1 - [任意選択のリンカー] - v l 2 - s c F vリンカー - v h 2 - [ヒンジを含む任意選択のリンカー] - C H 2 - C H 3）。他方の単量体は標準的なF a b側である。この実施形態では、T T Aに結合する2つの同一のF a bを形成するため、重鎖と会合する、可変軽鎖ドメインお

50

よび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖がさらに用いられる。本明細書中の実施形態の多くに関して、これらの構築物は、本明細書で所望され、記載されるように、歪曲変異体、p I 変異体、切断変異体、追加的なFc変異体などを含む。

【0175】

本発明は、抗CD3 scFv配列が図2～図7および図68に示されるような場合のCentral-scFv形式を提供する。

【0176】

本発明は、抗CD38配列が図8～10に示されるようなCentral-scFv形式を提供する。

【0177】

本発明は、抗CD20配列が図面で見られるようなCD20抗原結合ドメインを有するCentral-scFv形式を提供する。

【0178】

本発明は、抗CD19配列が図面で見られるようなCD19抗原結合ドメインを有するCentral-scFv形式を提供する。

【0179】

本発明は、抗CD123配列が図面で見られるようなCD123抗原結合ドメインを有するCentral-scFv形式を提供する。

【0180】

本発明は、図31で見られるような切断変異体を含むCentral-scFv形式を提供する。

【0181】

本発明は、図29および34で見られるような歪曲変異体を含むCentral-scFv形式を提供する。

【0182】

Central-Fv形式

本発明に特定用途が見出される1つのヘテロ二量体スキャフォールドは、図1に示されるCentral-Fv形式である。この実施形態では、同形式は、挿入されたscFvドメインの使用に依存することにより、第3の抗原結合ドメインを形成し、ここで2つの単量体のFab部分はTTAに結合し、また「余分な」scFvドメインはCD3に結合する。scFvドメインは、Fcドメインと単量体のCH1-Fv領域との間に挿入されることで、第3の抗原結合ドメインが提供され、ここで各単量体はscFvの成分を有する（例えば、一方の単量体は可変重鎖ドメインを含み、他方は可変軽鎖ドメインを含む）。

【0183】

この実施形態では、一方の単量体は、第1の可変重鎖ドメイン、CH1ドメインおよびFcドメインを含む第1の重鎖ならびに追加的な可変軽鎖ドメインを含む。軽鎖ドメインは、重定常ドメインのCH1ドメインのC末端と第1のFcドメインのN末端との間でドメインリンカーを用いて共有結合される（vh1-CH1-[任意選択のリンカー]-vh2-ヒンジ-CH2-CH3）。他方の単量体は、第1の可変重鎖ドメイン、CH1ドメインおよびFcドメインを含む第1の重鎖ならびに追加的な可変重鎖ドメインを含む（vh1-CH1-[任意選択のリンカー]-vh2-ヒンジ-CH2-CH3）。軽鎖ドメインは、重定常ドメインのCH1ドメインのC末端と第1のFcドメインのN末端との間でドメインリンカーを用いて共有結合される。

【0184】

この実施形態では、TTAに結合する2つの同一のFabを形成するため、重鎖と会合する、可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖がさらに用いられる。本明細書中の実施形態の多くに関して、これらの構築物は、本明細書で所望され、記載されるように、歪曲変異体、p I 変異体、切断変異体、追加的なFc変異体などを含む。

【0185】

10

20

30

40

50

本発明は、抗CD3 s c F v配列が図2～図7および図68に示されるような場合のCentral - F v形式を提供する。

【0186】

本発明は、抗CD38配列が図8～10に示されるようなCentral - F v形式を提供する。

【0187】

本発明は、抗CD20配列が図面で見られるようなCD20抗原結合ドメインを有するCentral - F v形式を提供する。

【0188】

本発明は、抗CD19配列が図面で見られるようなCD19抗原結合ドメインを有するCentral - F v形式を提供する。

10

【0189】

本発明は、抗CD123配列が図面で見られるようなCD123抗原結合ドメインを有するCentral - F v形式を提供する。

【0190】

本発明は、図31で示されるような切断変異体を含むCentral - F v形式を提供する。

【0191】

本発明は、図29および34で示されるような歪曲変異体を含むCentral - F v形式を提供する。

20

【0192】

単一アームCentral - s c F v

本発明に特定用途が見出される1つのヘテロ二量体スキュフォールドは、図1に示される単一アームCentral - s c F v形式である。この実施形態では、一方の単量体がFcドメインのみを含む一方、他方の単量体では挿入されたs c F vドメインが用いられることにより、第2の抗原結合ドメインを形成する。この形式では、Fab部分がTTAに結合しかつs c F vがCD3に結合するかまたはその逆のいずれかである。s c F vドメインは、Fcドメインと単量体の一方のCH1 - F v領域との間に挿入される。

【0193】

この実施形態では、一方の単量体は、s c F v可変軽鎖ドメイン、s c F vリンカーおよびs c F v可変重鎖ドメインを含むs c F vとともに、第1の可変重鎖ドメイン、CH1ドメインおよびFcドメインを含む第1の重鎖を含む。s c F vは、重定常ドメインのCH1ドメインのC末端と第1のFcドメインのN末端との間でドメインリンカーを用いて共有結合される。第2の単量体はFcドメインを含む。この実施形態では、Fabを形成するため、重鎖と会合する、可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む軽鎖がさらに用いられる。本明細書中の実施形態の多くに関して、これらの構築物は、本明細書で所望され、記載されるように、歪曲変異体、p I変異体、切断変異体、追加的なFc変異体などを含む。

30

【0194】

本発明は、抗CD3 s c F v配列が図2～図7および図68に示されるような場合の単一アームcentral - s c F v形式を提供する。

40

【0195】

本発明は、抗CD38配列が図8～10に示されるような単一アームCentral - s c F v形式を提供する。

【0196】

本発明は、抗CD20配列が図面で見られるようなCD20抗原結合ドメインを有する単一アームCentral - s c F v形式を提供する。

【0197】

本発明は、抗CD19配列が図面で見られるようなCD19抗原結合ドメインを有する単一アームCentral - s c F v形式を提供する。

50

【 0 1 9 8 】

本発明は、抗 C D 1 2 3 配列が図面で見されるような C D 1 2 3 抗原結合ドメインを有する単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【 0 1 9 9 】

本発明は、図 3 1 で見されるような切断変異体を含む単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 0 】

本発明は、図 2 9 および 3 4 で見されるような歪曲変異体を含む単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 1 】

二重 s c F v 形式

本発明はまた、当該技術分野で公知でありかつ図 1 に見されるような二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 2 】

本発明は、抗 C D 3 s c F v 配列が図 2 ~ 図 7 および図 6 8 に見されるような場合の二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 3 】

本発明は、抗 C D 3 8 配列が図 8 ~ 1 0 に見されるような二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 4 】

本発明は、抗 C D 2 0 配列が図面で見されるような C D 2 0 抗原結合ドメインを有する二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 5 】

本発明は、抗 C D 1 9 配列が図面で見されるような C D 1 9 抗原結合ドメインを有する二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 6 】

本発明は、抗 C D 1 2 3 配列が図面で見されるような C D 1 2 3 抗原結合ドメインを有する二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 7 】

本発明は、図 3 1 で見されるような切断変異体を含む二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 8 】

本発明は、図 2 9 および 3 4 で見されるような歪曲変異体を含む二重 s c F v 形式を提供する。

【 0 2 0 9 】

本発明は、p I 変異体および / または荷電 s c F v リンカーを含む二重 s c F v 形式を提供する (一般に、いずれか一方の単量体が Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 8 1 D を含み、他方が正荷電 s c F v リンカーを含むか、またはそれらは両方とも反対に荷電した s c F v リンカーを含む) 。

【 0 2 1 0 】

標的抗原

本発明の二重特異性抗体は、2つの異なる抗原結合ドメイン、すなわち C D 3 に結合するもの (一般に一価的) 、および標的腫瘍抗原に結合するもの (本明細書中で「 T T A 」と称される場合がある) を有する。好適な標的腫瘍抗原として、限定はされないが、C D 2 0 、C D 3 8 、C D 1 2 3 ; R O R 1 、R O R 2 、B C M A ; P S M A ; S S T R 2 ; S S T R 5 、C D 1 9 、F L T 3 、C D 3 3 、P S C A 、A D A M 1 7 、C E A 、H e r 2 、E G F R 、E G F R - v I I I 、C D 3 0 、F O L R 1 、G D - 2 、C A - I X 、T r o p - 2 、C D 7 0 、C D 3 8 、メソセリン、E p h A 2 、C D 2 2 、C D 7 9 b 、G P N M B 、C D 5 6 、C D 1 3 8 、C D 5 2 、C D 7 4 、C D 3 0 、C D 1 2 3 、R O N 、E R B B 2 、および E G F R が挙げられる。

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

「三重 F」形式は、2つ（もしくは3つ以上）の異なる抗原を標的化する場合に特に有利である（本明細書で概説されるように、この標的化は、形式に応じて、一価および二価結合の任意の組み合わせであり得る）。したがって、本明細書中の免疫グロブリンは、好ましくは、2つの標的抗原に共会合する。各単量体の特異性は、本明細書中のリストから選択され得る。抗 CD3 結合ドメインを伴う用途としてさらに有用な二重特異性形式が図 1 に示される。

【0212】

本明細書中のヘテロ二量体抗体の特に好適な適用は、各標的抗原に一価的に会合することが有利または重要である場合の共標的対である。かかる抗原は、例えば、免疫複合体形成時に活性化される免疫受容体であってもよい。多数の免疫受容体の細胞活性化は単に、典型的には抗体 / 抗原免疫複合体によって得られる架橋により、または標的細胞の会合に対するエフェクター細胞を介して生じる。一部の免疫受容体、例えば T 細胞上の CD3 シグナル伝達受容体では、共会合される標的との会合時のみの活性化は、臨床状況下での非特異的架橋がサイトカインストームおよび毒性を誘発し得ることから重要である。かかる活性化は、本明細書中の免疫グロブリンを用いて、治療的にかかる抗原と多価的でなく一価的に会合することにより、一次標的抗原の微小環境下に限り、単に架橋にตอบสนองして生じる。異なる結合価を有する2つの異なる抗原を標的化する能力は、本発明の新規かつ有用な態様である。一価的に共会合することが治療的に有利または必要であり得る場合の標的抗原の例として、限定はされないが、免疫活性化受容体、例えば CD3、FcR、TLR4 および TLR9 などの Toll 様受容体 (TLR)、サイトカイン、ケモカイン、サイトカイン受容体、およびケモカイン受容体が挙げられる。多数の実施形態では、抗原結合部位の1つが CD3 に結合し、また一部の実施形態では、それは scFv 含有単量体である。

【0213】

限定はされないが、サイトカインおよび膜結合因子（膜貫通受容体を含む）などの両方の可溶性因子を含む、標的抗原の以下のリスト：17 - IA、4 - 1BB、4Dc、6 - ケト - PGF1a、8 - イソ - PGF2a、8 - オキソ - dG、A1 アデノシン受容体、A33、ACE、ACE - 2、アクチビン、アクチビン A、アクチビン AB、アクチビン B、アクチビン C、アクチビン R1A、アクチビン R1A ALK - 2、アクチビン R1B ALK - 4、アクチビン R1IA、アクチビン R1IB、ADAM、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17 / TACE、ADAM8、ADAM9、ADAMTS、ADAMTS4、ADAMTS5、アドレシン、aFGF、ALCAM、ALK、ALK - 1、ALK - 7、- 1 - 抗トリプシン、- V / - 1 拮抗剤、ANG、Ang、APAF - 1、APE、APJ、APP、APRIL、AR、ARC、ART、アルテミン、抗 Id、ASPARTIC、心房性ナトリウム利尿因子、av / b3 インテグリン、Ax1、b2M、B7 - 1、B7 - 2、B7 - H、Bリンパ球刺激物質 (BlyS)、BACE、BACE - 1、Bad、BAFF、BAFF - R、Bag - 1、BAK、Bax、BCA - 1、BCAM、Bcl、BCMA、BDNF、b - ECGF、bFGF、BID、Bik、BIM、BLC、BL - CAM、BLK、BMP、BMP - 2、BMP - 2a、BMP - 3 オステオゲニン、BMP - 4、BMP - 2b、BMP - 5、BMP - 6、Vgr - 1、BMP - 7 (OP - 1)、BMP - 8 (BMP - 8a、OP - 2)、BMPr、BMPr - IA (ALK - 3)、BMPr - IB (ALK - 6)、BRK - 2、RPK - 1、BMPr - II (BRK - 3)、BMP、b - NGF、BOK、ボンベシン、骨由来神経栄養因子、BPDE、BPDE - DNA、BTC、補体因子3 (C3)、C3a、C4、C5、C5a、C10、CA125、CAD - 8、カルシトニン、cAMP、がん胎児性抗原 (CEA)、がん関連抗原、カテプシン A、カテプシン B、カテプシン C / DPP I、カテプシン D、カテプシン E、カテプシン H、カテプシン L、カテプシン O、カテプシン S、カテプシン V、カテプシン X / Z / P、CBL、CCI、CCK2、CCL、CCL1、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL2

10

20

30

40

50

1、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9/10、CCR、CCR1、CCR10、CCR10、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CD1、CD2、CD3、CD3E、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD27L、CD28、CD29、CD30、CD30L、CD32、CD33(p67タンパク質)、CD34、CD38、CD40、CD40L、CD44、CD45、CD46、CD49a、CD52、CD54、CD55、CD56、CD61、CD64、CD66e、CD74、CD80(B7-1)、CD89、CD95、CD123、CD137、CD138、CD140a、CD146、CD147、CD148、CD152、CD164、CEACAM5、CFTR、cGMP、CINC、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)毒素、ウェルシュ菌(*Clostridium perfringens*)毒素、CKb8-1、CLC、CMV、CMV UL、CNTF、CNTN-1、COX、C-Ret、CRG-2、CT-1、CTACK、CTGF、CTLA-4、CX3CL1、CX3CR1、CXCL、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCR、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、サイトケラチン腫瘍関連抗原、DAN、DCC、DcR3、DC-SIGN、崩壊促進因子、des(1-3)-IGF-I(脳IGF-1)、Dhh、ジゴキシン、DNAM-1、デオキシリボヌクレアーゼ、Dpp、DPPIV/CD26、Dtk、ECAD、EDA、EDA-A1、EDA-A2、EDAR、EGF、EGFR(ErbB-1)、EMA、EMMPRIN、ENA、エンドセリン受容体、エンケファリナーゼ、eNOS、Eot、エオタキシン1、EpCAM、エフリンB2/EphB4、EPO、ERCC、E-セレクチン、ET-1、第IIa因子、第VII因子、第VIIIIc因子、第IX因子、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、Fas、FcR1、FEN-1、フェリチン、FGF、FGF-19、FGF-2、FGF3、FGF-8、FGFR、FGFR-3、フィブリン、FL、FLIP、Flt-3、Flt-4、卵胞刺激ホルモン、フラクタルカイン、FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10、G250、Gas6、GCP-2、GCSF、GD2、GD3、GDF、GDF-1、GDF-3(Vgr-2)、GDF-5(BMP-14、CDMP-1)、GDF-6(BMP-13、CDMP-2)、GDF-7(BMP-12、CDMP-3)、GDF-8(ミオスタチン)、GDF-9、GDF-15(MIC-1)、GDNF、GDNF、GFAP、GFRa-1、GFR-1、GFR-2、GFR-3、GITR、グルカゴン、Glut4、糖タンパク質IIb/IIIIa(GPIIb/IIIIa)、GM-CSF、gp130、gp72、GRO、成長ホルモン放出因子、ハプテン(NP-capまたはNIP-cap)、HB-EGF、HCC、HCMV gBエンベロープ糖タンパク質、HCMV)gHエンベロープ糖タンパク質、HCMV UL、造血成長因子(HGF)、HepB gp120、ヘパラナーゼ、Her2、Her2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)、Her4(ErbB-4)、単純ヘルペスウイルス(HSV)gB糖タンパク質、HSV gD糖タンパク質、HGFA、高分子量メラノーマ関連抗原(HMW-MAA)、HIV gp120、HIV IIII B gp120 V3ループ、HLA、HLA-DR、HM1.24、HMFG PEM、HRG、Hrk、ヒト心臓ミオシン、ヒトサイトメガロウイルス(human cytomegalovirus)(HCMV)、ヒト成長ホルモン(HGH)、HVEM、I-309、IAP、ICAM、ICAM-1、ICAM-3、ICE、ICOS、IFNg、Ig、IgA受容体、IgE、IGF、IGF結合タンパク質、IGF-1R、IGFBP、IGF-I、IGF-II、IL、IL-1、IL-1R、IL-2、IL-2

R、IL - 4、IL - 4R、IL - 5、IL - 5R、IL - 6、IL - 6R、IL - 8、
 IL - 9、IL - 10、IL - 12、IL - 13、IL - 15、IL - 18、IL - 18
 R、IL - 23、インターフェロン (INF) - 、INF - 、INF - 、インヒビ
 ン、iNOS、インスリンA鎖、インスリンB鎖、インスリン様成長因子1、インテグリン
 2、インテグリン 3、インテグリン 4、インテグリン 4 / 1、インテグリン
 4 / 7、インテグリン 5 (V)、インテグリン 5 / 1、インテグリン 5 /
 3、インテグリン 6、インテグリン 1、インテグリン 2、インターフェロン 、
 IP - 10、I - TAC、JE、カリクレイン2、カリクレイン5、カリクレイン6、
 カリクレイン11、カリクレイン12、カリクレイン14、カリクレイン15、カリクレ
 インL1、カリクレインL2、カリクレインL3、カリクレインL4、KC、KDR、ケ
 ラチノサイト成長因子 (KGF)、ラミニン5、LAMP、LAP、LAP (TGF - 1
)、潜在型TGF - 1、潜在型TGF - 1 bp1、LBP、LDGF、LECT2、L
 e f t y、ルイスY抗原、ルイスY関連抗原、LFA - 1、LFA - 3、Lfo、LIF
 、LIGHT、リポタンパク質、LIX、LKN、Lptn、L - セレクチン、LT - a
 、LT - b、LTB4、LTBP - 1、肺界面活性剤、黄体形成ホルモン、リンホトキシ
 ン 受容体、Mac - 1、MAdCAM、MAG、MAP2、MARC、MCAM、MC
 AM、MCK - 2、MCP、M - CSF、MDC、Mer、METALLOPROTEA
 SES、MGDF受容体、MGMT、MHC (HLA - DR)、MIF、MIG、MIP
 、MIP - 1 - 、MK、MMAC1、MMP、MMP - 1、MMP - 10、MMP - 1
 1、MMP - 12、MMP - 13、MMP - 14、MMP - 15、MMP - 2、MMP -
 24、MMP - 3、MMP - 7、MMP - 8、MMP - 9、MPIF、Mpo、MSK、
 MSP、ムチン (Muc1)、MUC18、ミューラー管抑制因子、Mug、MusK、N
 AIP、NAP、NCAD、N - カドヘリン、NCA90、NCAM、NCAM、ネプリ
 ライシン、ニューロトロフィン - 3、 - 4、もしくは - 6、ニューロツリン、神経細胞成
 長因子 (NGF)、NGFR、NGF - 、nNOS、NO、NOS、Npn、NRG -
 3、NT、NTN、OB、OGG1、OPG、OPN、OSM、OX40L、OX40R
 、p150、p95、PADPr、副甲状腺ホルモン、PARC、PARP、PBR、P
 BSF、PCAD、P - カドヘリン、PCNA、PDGF、PDGF、PDK - 1、PE
 CAM、PEM、PF4、PGE、PGF、PGI2、PGJ2、PIN、PLA2、胎
 盤アルカリホスファターゼ (PLAP)、PLGF、PLP、PP14、プロインスリン
 、プロレキシシン、プロテインC、PS、PSA、PSCA、前立腺特異膜抗原 (PSM
 A)、PTEN、PTHrp、Ptk、PTN、R51、RANK、RANKL、RAN
 TES、RANTES、レキシシンA鎖、レキシシンB鎖、レニン、呼吸器多核体ウイル
 ス (respiratory syncytial virus) (RSV) F、RSV
 Fgp、Ret、リウマトイド因子、RLIP76、RPA2、RSK、S100、S
 CF/KL、SDF - 1、SERINE、血清アルブミン、sFRP - 3、Shh、SI
 GIRR、SK - 1、SLAM、SLPI、SMAC、SMDF、SMOH、SOD、S
 PARC、Stat、STEAP、STEAP - II、TACE、TACI、TAG - 7
 2 (腫瘍関連糖タンパク質 - 72)、TARC、TCA - 3、T細胞受容体 (例えば、T
 細胞受容体 /)、TdT、TECK、TEM1、TEM5、TEM7、TEM8、T
 ERT、精巣PLAP様アルカリホスファターゼ、TfR、TGF、TGF - 、TGF
 - 、TGF - Pan特異的、TGF - RI (ALK - 5)、TGF - RI
 I、TGF - RIIb、TGF - RIII、TGF - 1、TGF - 2、TG
 F - 3、TGF - 4、TGF - 5、トロニン、胸腺Ck - 1、甲状腺刺激ホルモ
 ン、Tie、TIMP、TIQ、組織因子、TMEFF2、Tmpos、TMPRSS2、
 TNF、TNF - 、TNF - 、TNF - 2、TNFc、TNF - RI、TNF -
 RII、TNFRSF10A (TRAIL R1 Apo - 2、DR4)、TNFRSF
 10B (TRAIL R2 DR5、KILLER、TRICK - 2A、TRICK - B
)、TNFRSF10C (TRAIL R3 DcR1、LIT、TRID)、TNFR
 SF10D (TRAIL R4 DcR2、TRUND)、TNFRSF11A (RA

10

20

30

40

50

NK ODF R、TRANCER)、TNFRSF11B(OPG OCIF、TR1)、TNFRSF12(TWEAK R FN14)、TNFRSF13B(TACI)、

TNFRSF13C(BAFF R)、TNFRSF14(HVEM ATAR、Hve A、LIGHT R、TR2)、TNFRSF16(NGFR p75NTR)、TNFRSF17(BCMA)、TNFRSF18(GITR AITR)、TNFRSF19(TROY TAJ、TRADE)、TNFRSF19L(RELT)、TNFRSF1A(TNF RI CD120a、p55-60)、TNFRSF1B(TNF RII CD120b、p75-80)、TNFRSF26(TNFRH3)、TNFRSF3(LTbR TNF RIII、TNFCR)、TNFRSF4(OX40 ACT35、TXGP1 R)、TNFRSF5(CD40 p50)、TNFRSF6(Fas Apo-1、APT1、CD95)、TNFRSF6B(DcR3 M68、TR6)、TNFRSF7(CD27)、TNFRSF8(CD30)、TNFRSF9(4-1BB CD137、ILA)、TNFRSF21(DR6)、TNFRSF22(DcTRAIL R2 TNFRH2)、TNFRST23(DcTRAIL R1TNFRH1)、TNFRSF25(DR3 Apo-3、LARD、TR-3、TRAMP、WSL-1)、TNFSF10(TRAAIL Apo-2リガンド、TL2)、TNFSF11(TRANCE/RANKリガンドODF、OPGリガンド)、TNFSF12(TWEAK Apo-3リガンド、DR3リガンド)、TNFSF13(APRIL TALL2)、TNFSF13B(BAFF BLYS、TALL1、THANK、TNFSF20)、TNFSF14(LIGHT HVEMリガンド、LTg)、TNFSF15(TL1A/VEGI)、TNFSF18(GITRリガンドAITRリガンド、TL6)、TNFSF1A(TNF-aコネクチン、DIF、TNFSF2)、TNFSF1B(TNF-b LTa、TNFSF1)、TNFSF3(LTb TNFC、p33)、TNFSF4(OX40リガンドgp34、TXGP1)、TNFSF5(CD40リガンドCD154、gp39、HIGM1、IMD3、TRAP)、TNFSF6(FasリガンドApo-1リガンド、APT1リガンド)、TNFSF7(CD27リガンド CD70)、TNFSF8(CD30リガンド CD153)、TNFSF9(4-1BBリガンド CD137リガンド)、TP-1、t-PA、Tpo、TRAIL、TRAIL R、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRANCE、トランスフェリン受容体、TRF、Trk、TROP-2、TSG、TSLP、腫瘍関連抗原CA125、腫瘍関連抗原発現ルイスY関連炭水化物、TWEAK、TXB2、Ung、uPAR、uPAR-1、ウロキナーゼ、VCAM、VCAM-1、VECAD、VE-カドヘリン、VE-カドヘリン-2、VEGFR-1(flt-1)、VEGF、VEGFR、VEGFR-3(flt-4)、VEGI、VIM、ウイルス抗原、VLA、VLA-1、VLA-4、VNRインテグリン、ヴォン・ヴィレブランド因子、WIF-1、WNT1、WNT2、WNT2B/13、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、WNT16、XCL1、XCL2、XCR1、XCR1、XEDAR、XIAP、XPD、ならびにホルモンおよび成長因子に対する受容体に属するタンパク質、サブユニット、ドメイン、モチーフ、および/またはエピトープを含む実質的に任意の抗原は、本明細書中の免疫グロブリンによって標的化してもよい。

【0214】

本発明の免疫グロブリンによって特異的に標的化され得る例示的な抗原として、限定はされないが、CD20、CD19、Her2、EGFR、EpCAM、CD3、Fc RI IIa(CD16)、Fc RI IIa(CD32a)、Fc RI IIb(CD32b)

、FcRI(CD64)、TLR4およびTLR9などのToll様受容体(TLR)、IL-2、IL-5、IL-13、IL-12、IL-23、およびTNFなどのサイトカイン、IL-2Rなどのサイトカイン受容体、ケモカイン、ケモカイン受容体、VEGFおよびHGFなどの成長因子などが挙げられる。本発明の二重特異性抗体を形成するため、これらの抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製可能である、すなわち、これらの抗原の各々は、本発明に従う二重特異性抗体から任意選択でかつ独立して含めるかまたは除外することができる。

【0215】

二重特異性抗体における特に好ましい組み合わせは、CD3に対する抗原結合ドメイン、ならびにCD19、CD20、CD38およびCD123に結合するドメインから選択される抗原結合ドメインであり、それらの配列は図面で示される。

10

【0216】

本発明の核酸

本発明は、本発明の二重特異性抗体をコードする核酸組成物をさらに提供する。当業者によって理解されるように、核酸組成物は、ヘテロ二量体タンパク質の形式およびスキュフォールドに依存することになる。したがって、例えば形式が、例えば三重F形式(例えば、FcドメインおよびscFvを含む第1のアミノ酸単量体、重鎖および軽鎖を含む第2のアミノ酸単量体)として3つのアミノ酸配列を必要とする場合、発現のため、3つの核酸配列が1つ以上の発現ベクターに組み込まれ得る。同様に、一部の形式(例えば、図1に開示されるような二重scFv形式)では2つの核酸のみが必要であり、さらにそれらは1つもしくは2つの発現ベクターに挿入され得る。

20

【0217】

当該技術分野で公知であるように、本発明の成分をコードする核酸は、当該技術分野で公知の、本発明のヘテロ二量体抗体を産生するために用いら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、幾つもの調節エレメント(プロモーター、複製起点、選択可能なマーカー、リボソーム結合部位、誘導因子など)に作動可能に連結される。発現ベクターは、染色体外または組み込みベクターであり得る。

【0218】

次に、本発明の核酸および/または発現ベクターは、多数の実施形態で用途が見出される、哺乳類細胞(例えば、CHO細胞)とともに、哺乳類、細菌、酵母、昆虫および/または真菌細胞を含む、当該技術分野で周知であるような幾つもの異なるタイプの宿主細胞に形質転換される。

30

【0219】

一部の実施形態では、各単量体をコードする核酸および軽鎖をコードする任意選択の核酸は各々、形式に応じて適用可能である場合、一般に異なるまたは同じプロモーターの制御下で単一の発現ベクター内に含まれる。本発明における特定用途の実施形態では、これらの2つもしくは3つの核酸の各々は、異なる発現ベクター上に含まれる。本明細書および米国特許出願62/025,931号明細書(本明細書で参照により援用される)に示されるように、ヘテロ二量体の形成を駆動するため、異なるベクター比を用いることができる。すなわち、意外にも、タンパク質が第1の単量体：第2の単量体：軽鎖(ヘテロ二量体抗体を含む3つのポリペプチドを有する本明細書中の多数の実施形態の場合)を1：1：2の比で含む一方、これらは最良の結果をもたらす比ではない。エラー！参照元が見出されないを参照のこと。

40

【0220】

本発明のヘテロ二量体抗体は、当該技術分野で周知のように、発現ベクターを含む宿主細胞を培養することにより作製される。産生されると、イオン交換クロマトグラフィーステップを含む従来の抗体精製ステップが実施される。本明細書で考察のように、少なくとも0.5異なる2つの単量体のpIを有することで、イオン交換クロマトグラフィーまたは等電点電気泳動、または等電点に感受性がある他の方法による分離が可能であり得る。すなわち、各単量体の等電点(pI)を、各単量体が異なるpIを有し、かつヘテロ二量

50

体も異なる p I を有するように変更する p I 置換を含めることにより、「三重 F」ヘテロ二量体の等電点精製が容易になる（例えば、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラム）。これらの置換はまた、精製後の任意の汚染性の二重 s c F v - F c および m A b ホモ二量体の測定および監視を援助する（例えば、I E F ゲル、c I E F、および分析用 I E X カラム）。

【 0 2 2 1 】

治療

本発明の組成物は、作製されると、幾つかの適用において用途が見出される。C D 2 0、C D 3 8 および C D 1 2 3 はすべて、多数の造血器腫瘍および様々な造血器腫瘍由来の細胞株において制御されず、そのため、本発明のヘテロ二量体抗体は、がん、例えば限定はされないがすべての B 細胞リンパ腫および白血病、例えば限定はされないが、非ホジキンリンパ腫（N H L）、パーキットリンパ腫（B L）、多発性骨髄腫（M M）、B 慢性リンパ性白血病（B - C L L）、B および T 急性リンパ性白血病（A L L）、T 細胞リンパ腫（T C L）、急性骨髄性白血病（A M L）、ヘアリー細胞白血病（H C L）、ホジキンリンパ腫（H L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、非ホジキンリンパ腫、および慢性骨髄性白血病（C M L）の治療に用途が見出される。

【 0 2 2 2 】

したがって、本発明のヘテロ二量体組成物は、これらのがんの治療において用途が見出される。

【 0 2 2 3 】

インビボ投与用の抗体組成物

本発明に従って用いられる抗体の製剤は、貯蔵のため、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、所望される純度を有する抗体を任意選択の薬学的に許容できる担体、賦形剤もしくは安定剤と混合することによって調製される（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]）。許容できる担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる用量および濃度でレシipientに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存料（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レソルシノール；シクロヘキサノール；3 - ペンタノール；および m - クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖、二糖、および他の糖類、例えばグルコース、マンノース、もしくはデキストリン；E D T A などのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Z n - タンパク質錯体）；および / またはツイーン（商標）、プルロニック（商標）もしくはポリエチレングリコール（P E G）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【 0 2 2 4 】

本明細書中の製剤はまた、治療中の特定の徴候に対して必要に応じて 2 つ以上の活性化化合物、好ましくは互いに有害作用を及ぼさない相補的活性を有するものを含有してもよい。例えば、他の特異性を有する抗体を提供することが望ましい場合がある。あるいは、またはさらに、本組成物は、細胞毒性薬、サイトカイン、成長阻害剤および / または小分子拮抗剤を含んでもよい。かかる分子は、意図される目的に対して有効な量で好適に共存する。

【 0 2 2 5 】

活性成分はまた、コロイド状薬剤送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルショ

10

20

30

40

50

ンで、例えばコアセルベーション技術または界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば各々、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン - マイクロカプセルおよびポリ - (メチルメタクリル酸) マイクロカプセルに封入してもよい。かかる技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) に開示されている。

【0226】

インビボ投与として用いられるべき製剤は、滅菌またはほぼ滅菌されるべきである。これは滅菌濾過膜を介する濾過により、容易に達成される。

【0227】

徐放性製剤を調製してもよい。徐放性製剤の適例として抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、マトリックスは、成型物、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例として、ポリエステル、ハイドロゲル（例えば、ポリ(2 - ヒドロキシエチル - メタクリレート)、もしくはポリ(ビニルアルコール)）、ポリ乳酸（米国特許第3,773,919号明細書）、L - グルタミン酸および - エチル - L - グルタミン酸の共重合体、非分解性エチレン - 酢酸ビニル、分解性乳酸 - グリコール酸共重合体、例えばリユープロンデポー（商標）（乳酸 - グリコール酸共重合体および酢酸リユープロリドからなる注射用マイクロスフェア）、およびポリ - D - (-) - 3 - ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン - 酢酸ビニルおよび乳酸 - グリコール酸などのポリマーが100日超にわたる分子の放出を可能にする一方、特定のハイドロゲルはタンパク質をより短い期間放出する。

【0228】

被包された抗体は、体内で長期間残存するとき、37℃で水分に曝される結果として変性または凝集し得、生物学的活性の低下および免疫原性におけるあり得る変化をもたらす。安定化のため、関与する機構に依存した合理的戦略が考案され得る。例えば、凝集機構がチオ - ジスルフィド交換を通じた分子間S - S結合の形成であることが発見される場合、安定化は、スルフヒドリル残基を修飾し、酸性溶液から凍結乾燥化し、水分含量を制御し、適切な添加剤を用い、また特定のポリマーマトリックス組成物を開発することにより、達成され得る。

【0229】

投与様式

本発明の抗体および化学療法剤は、公知の方法、例えばボラスとしての静脈内投与に従い、または長期間にわたる持続注入により、筋肉内、腹腔内、大脳脊髄内、皮下、関節内、滑液嚢内、くも膜下腔内、経口、局所、または吸入経路により、被験者に投与される。抗体の静脈内または皮下投与が好ましい。

【0230】

治療様式

本発明の方法では、疾患もしくは状態に対して正の治療応答を提供するような治療法が用いられる。「正の治療応答」は、疾患もしくは状態における改善、および/または疾患もしくは状態に関連した症状における改善が意図される。例えば、正の治療応答であれば、疾患における以下の改善、すなわち、(1) 腫瘍性細胞数の減少；(2) 腫瘍性細胞死の増加；(3) 腫瘍性細胞生存の阻害；(5) 腫瘍成長の阻害（すなわち、ある程度の緩徐化、好ましくは停止）；(6) 患者生存率の増加；および(7) 疾患もしくは状態に関連した1つ以上の症状からの部分的緩和のうちの1つ以上を指すことになる。

【0231】

任意の所与の疾患もしくは状態における正の治療応答は、その疾患もしくは状態に特異的な標準化された応答判定基準によって判定され得る。腫瘍応答は、磁気共鳴画像法(MRI)スキャン、X線撮影イメージング、コンピュータ断層撮影(CT)スキャン、骨スキャンイメージング、内視鏡検査、ならびに骨髄吸引(BMA)を含む腫瘍生検サンプリングおよび循環中の腫瘍細胞の計数などのスクリーニング技術を用いて、腫瘍形態学上の変化（すなわち、全腫瘍負荷量、腫瘍サイズなど）について評価され得る。

【 0 2 3 2 】

これらの正の治療応答に加えて、治療を受けている被験者は、疾患に関連した症状における改善の有益な効果を経験し得る。

【 0 2 3 3 】

疾患における改善は、完全寛解として特徴付けてもよい。「完全寛解」は、骨髄腫の症例における、任意の過去の異常なX線撮影試験、骨髄、および脳脊髄液（CSF）または異常なモノクローナルタンパク質の正常化とともに、臨床的に検出可能な疾患が存在しないことが意図される。

【 0 2 3 4 】

かかる応答は、本発明の方法に従う治療後、少なくとも4～8週間、またはときとして6～8週間持続し得る。あるいは、疾患における改善は、部分寛解であるものとして分類してもよい。「部分寛解」は、4～8週間、または6～8週間持続し得る、新しい病変の不在下での、あらゆる測定可能な腫瘍負荷量（すなわち、被験者中に存在する悪性細胞の数、または測定される大量の腫瘍または異常なモノクローナルタンパク質の量）における少なくとも約50%の低下が意図される。

10

【 0 2 3 5 】

本発明に従う治療は、用いられる薬剤の「治療有効量」を含む。「治療有効量」は、所望される治療結果を得るための用量および必要な期間での有効な量を指す。

【 0 2 3 6 】

治療有効量は、個人の病態、年齢、性別、および体重などの要素、ならびに薬剤が個人において所望される応答を誘起する能力に従って変化し得る。治療有効量はまた、抗体または抗体部分の任意の有毒または有害な効果を治療的に有益な効果が上回る場合のものである。

20

【 0 2 3 7 】

腫瘍治療における「治療有効量」はまた、疾患の進行を安定化させるその能力により測定してもよい。がん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。

【 0 2 3 8 】

あるいは、組成物のこの特性は、細胞成長を阻害するかまたはアポトーシスを誘導する化合物の能力を熟練施術者に公知のインビトロアッセイにより試験することによって評価してもよい。治療化合物の治療有効量は、腫瘍サイズを減少させ得るか、または代わりに被験者における症状を寛解させ得る。当業者であれば、被験者のサイズ、被験者の症状の重症度、および選択される特定組成物または投与経路などの要素に基づいてかかる量を決定できることになる。

30

【 0 2 3 9 】

投与計画は、所望される最適応答（例えば、治療応答）をもたらすように調整される。例えば、治療状況の緊急事態で示されるように、単回ボラスを投与してもよく、数回の分割用量を経時的に投与してもよく、またはその用量は比例的に減少または増加させてもよい。非経口組成物は、投与の容易性および用量の均一性のため、用量単位形態で調合してもよい。用量単位形態は、本明細書で用いられるとき、治療されるべき被験者に対して単位用量として適した物理的に分かれた単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体との関連で所望される治療効果をもたらすように算出される所定量の活性化合物を含有する。

40

【 0 2 4 0 】

本発明の用量単位形態に対する仕様は、（a）活性化合物の固有の特性および達成されるべき特定の治療効果、ならびに（b）個体における感受性の治療のため、かかる活性化合物を調合するうえでの当該技術分野での固有の制限によって指定され、それらに直接的に依存する。

【 0 2 4 1 】

本発明で用いられる二重特異性抗体における効果的用量および投与計画は、治療される

50

べき疾患または状態に依存し、当業者によって決定してもよい。

【0242】

本発明で用いられる二重特異性抗体の治療有効量における例示的な非限定的範囲は、約0.1~100mg/kg、例えば約0.1~50mg/kg、例えば約0.1~20mg/kg、例えば約0.1~10mg/kg、例えば約0.5、例えば約0.3、約1、または約3mg/kgである。別の実施形態では、抗体は、1mg/kg以上の用量、例えば1~20mg/kgの用量、例えば5~20mg/kgの用量、例えば8mg/kgの用量で投与される。

【0243】

当該技術分野における通常の技能を有する医療従事者は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医師であれば、医薬組成物中に用いられる薬剤の投与を所望される治療効果を得るために必要とされるレベルより低いレベルで開始し、所望される効果が得られるまで用量を漸増させることができる。

10

【0244】

一実施形態では、二重特異性抗体は、10~500mg/kg、例えば200~400mg/kgの週用量で注入により投与される。かかる投与は、例えば1~8回、例えば3~5回、反復してもよい。投与は、2~24時間、例えば2~12時間の期間にわたり、持続注入により実施してもよい。

【0245】

20

一実施形態では、二重特異性抗体は、毒性を含む副作用の低減が必要である場合、例えば24時間を超えるような長期間にわたっての緩徐な持続注入により投与される。

【0246】

一実施形態では、二重特異性抗体は、250mg~2000mg、例えば300mg、500mg、700mg、1000mg、1500mgもしくは2000mgなどの週用量で最大で8回、例えば4~6回投与される。投与は、2~24時間、例えば2~12時間の期間にわたる持続注入により実施してもよい。かかるレジメンは、例えば6か月もしくは12か月後、必要に応じて1回以上反復してもよい。用量は、投与時、血液中の本発明の化合物の量を、例えば生物学的試料を採取し、二重特異性抗体の抗原結合領域を標的化する抗イディオタイプ抗体を用いることにより測定することによって決定または調節してもよい。

30

【0247】

さらなる実施形態では、二重特異性抗体は、2~12週間、例えば3~10週間、例えば4~8週間、毎週1回投与される。

【0248】

一実施形態では、二重特異性抗体は、例えば6か月以上の期間にわたって週に1回のような維持治療により投与される。

【0249】

一実施形態では、二重特異性抗体は、二重特異性抗体の1回の注入と、その後の放射性同位元素に複合させた二重特異性抗体の注入とを含むレジメンにより投与される。レジメンは、例えば7~9日後、反復してもよい。

40

【0250】

非限定例として、本発明に従う治療は、単回または24、12、8、6、4、もしくは2時間ごとの分割用量、または任意の組み合わせを用いて、1日あたり約0.1~100mg/kg、例えば、0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90もしくは100mg/kgの量での抗体の一日量として、治療の開始後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

50

30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40日目に少なくとも1回、または代わりに、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20週目に少なくとも1回、またはそれらの任意の組み合わせとして提供してもよい。

【0251】

一部の実施形態では、その二重特異性抗体分子は、1つ以上の追加的な治療薬、例えば化学療法剤と併用される。DNA損傷化学療法剤の非限定例として、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシンおよびそれらの類似体もしくは代謝産物、およびドキソルピシン）；トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、エトポシド、テニポシド、およびダウノルピシン）；アルキル化剤（例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンC、およびシクロホスファミド）；DNA干渉物質（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン）；DNA干渉物質および遊離ラジカル発生剤、例えばブレオマイシン；およびヌクレオシドミメティック（例えば、5-フルオロウラシル、カペシチビン、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびヒドロキシ尿素）が挙げられる。

【0252】

細胞複製を破壊する化学療法剤として、パクリタキセル、ドセタキセル、および関連類似体；ビンクリスチン、ビンブラスチン、および関連類似体；サリドマイド、レナリドミド、および関連類似体（例えば、CC-5013およびCC-4047）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、メシル酸イマチニブおよびゲフィチニブ）；プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）；I Bキナーゼの阻害剤を含むNF- B阻害剤；がんにおいて過剰発現されるタンパク質に結合し、それにより細胞複製を下方制御する抗体（例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブ）；およびがんにおいて上方制御、過剰発現または活性化されることが公知のタンパク質または酵素の他の阻害剤（それらの阻害により細胞複製が下方制御される）が挙げられる。

【0253】

一部の実施形態では、本発明の抗体は、ベルケイド（登録商標）（ボルテゾミブ）での治療前、治療と同時、または治療後に用いることができる。

【0254】

すべての引用される参考文献は、それらの全体が参照により本明細書中に明示的に援用される。

【0255】

本発明の特定の実施形態が例示目的で説明されているが、詳細の極めて多数の変形形態が、添付の特許請求の範囲に記載されるような本発明から逸脱することなくなされ得ることは当業者によって理解されるであろう。

【実施例】

【0256】

本発明を例示するため、実施例が以下に提供される。これらの実施例は、本発明を任意の特定の適用または動作理論に限定することを意味しない。本発明で考察されるあらゆる定常領域位置についての付番は、KabattのEUIンデックスに従う（Kabatt et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda、全体として参照により援用される）。抗体に関する当業者は、この慣習が免疫グロブリン配列の特定領域内での非連続的な付番からなり、免疫グロブリンファミリー中の保存された位置に対する規準化された参照を可能にすることを理解するであろう。したがって、EUIンデックスによって定義されるような任意の所与の免疫グロブリンの位置は、その連続的配列に必ずしも対応しないことにな

10

20

30

40

50

る。

【0257】

一般および特定の科学技術は、米国特許出願公開第2015/0307629号明細書、米国特許出願公開第2014/0288275号明細書および国際公開第2014/145806号パンフレット（これらのすべては、その全体および特にその中に概説される技術が、参照により明示的に援用される）に概説されている。

【0258】

実施例

実施例1：代替形式

二重特異体の産生

抗CD38×抗CD3二重特異体の模式図を図1に示す。抗CD38×抗CD3二重特異体の代替形式としてのアミノ酸配列を図39～図43に列挙する。二重特異性の発現にとって必要とされる3本の鎖をコードするDNAを、遺伝子合成（Blue Heron Biotechnology, Bothell, Wash.）により作製し、標準の分子生物学技術を用いて発現ベクターpTT5にサブクローニングした。部位特異的変異誘発（QuickChange, Stratagene, Cedar Creek, Tex.）または追加的な遺伝子合成およびサブクローニングのいずれかを用いて置換を導入した。発現のため、HEK293E細胞にDNAを遺伝子導入し、得られたタンパク質を、プロテインA親和性（GE Healthcare）および陽イオン交換クロマトグラフィーを用いて上清から精製した。プロテインAアフィニティー精製後の収率を図35に示す。陽イオン交換クロマトグラフィー精製を、50mM MESの洗浄/平衡化緩衝液（pH6.0）および50mM MESの溶出緩衝液（pH6.0+1M NaCl直線勾配）を有するHiTrap SP HPカラム（GE Healthcare）を用いて実施した（クロマトグラムについては図36を参照）。

【0259】

再誘導されたT細胞細胞傷害性

抗CD38×抗CD3二重特異体を、CD38⁺RPMI8266骨髓腫細胞株の再誘導されたT細胞細胞傷害性（RTCC）についてインビトロで特徴付けた。10kのRPMI8266細胞を、500kのヒトPBMCとともに24時間インキュベートした。RTCCを、図示のようにLDH蛍光により測定した（図37を参照）。

【0260】

実施例2

再誘導されたT細胞細胞傷害性

抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc二重特異体を、CD38⁺RPMI8266骨髓腫細胞株の再誘導されたT細胞細胞傷害性（RTCC）についてインビトロで特徴付けた。40kのRPMI8266細胞を、400kのヒトPBMCとともに96時間インキュベートした。RTCCを、図示のようにフローサイトメトリーにより測定した（図44を参照）。CD69、Ki-67、およびPI-9のCD4⁺およびCD8⁺T細胞発現についてもフローサイトメトリーにより特徴付けたが、それを図45に示す。

【0261】

抗腫瘍活性のマウスモデル

- 23日目、NOD重症複合免疫不全（NSG）マウス5匹からなる4つの群の各々に、 5×10^6 のRPMI8226TrS腫瘍細胞（多発性骨髓腫、ルシフェラーゼを発現する）を静脈内尾静脈注射により移植した。0日目、マウスの腹腔内に 10×10^6 のヒトPBMCを移植した。0日目のPBMCの移植後、被験物を毎週（0、7日目）、図4に表示される用量レベルで腹腔内注射により投与する。試験設計を図46にさらにまとめる。腫瘍成長を、インビボイメージングシステム（IVIS（登録商標））を用いて全フラックス/マウスを測定することにより監視した。XmAb13551およびXmAb15426の両方は、実質的な抗腫瘍効果を示した（図47および図48を参照）。

【0262】

カニクイザルにおける試験

カニクイザルに抗CD38×抗CD3二重特異体を単回用量で与えた。抗RSV×抗CD3二重特異性対照も含めた。用量レベルは、(3つの独立試験において)20μg/kgのXmA b 13551(n=2)、0.5mg/kgのXmA b 15426(n=3)、3mg/kgのXmA b 14702(n=3)、または3mg/kgのXmA b 13245(抗RSV×抗CD3対照、n=3)であった。抗CD38×抗CD3二重特異体は、末梢血中のCD38+細胞を迅速に枯渇させた(図49を参照)。抗CD38×抗CD3二重特異体は、CD69の発現による測定の通り、T細胞活性化をもたらした(図50を参照)。IL-6の血清レベルも測定した(図51を参照)。XmA b 13551と比べて、XmA b 15426がCD38+細胞の枯渇の持続時間延長とT細胞活性化およびIL-6産生のレベル低下とを有したことは注目すべきである。

10

【0263】

XmA b 15426およびXmA b 14702は各々、0.5mg/kgおよび3mg/kgの単回用量で試験した。両方の抗体は、これらのより高用量で良好な耐容性を示し、治療したサル由来の血清中で認められた中等度レベルのIL6に一致した。さらに、中程度のCD3親和性を有するXmA b 15426は、0.5mg/kgでCD38+細胞を、2、5もしくは20μg/kgで投与した元の高親和性のXmA b 13551と比べてより効果的に枯渇させた。XmA b 15426による枯渇は、先行試験における最高用量のXmA b 13551と比べてより持続的であった(各々、7日対2日)。特に、標的細胞の枯渇はXmA b 15426においてより著しかったが、T細胞活性化(CD69、CD25およびPD1誘導)は、20μg/kgのXmA b 13551群よりもさらに25倍高く投与したXmA b 15426で治療したサルにおいて大幅により低かった。極めて低いCD3親和性を有するXmA b 14702は、CD38+細胞およびT細胞活性化に対する効果をほとんど有しなかった。

20

【0264】

これらの結果によると、CD3親和性を減弱させることによりT細胞活性化を調節することは、T細胞に会合する二重特異性抗体の治療ウィンドウを改善するための有望な方法であることが示される。この方法は、CD38などの標的との抗原のシンククリアランス(sink clearance)を克服するため、耐容性を改善し、より高用量の投与を可能にすることにより、標的化されたT細胞免疫療法に適している抗原のセットを拡大する可能性を有する。我々は、CD3に対する親和性を低減することにより、XmA b 15426がCD38+細胞を効果的に枯渇させる一方、その高親和性対応物であるXmA b 13551と同等の用量で認められるCRS効果を最小化することを示した。

30

【0265】

実施例3

CD123に対するCDRの開発

ヒト化抗体FabヒトCD123に向けたCDR開発の出発点は、ATCC HB-12009からの「7G3 H0L0」と本明細書で呼ばれる7G3マウス抗体の可変および軽鎖の領域とした。しかしながら、最初のヒト化(H1__L1;図136に示される配列)は、親和性のかなりの損失をもたらした(図156BおよびCに示されるように5~10倍の親和性)。親和性のこの損失は、H1__L0構築物について示されるように、大部分が重鎖ヒト化によるものであり(例えば、マウス軽鎖を有する第1のヒト化重鎖)、H1__L1構築物は10倍のかなりの損失を示した。これは、CD123を発現するKG1a細胞に対して試験した場合、図156Dに示されるように、RTCC(T細胞細胞傷害性の再誘導)効力の10倍の損失と一致した。

40

【0266】

したがって、親和性/安定性最適化を2ラウンド実行した。第1ラウンド(図157に示される「ライブラリー1」)は、LDA、標的、および復帰置換を含む108の変異体の生成であり、これらを次にCD123チップ上でFab形式(IgG1からのヒトCH1に融合されたヒト化可変重鎖ドメイン)で親和性スクリーニングし、中性(neutral)

50

およびより高い親和性の変異体の安定性を D S F でスクリーニングした。

【 0 2 6 7 】

図 1 5 8 に示されるように、最初の H 1 L 1 変異体の T m は、出発 H 0 L 0 と比較して増加し、H 1 L 1 親のさらなる変異体の結果を図 1 5 8 に示す。

【 0 2 6 8 】

ラウンド 1 変異体を、次に、本明細書でさらに概説されるように、C D 3 に対する s c F v および開発した F a b を使用してボトルオープナー形式に組み込み、次に、図 1 5 9 に示されるように K G - 1 a 結合アッセイおよび R T C C アッセイにおいて試験した。最適化の第 1 ラウンドは変異体の親和性および有効性を改善したが、さらなる最適化が必要とされた。

【 0 2 6 9 】

図 1 6 0 に示される第 2 ラウンド、「ラウンド 2」は、H 0 L 0 のマウスレベルまでの結合親和性の回復および R T C C 活性の回復をもたらした。最適な変異体、X E N P 1 4 0 4 5 は、第 1 のヒト化配列と比較して親和性が改善し (H 1 L 1 ; H 1 L 1 に対して + 2 1 倍の改善を示す)、親マウス抗体 (7 G 3 ; H 0 L 0) に対して活性も 2 倍増加した。X E N P 1 3 9 6 7 は、C D 1 2 3 側で X E N P 1 4 0 4 5 と均等物であることに注目されたい。1 3 9 6 7 は配列中に示されるように異なる C D 3 s c F v を有する。

【 0 2 7 0 】

ラウンド 2 最適化はまた、T m によって測定されるように安定性の増加をもたらした。図 1 6 1 は、T m アッセイの結果を示し、X E N P 1 3 9 6 7 (同様に X E N P 1 4 0 4 5) は、最初キメラ (例えば、可変重鎖および軽鎖マウス配列) に対して + 5 C、最初の H 1 L 1 変異体と比較して + 4 C 改善した。1 3 9 6 7 / 1 4 0 4 5 は、最初の H 1 L 1 配列と比較して 1 1 の置換を有する)。加えて、第 2 ラウンド中、可能性として考えられる脱アミド部位 (- N S モチーフ) を軽鎖 C D R 1 から除去した。

【 0 2 7 1 】

実施例 4

C D 2 0 に対する C D R の開発

2 つの抗 C D 2 0 F a b を、結合親和性および有効性について C D 2 0 x C D 3 二重特異性形式の構成で調査した。X E N P 1 3 6 7 7 および X E N P 1 3 6 7 6 の両方はリツキシマブをベースとする。1 3 6 7 7 変異体は、1 3 6 7 6 変異体に比べて有意に増強された効力を表し、この C D 2 0 親和性は、親のリツキシマブ抗体に近い。両方の二重特異性抗体を、それらのインビボ特性を比較するためにカニクイザル研究において投与した。しかしながら、1 3 6 7 7 変異体のより高い効力のために、1 3 6 7 7 変異体は、効力がより低い 1 3 6 7 6 について投与した 0 . 3 m g / k g に対して、0 . 0 3 m g / k g の 1 0 倍低い用量で投与した。これらの用量で、両方の抗体はサル B 細胞を有意に枯渇させた。しかしながら、驚くべきことに、有意により効力のある 1 3 6 7 7 は、実際には、そのより低い用量で B 細胞のより迅速な回復を示した。他方で、両方の抗体は、ほぼ同じ量の I L 6 放出を引き起こした。結論として、親和性がより低い変異体 1 3 6 7 6 は、予想外にも、より好都合な治療プロファイルを表し、同様のレベルの I L 6 を維持しながら B 細胞のより長期の枯渇を引き起こす。

また、本発明は以下を提供する。

[1]

a) 第 1 の単量体であって、

i) 第 1 の重鎖であって、

1) 第 1 の可変重鎖ドメイン ;

2) 第 1 の F c ドメインを含む第 1 の定常重鎖 ;

3) s c F v 可変軽鎖ドメイン、s c F v リンカーおよび s c F v 可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの C 末端に共有結合された s c F v

を含む第 1 の重鎖

10

20

30

40

50

含む第 1 の単量体と；

b) 第 2 の可変重鎖ドメイン、および第 2 の F c ドメインを含む第 2 の定常重鎖を含む、第 2 の重鎖を含む第 2 の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖と

を含み、前記第 1 および前記第 2 の F c ドメインは、S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L および K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q からなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有し、前記第 1 の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは第 1 の標的腫瘍抗原 (T T A) に結合し、前記第 2 の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは前記第 1 の T T A に結合し、かつ前記 s c F v はヒト C D 3 (配列番号 X X) に結合する、ヘテロ二量体抗体。

10

[2]

前記 s c F v が、配列番号 X X (s c F v 1 3 5 5 1)、配列番号 X X (s c F v 1 5 4 2 6)、配列番号 X X (s c F v 1 3 4 2 3) および配列番号 X X (s c F v 1 4 7 0 2) からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する、[1] に記載のヘテロ二量体抗体。

[3]

前記第 1 の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインが、C D 1 9、C D 2 0 および C D 1 2 3 からなる群から選択される T T A に結合する、[1] または [2] に記載のヘテロ二量体抗体。

20

[4]

a) 第 1 の単量体であって、

i) 第 1 の重鎖であって、

1) 第 1 の可変重鎖ドメイン；

2) 第 1 の F c ドメインを含む第 1 の定常重鎖ドメイン；および

3) ドメインリンカーを用いて前記第 1 の F c ドメインの C 末端に共有結合された第 1 の可変軽鎖ドメイン

を含む第 1 の重鎖

を含む第 1 の単量体と；

30

b) 第 2 の単量体であって、

i) 第 2 の可変重鎖ドメイン；

i i) 第 2 の F c ドメインを含む第 2 の定常重鎖ドメイン；および

i i i) 前記第 2 の可変重鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第 2 の F c 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

を含む第 2 の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖と

を含み、前記第 1 および前記第 2 の F c ドメインは、S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L および K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q からなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有し、前記第 1 の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは第 1 の T T A に結合し、前記第 2 の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは前記 T T A に結合し、かつ前記第 2 の可変軽鎖ドメインおよび前記第 3 の可変重鎖ドメインは C D 3 に結合する、ヘテロ二量体抗体。

40

[5]

前記 s c F v が、配列番号 X X (s c F v 1 3 5 5 1)、配列番号 X X (s c F v 1 5 4 2 6)、配列番号 X X (s c F v 1 3 4 2 3) および配列番号 X X (s c F v 1 4 7 0 2) からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する、[4] に記載のヘテロ二量体抗体。

50

[6]

前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインが、C D 1 9、C D 2 0およびC D 1 2 3からなる群から選択されるT T Aに結合する、[4]または[5]に記載のヘテロ二量体抗体。

[7]

a) 第1の単量体であって、

i) 第1の重鎖であって、

1) 第1の可変重鎖ドメイン；

2) 第1のC H 1ドメインおよび第1のF cドメインを含む第1の定常重鎖；

3) s c F v可変軽鎖ドメイン、s c F vリンカーおよびs c F v可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記C H 1ドメインのC末端と前記第1のF cドメインのN末端との間で共有結合されたs c F v

を含む第1の重鎖

を含む第1の単量体と；

b) 第2の可変重鎖ドメイン、および第2のF cドメインを含む第2の定常重鎖を含む、第2の重鎖を含む第2の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖と

を含み、前記第1および前記第2のF cドメインは、S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 LおよびK 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Qからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有し、前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは第1のT T Aに結合し、前記第2の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインは前記T T Aに結合し、かつ前記s c F vはヒトC D 3に結合する、ヘテロ二量体抗体

[8]

前記s c F vが、配列番号X X (s c F v 1 3 5 5 1)、配列番号X X (s c F v 1 5 4 2 6)、配列番号X X (s c F v 1 3 4 2 3)および配列番号X X (s c F v 1 4 7 0 2)からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する、[7]に記載のヘテロ二量体抗体。

[9]

前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインが、C D 1 9、C D 2 0およびC D 1 2 3からなる群から選択されるT T Aに結合する、[7]または[8]に記載のヘテロ二量体抗体。

[10]

a) 第1の単量体であって、

i) 第1の重鎖であって、

1) 第1の可変重鎖ドメイン；

2) 第1のF cドメインを含む第1の定常重鎖ドメイン；および

3) 前記第2の可変軽鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第1の定常重鎖ドメインのC H 1ドメインのC末端と前記第1のF cドメインのN末端との間で共有結合されている、第1の可変軽鎖ドメイン

を含む第1の重鎖

を含む第1の単量体と；

b) 第2の単量体であって、

i) 第2の可変重鎖ドメイン；

i i) 第2のF cドメインを含む第2の定常重鎖ドメイン；および

i i i) 前記第2の可変重鎖ドメインがドメインリンカーを用いて前記第2のF c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

を含む第2の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む共通軽鎖と
を含み、前記第1および前記第2のFcドメインは、S364K/E357Q:L368
D/K370S;L368D/K370S:S364K;L368E/K370S:S3
64K;T411T/E360E/Q362E:D401K;L368D/K370S:
S364K/E357LおよびK370S:S364K/E357Qからなる群から選択
されるアミノ酸置換のセットを有し、前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ド
メインは第1のTTAに結合し、前記第2の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメイ
ンは前記TTAに結合し、かつ前記第2の可変軽鎖ドメインおよび前記第3の可変重鎖ド
メインはヒトCD3に結合する、ヘテロ二量体抗体。

[11]

前記scFvが、配列番号XX(scfv13551)、配列番号XX(scfv15
426)、配列番号XX(scfv13423)および配列番号XX(scfv1470
2)からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する、[10]に記載のヘテロ二量
体抗体。

[12]

前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインが、CD19、CD20およ
びCD123からなる群から選択されるTTAに結合する、[10]または[11]に記
載のヘテロ二量体抗体。

[13]

a) 第1の単量体であって、
i) 第1の重鎖であって、
1) 第1の可変重鎖ドメイン;
2) 第1のCH1ドメインおよび第1のFcドメインを含む第1の定常重鎖;
3) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメイ
ンを含み、ドメインリンカーを用いて前記CH1ドメインのC末端と前記第1のFcドメ
インのN末端との間で共有結合されたscFv
を含む第1の重鎖
を含む第1の単量体と;

b) 第2のFcドメインを含む第2の単量体と;

c) 可変軽鎖ドメインおよび定常軽鎖ドメインを含む軽鎖と
を含み、前記第1および前記第2のFcドメインは、S364K/E357Q:L368
D/K370S;L368D/K370S:S364K;L368E/K370S:S3
64K;T411T/E360E/Q362E:D401K;L368D/K370S:
S364K/E357LおよびK370S:S364K/E357Qからなる群から選択
されるアミノ酸置換のセットを有し、前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ド
メインは第1の抗原に結合し、前記scFvは第2の抗原に結合する、ヘテロ二量体抗体
。

[14]

前記scFvが、配列番号XX(scfv13551)、配列番号XX(scfv15
426)、配列番号XX(scfv13423)および配列番号XX(scfv1470
2)からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する、[13]に記載のヘテロ二量
体抗体。

[15]

前記第1の可変重鎖ドメインおよび前記可変軽鎖ドメインが、CD19、CD20およ
びCD123からなる群から選択されるTTAに結合する、[13]または[14]に記
載のヘテロ二量体抗体。

[16]

a) 配列GSSTGAVTTSNYAN(配列番号XX)を有するv1CDR1、配列
GTNKRAP(配列番号XX)を有するv1CDR2、および配列ALWYSNHV
(配列番号XX)を有するv1CDR3を含む可変軽鎖ドメインと;

10

20

30

40

50

b) 配列 T Y A M N (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 R I R S K A N N Y A T Y Y A D S V K G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 H G N F G D S Y V S W F A Y (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[1 7]

s c F v である、[1 6] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[1 8]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 H 1 . 3 2 (配列番号 X X) を有する、[1 6] または [1 7] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

10

[1 9]

前記 s c F v が配列 H 1 . 3 2 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有する、[1 8] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[2 0]

[1 9] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[2 1]

[2 0] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[2 2]

[2 1] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

20

[2 3]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 T Y A M N (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 H G N F G D E Y V S W F A Y (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[2 4]

s c F v である、[2 3] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[2 5]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 H 1 . 8 9 (配列番号 X X) を有する、[2 3] または [2 4] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

30

[2 6]

前記 s c F v が配列 H 1 . 8 9 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有する、[2 3] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[2 7]

[2 6] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[2 8]

[2 7] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

40

[2 9]

[2 8] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[3 0]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 T Y A M N (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 H G N F G D P Y V S W F A Y (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

50

[3 1]

s c F v である、[3 0] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[3 2]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 H 1 . 9 0 (配列番号 X X) を有する、[3 0] または [3 1] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[3 3]

前記 s c F v が配列 H 1 . 9 0 _ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有する、[3 0] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[3 4]

[3 3] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[3 5]

[3 4] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[3 6]

[3 5] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[3 7]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 T Y A M N (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 H G N F G D S Y V S W F D Y (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[3 8]

s c F v である、[3 7] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[3 9]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 H 1 . 3 3 (配列番号 X X) を有する、[3 7] または [3 8] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 0]

前記 s c F v が配列 H 1 . 3 3 _ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有する、[3 8] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 1]

[3 8] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[4 2]

[4 1] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[4 3]

[4 2] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[4 4]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 T Y A M S (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 H G N F G D S Y V S W F A Y (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 5]

s c F v である、[4 4] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 6]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ド

10

20

30

40

50

メインが配列 H 1 . 3 1 (配列番号 X X) を有する、[4 4] または [4 5] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 7]

前記 s c F v が配列 H 1 . 3 1 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) を有する、[4 6] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[4 8]

[4 7] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[4 9]

[4 8] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[5 0]

[4 9] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[5 1]

a) 第 1 の単量体であって、

i) 第 1 の F c ドメイン；

i i) s c F v 可変軽鎖ドメイン、s c F v リンカーおよび s c F v 可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合された抗 C D 3 s c F v

を含む第 1 の単量体と；

b) 第 2 の単量体であって、

i) 重鎖可変ドメイン；および

i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメイン

を含む重鎖を含む第 2 の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖と

を含み、前記抗 C D 3 s c F v は、抗 C D 3 H 1 . 3 2 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) 、抗 C D 3 H 1 . 8 9 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) 、抗 C D 3 H 1 . 9 0 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) および抗 C D 3 H 1 . 3 3 __ L 1 . 4 7 (配列番号 X X) からなる群から選択され、かつ前記重可変ドメインおよび前記軽可変ドメインは T T A に結合する、ヘテロ二量体抗体。

[5 2]

前記 T T A が C D 1 9 、C D 2 0 および C D 1 2 3 からなる群から選択される、[5 1] に記載のヘテロ二量体抗体。

[5 3]

a) 配列 R A S W S V S Y I H (配列番号 X X) を有する v l C D R 1 、配列 A T S N L A S (配列番号 X X) を有する v l C D R 2 、および配列 Q Q W T H N P P T (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 S Y N M H (配列番号 X X) を有する v h C D R 1 、配列 A I Y P G N G A T S Y S Q K F Q G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2 、および配列 S Y Y M G G D W Y F D V (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

[5 4]

前記可変軽鎖ドメインが配列 C 2 B 8 L 1 . 1 1 3 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 C 2 B 8 H 1 . 2 0 2 (配列番号 X X) を有する、[5 3] に記載の抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

[5 5]

[5 3] に記載の結合ドメインをコードする核酸組成物。

[5 6]

[5 5] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[5 7]

[5 6] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[5 8]

10

20

30

40

50

a) 配列 R A S S S V S Y I H (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 A T S N L A S (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含む可変軽鎖ドメインと；

b) 配列 S Y N M H (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 A I Y P G N G D T S Y N Q K F Q G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 S T Y Y G G D W Y F N V (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む可変重鎖ドメインとを含む抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

[5 9]

前記可変軽鎖ドメインが配列 C 2 B 8 L 1 (配列番号 X X) を有し、かつ前記可変重鎖ドメインが配列 C 2 B 8 H 1 (配列番号 X X) を有する、[5 8] に記載の抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

[6 0]

[5 8] に記載の結合ドメインをコードする核酸組成物。

[6 1]

[6 0] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[6 2]

[6 1] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[6 3]

a) 第 1 の単量体であって、

i) 第 1 の F c ドメイン；

i i) s c F v 可変軽鎖ドメイン、s c F v リンカーおよび s c F v 可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合された抗 C D 3 s c F v

を含む第 1 の単量体と；

b) 第 2 の単量体であって、

i) 重鎖可変ドメイン；および

i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメイン

を含む重鎖を含む第 2 の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖と

を含み、前記可変軽鎖ドメインは、配列 R A S S S V S Y I H (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 A T S N L A S (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含み、かつ前記可変重鎖ドメインは、配列 S Y N M H (配列番号 X X) を有する v h C D R 1、配列 A I Y P G N G D T S Y N Q K F Q G (配列番号 X X) を有する v h C D R 2、および配列 S T Y Y G G D W Y F N V (配列番号 X X) を有する v h C D R 3 を含む、ヘテロ二量体抗体。

[6 4]

a) 第 1 の単量体であって、

i) 第 1 の F c ドメイン；

i i) s c F v 可変軽鎖ドメイン、s c F v リンカーおよび s c F v 可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合された抗 C D 3 s c F v

を含む第 1 の単量体と；

b) 第 2 の単量体であって、

i) 重鎖可変ドメイン；および

i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメイン

を含む重鎖を含む第 2 の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖と

を含み、前記可変軽鎖ドメインは、配列 R A S S S V S Y I H (配列番号 X X) を有する v l C D R 1、配列 A T S N L A S (配列番号 X X) を有する v l C D R 2、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 X X) を有する v l C D R 3 を含み、かつ前記可変重鎖ド

10

20

30

40

50

メインは、配列SYNMH（配列番号XX）を有するvhCDR1、配列AIYPGNGDTSYNQKFQG（配列番号XX）を有するvhCDR2、および配列STYYGGDWYFNV（配列番号XX）を有するvhCDR3を含む、ヘテロ二量体抗体。

[6 5]

a) 第1の単量体であって、

i) 第1のFcドメイン；

ii) scFv可変軽鎖ドメイン、scFvリンカーおよびscFv可変重鎖ドメインを含み、ドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合された抗CD3 scFv

を含む第1の単量体と；

b) 第2の単量体であって、

i) 重鎖可変ドメイン；および

ii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメイン

を含む重鎖を含む第2の単量体と；

c) 可変軽鎖ドメインおよび可変軽定常ドメインを含む軽鎖と

を含み、前記可変軽鎖ドメインは、配列KSSQSL LNTGNQKNYLT（配列番号XX）を有するvlCDR1、配列WASTRES（配列番号XX）を有するvlCDR2、および配列QNDYSYPYT（配列番号XX）を有するvlCDR3を含み、かつ前記可変重鎖ドメインは、配列DY YMK（配列番号XX）を有するvhCDR1、配列DIIPSN GATFYNQKF KG（配列番号XX）を有するvhCDR2、および配列SHLLRASWFAY（配列番号XX）を有するvhCDR3を含む、ヘテロ二量体抗体。

[6 6]

XENP15049、XENP15051；XENP15050、XENP13676、XENP14696、XENP15629、XENP15053、XENP15630、XENP15631、XENP15632、XENP15633、XENP15634、XENP15635、XENP15636、XENP15638、XENP15639、XENP13677、XENP14388、XENP14389、XENP14390、XENP14391、XENP14392、XENP14393、XENP16366、XENP16367、XENP16368、XENP16369、XENP16370、XENP16371、XENP16372、XENP16373、XENP16375、XENP16376およびXENP16377からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体。

[6 7]

XENP15049、XENP15051；XENP15050、XENP13676、XENP14696、XENP15629、XENP15053、XENP15630、XENP15631、XENP15632、XENP15633、XENP15634、XENP15635、XENP15636、XENP15638、XENP15639、XENP13677、XENP14388、XENP14389、XENP14390、XENP14391、XENP14392、XENP14393、XENP16366、XENP16367、XENP16368、XENP16369、XENP16370、XENP16371、XENP16372、XENP16373、XENP16375、XENP16376およびXENP16377からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体をコードする3つの核酸を含む核酸組成物。

[6 8]

発現ベクター組成物であって、それぞれ核酸を含有する3つの発現ベクターを含み、それにより、前記3つの発現ベクターは、XENP15049、XENP15051；XENP15050、XENP13676、XENP14696、XENP15629、XENP15053、XENP15630、XENP15631、XENP15632、XENP15633、XENP15634、XENP15635、XENP15636、XENP15637、XENP15638、XENP15639、XENP13677、XENP14388、XENP14389、XENP14390、XENP14391、XENP14392、XENP14393、XENP16366、XENP16367、XENP16368、XENP16369、XENP16370、XENP16371、XENP16372、XENP16373、XENP16375、XENP16376およびXENP16377からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体をコードする3つの核酸を含む核酸組成物。

10

20

30

40

50

NP 1 5 6 3 8、XENP 1 5 6 3 9、XENP 1 3 6 7 7、XENP 1 4 3 8 8、XENP 1 4 3 8 9、XENP 1 4 3 9 0、XENP 1 4 3 9 1、XENP 1 4 3 9 2、XENP 1 4 3 9 3、XENP 1 6 3 6 6、XENP 1 6 3 6 7、XENP 1 6 3 6 8、XENP 1 6 3 6 9、XENP 1 6 3 7 0、XENP 1 6 3 7 1、XENP 1 6 3 7 2、XENP 1 6 3 7 3、XENP 1 6 3 7 5、XENP 1 6 3 7 6 および XENP 1 6 3 7 7 からなる群から選択されるヘテロ二量体抗体をコードする、発現ベクター組成物。

[6 9]

[6 7] に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

[7 0]

[6 8] に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。

[7 1]

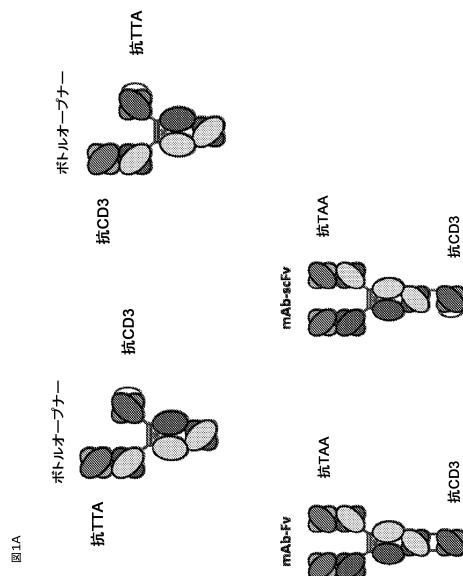
[6 6] に記載のヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、[6 9] または [7 0] に記載の宿主細胞を前記抗体が発現される条件下で培養するステップと、前記抗体を回収するステップとを含む、方法。

[7 2]

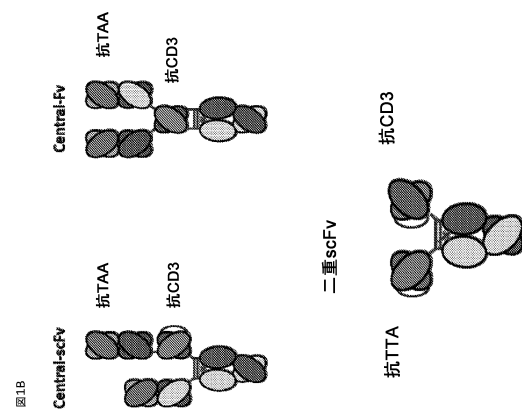
がんを治療する方法であって、[6 6] に記載のヘテロ二量体抗体を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、方法。

10

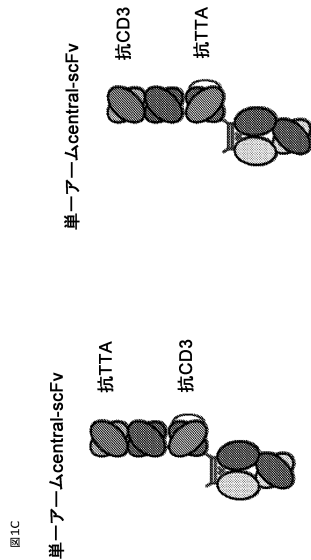
【図 1 A】



【図 1 B】



【図 1 C】



【図 2】

図 2
High CD3: 抗 CD3_H1_30_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(μ) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKNNVATYYADSVKGRFTISRDTSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTSS	1
vICDR1	TYAMIN	2
vICDR2	RIRSKNNVATYYADSVKG	3
vICDR3	HGNFGDSYSWFAY	4
可変軽 (ν)ドメイン	QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAEGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPE DEADYYCALWYSNNHWYFGGGTKLTVL	5
vICDR1	GSSTGAVTTSNYAN	6
vICDR2	GTNKRAP	7
vICDR3	ALWYSNNHW	8
scFv (荷電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKNNVATYYADSVKGRFTISRDTSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTVSSSKPGSPGSKPGSGKPGSOAVVTQEPSTVSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAEGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPEADYYCALWYSNNHW YFGGGTKLTVL	9

【図 3】

図 3
High-Int #1 CD3: 抗 CD3_H1_32_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(μ) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKANNVATYYADSVKGRFTISRDSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTSS	10
vICDR1	TYAMIN	11
vICDR2	RIRSKANNVATYYADSVKG	12
vICDR3	HGNFGDSYSWFAY	13
可変軽 (ν)ドメイン	QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAPGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPE DEADYYCALWYSNNHWYFGGGTKLTVL	14
vICDR1	GSSTGAVTTSNYAN	15
vICDR2	GTNKRAP	16
vICDR3	ALWYSNNHW	17
scFv (荷電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKANNVATYYADSVKGRFTISRDSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTVSSKPGSPGSKPGSGKPGSOAVVTQEPSTVSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAPGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPEADYYCALWYSNNHW YFGGGTKLTVL	18

【図 4】

図 4
High-Int #2 CD3: 抗 CD3_H1_89_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(μ) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKNNVATYYADSVKGRFTISRDSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTSS	19
vICDR1	TYAMIN	20
vICDR2	RIRSKNNVATYYADSVKG	21
vICDR3	HGNFGDSYSWFAY	22
可変軽 (ν)ドメイン	QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAPGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPE DEADYYCALWYSNNHWYFGGGTKLTVL	23
vICDR1	GSSTGAVTTSNYAN	24
vICDR2	GTNKRAP	25
vICDR3	ALWYSNNHW	26
scFv (荷電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIISKNNVATYYADSVKGRFTISRDSKNTLY LQMNISRAEDTAVYCYVRHGFNFGDSYSWFAYWGQGLTVTVSSKPGSPGSKPGSGKPGSOAVVTQEPSTVSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLGIGNKRAPGVPAFSGSLGGKAAITISGAQPEADYYCALWYSNNHW YFGGGTKLTVL	27

図 5
High-int #3 CD3: 抗 CD3_H1.90_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(yn) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LOMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSS	28
vICDR1	TYAMIN	29
vICDR2	RIRSKYNNVATYYADSVKG	30
vICDR3	HGNFGDSYVWFAY	31
可変軽 (n)ドメイン	QAVVTQEPSTLYSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVYFGGGTKLTVL	32
vICDR1	GSSTIGAVTTSNVAAN	33
vICDR2	GTNKRAP	34
vICDR3	ALWYSNHWV	35
scFv (特電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LOMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTQEPSTLYSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW YFGGGTKLTVL	36

図 7
Low CD3: 抗 CD3_H1.31_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(yn) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY QMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSS	46
vICDR1	TYAMIN	47
vICDR2	RIRSKYNNVATYYADSVKG	48
vICDR3	HGNFGDSYVWFAY	49
可変軽 (n)ドメイン	QAVVTQEPSTLYSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVYFGGGTKLTVL	50
vICDR1	GSSTIGAVTTSNVAAN	51
vICDR2	GTNKRAP	52
vICDR3	ALWYSNHWV	53
scFv (特電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY QMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTQEPSTLYSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW YFGGGTKLTVL	54

図 6
Intermediate CD3: 抗 CD3_H1.33_L1.47

内容	配列	配列番号
可変 重(yn) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LOMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSS	37
vICDR1	TYAMIN	38
vICDR2	RIRSKYNNVATYYADSVKG	39
vICDR3	HGNFGDSYVWFAY	40
可変軽 (n)ドメイン	QAVVTQEPSTLYSPGGTVTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVYFGGGTKLTVL	41
vICDR1	GSSTIGAVTTSNVAAN	42
vICDR2	GTNKRAP	43
vICDR3	ALWYSNHWV	44
scFv (特電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPKGLEWVGRISKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LOMNSLRAREDATAVYCYVRHGFNFGDSYVWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTQEPSTLYSPGGT VTLTCSSTIGAVTTSNVAANWVQKPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW YFGGGTKLTVL	45

図 8
High CD38: OKT10_H1.77_L1.24

内容	配列	配列番号
可変 重(yn) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSYSMANWVRQAPKGLEWSEINPQSSTINVAISVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAREDATAVYCYRARGNWFVWGQGTLLTVSS	55
vICDR1	YSWMIN	56
vICDR2	EINPQSSTINVAISVKG	57
vICDR3	YGNWFPY	58
可変軽 (n)ドメイン	DIVMTQSPSLASVGDRTVITCRASQNDVTWVAWYQKPKGSPKALYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYFCQQQDSYPLTFGGGTKLEIK	59
vICDR1	RASQNDVTWVA	60
vICDR2	SASYRYS	61
vICDR3	QQQDSYPLT	62
scFv (特電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSYSMANWVRQAPKGLEWSEINPQSSTINVAISVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAREDATAVYCYRARGNWFVWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSLASVGDRTVITCRASQ NDVTWVAWYQKPKGSPKALYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQQDSYPLTFGGGTKLEIK	63

【図 9】

図9
Intermediate CD38: OKT10_H1L1.24

内容	配列	配列番号
可変 重(h) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWGQGTLLTVSS	64
vicDR1	RSWMN	65
vicDR2	EINPDSSITINATSVKG	66
vicDR3	YGNWFPY	67
可変軽 (h)ドメイン	DIVMTQSPSLASVSGDRVTITCRASQNDITWAWYQQKPGQSPKALYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	68
vicDR1	RASQNDITWVA	69
vicDR2	SASRYYS	70
vicDR3	QQYDSYPLT	71
scFv (荷電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWGQGTLLTVSSGGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSLASVSGDRVTITCRASQ NDITWAWYQQKPGQSPKALYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	72

【図 10】

図10
Low CD38: OKT10_H1L1

内容	配列	配列番号
可変 重(h) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWGQGTLLTVSS	73
vicDR1	RSWMN	74
vicDR2	EINPDSSITINATSVKG	75
vicDR3	YGNWFPY	76
可変軽 (h)ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWGQGTLLTVSS	77
vicDR1	RASQNDITWVA	78
vicDR2	SASRYYS	79
vicDR3	QQYDSYPLT	80
scFv (荷電 リンカーを 含む)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWGQGTLLTVSSGGSGKPGSGKPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF DPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWG QGTLLTVSS	81

【図 11】

図11
XENP13531

XENP13551_HC-Fcド 配列番号82

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWG
QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVSSISGTQTQICNWINKRPSDTKVKVEKSC
DKTHTCPCPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVQKHEDPEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEV
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ
KSLSISPGK

XENP13551_HC-scFv 配列番号83

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWG
YVSFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVSSISGTQTQICNWINKRPSDTKVKVEKSC
GGAALTISGAQDEADYICALWYNHWVFGGGLTKITLLEPKSSDKHTHTCCPCAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVQKHEDPEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEV
HNAKTPREEQNSTYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGTFYPSDIAVEWESNGDPENNYK
TPPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSISPGK

XENP13551_LC 配列番号84

DIVMTQSPSLASVSGDRVTITCRASQNDITWAWYQQKPGQSPKALYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNNITPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 12】

図12
XENP13243_HC-Fcド 配列番号85

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWG
GGGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVSSISGTQTQICNWINKRPSDTKVKVEKPS
CDKHTCCPCAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVQKHEDPEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEV
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT
QKSLSISPGK

XENP13243_HC-scFv 配列番号86

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWSEINPDSSITINVATSYKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCYARYGNWFPYWG
YVSFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVSSISGTQTQICNWINKRPSDTKVKVEKPS
GGAALTISGAQDEADYICALWYNHWVFGGGLTKITLLEPKSSDKHTHTCCPCAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVQKHEDPEVFNWYVDGVEVFNWYVDGVEV
HNAKTPREEQNSTYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGTFYPSDIAVEWESNGDPENNYK
TPPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSISPGK

XENP13243_LC 配列番号87

DIVMTQSPSLASVSGDRVTITCRASQNDITWAWYQQKPGQSPKALYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNNITPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 1 3】

図 13

XENP14702 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(1株CD38 Fab-Fc(O)KT10 H1 77))配列番号88
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNWFPYWG
QGTLTIVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAAIGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSDTKDKKVEPKS
DKHTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKALP
APIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSPGK

XENP14702 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(2株CD3 seFv-Fc(O)CD3 H1 31 L1 47))配列番号89
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNHGFDSY
VSWFAWVGQGTLTIVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTISNVAWVQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPAIRSGSLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHNWYFGGKTLVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTPREEQYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSPGK

【図 1 4】

図 14

XENP16426 非CD38(O)KT10 H1 77 L1 24, CD38high×非CD3(H1 33 L1 47, CD3med)Fab-seFv-Fc
HC 1 (Fab-Fc) (配列番号91)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNWFPYWG
QGTLTIVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAAIGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSDTKDKKVEPK
SDKHTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKA
LPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHY
TQKSLSPGK

HC 2 (seFv-Fc) (配列番号92)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNHGFDSY
VSWFAWVGQGTLTIVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTISNVAWVQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPAIRSGS
LIGKAAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHNWYFGGKTLVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTPREEQYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (配列番号93)
DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAVYQQKPGQSPKALYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTVA
APSVFIFPPSDQLKSGTASVCLLNNFPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTSFKNRGEC

【図 1 5】

図 15

XENP14701 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(1株CD38 Fab-Fc(O)KT10 H1))配列番号94)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNWFPYWG
QGTLTIVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAAIGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSDTKDKKVEPKS
DKHTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSPGK

XENP14701 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(2株CD3 seFv-Fc(O)CD3 H1 31 L1 47))配列番号95)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNHGFDSY
VSWFAWVGQGTLTIVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTISNVAWVQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPAIRSGSLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHNWYFGGKTLVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTPREEQYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSPGK

【図 1 6】

図 16

XENP14703 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(1株CD38 Fab-Fc(O)KT10 H1))配列番号97)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNWFPYWG
QGTLTIVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAAIGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSDTKDKKVEPKS
DKHTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSPGK

XENP14703 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(2株CD3 seFv-Fc(O)CD3 H1 31 L1 47))配列番号98)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISYAMSWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAREDATAVYCYARYGNHGFDSY
VSWFAWVGQGTLTIVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTISNVAWVQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPAIRSGSLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHNWYFGGKTLVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVWHDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTPREEQYNSTRVVSIVTLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSPGK

XENP14703 非CD38×非CD3 Fab-seFv-Fc重鎖(1株CD38(O)KT10 L1 53))配列番号99)
DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAVYQQKPGQSPKALYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTVA
APSVFIFPPSDQLKSGTASVCLLNNFPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTSFKNRGEC

【図 17】

図 17

XENP13243 #CD38(OKT10_H1L1)×#CD3(H1_30_L1.47)Ab-seFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (配列番号 10)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIFSWMNWROAPGKGLEWSEINPDSDSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYCARGNWEPZYW
GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLGVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQDTYICNVNHPKSDTKVDKKVEPK
SCKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNKATKPREETNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKAL
PAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYT
QKSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (配列番号 101)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWROAPGKGLEWVGRIKSKANNVATYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYVRHGNFGDS
YYSWFAVWGQGITLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSG/DAVVTQEPSLVSPGGTVTLTCGSSIGAVTISNVAWVQKPGKSPRGUGGTNKRAGVPARFSGS
LLGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYNSHWVFGGGLTKLTVL/EPKSSDKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGV
EVHNKATKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKALPAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSPGK

LC (配列番号 102)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNWAVYQKPGQSPKALYASSTRYSGVDPDRFTGSGSGDTFLTITSSLPQEDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDQELSGTSASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTSLTISKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 18】

図 18

XENP18967 #CD38(OKT10_H1_77_L1.24)×#CD3(SP34_H1_32_L1.47)Ab-seFv

HC 1 (配列番号 103)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWROAPGKGLEWSEINPDSDSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYCARGNWEPZYW
GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLGVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQDTYICNVNHPKSDTKVDKKVEPK
SCKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNKATKPREETNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKAL
PAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYT
QKSLSPGK

HC 2 (配列番号 104)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWROAPGKGLEWVGRIKSKANNVATYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYVRHGNFGDS
YYSWFAVWGQGITLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSG/DAVVTQEPSLVSPGGTVTLTCGSSIGAVTISNVAWVQKPGKSPRGUGGTNKRAGVPARFSGS
LLGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYNSHWVFGGGLTKLTVL/EPKSSDKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGV
EVHNKATKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKALPAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSPGK

LC (配列番号 105)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNWAVYQKPGQSPKALYASSTRYSGVDPDRFTGSGSGDTFLTITSSLPQEDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDQELSGTSASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTSLTISKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 19】

図 19

XENP18971 #CD38(OKT10_H1L1)×#CD3(SP34_H1_32_L1.47)Ab-seFv

HC 1 (配列番号 106)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIFSWMNWROAPGKGLEWSEINPDSDSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYCARGNWEPZYW
GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLGVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQDTYICNVNHPKSDTKVDKKVEPK
SCKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNKATKPREETNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKAL
PAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYT
QKSLSPGK

HC 2 (配列番号 107)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWROAPGKGLEWVGRIKSKANNVATYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYVRHGNFGDS
YYSWFAVWGQGITLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSG/DAVVTQEPSLVSPGGTVTLTCGSSIGAVTISNVAWVQKPGKSPRGUGGTNKRAGVPARFSGS
LLGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYNSHWVFGGGLTKLTVL/EPKSSDKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGV
EVHNKATKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKALPAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSPGK

LC (配列番号 108)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNWAVYQKPGQSPKALYASSTRYSGVDPDRFTGSGSGDTFLTITSSLPQEDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDQELSGTSASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTSLTISKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 20】

図 20

XENP18969 #CD38(OKT10_H1L1.24)×#CD3(SP34_H1_33_L1.47)Ab-seFv

HC 1 (配列番号 109)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIFSWMNWROAPGKGLEWSEINPDSDSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYCARGNWEPZYW
GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLGVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQDTYICNVNHPKSDTKVDKKVEPK
SCKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNKATKPREETNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKAL
PAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYT
QKSLSPGK

HC2 (配列番号 110)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWROAPGKGLEWVGRIKSKANNVATYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDTAVYCYVRHGNFGDS
YYSWFAVWGQGITLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSG/DAVVTQEPSLVSPGGTVTLTCGSSIGAVTISNVAWVQKPGKSPRGUGGTNKRAGVPARFSGS
LLGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYNSHWVFGGGLTKLTVL/EPKSSDKHTHTCPCPAPPAAGPSVFLPPKPKDMLMSIRTEPTVCVVDVVKHEDPEVKFNWYDGV
EVHNKATKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKYSNKALPAPIETISKAKGQPREQVYTLTPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQEGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSPGK

LC (配列番号 111)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNWAVYQKPGQSPKALYASSTRYSGVDPDRFTGSGSGDTFLTITSSLPQEDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDQELSGTSASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTSLTISKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 2 1】

図 21

XENP18970 抗CD38(OKT10_H1L1_24)×抗CD3(SP34_H1_31_L1_47)mAb-seFv

HC1(配列番号112)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSWMMNWVROAPGKGLEWVSEINPDSSINVAISVKGRTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRGWJEPYVW
GGGTLVTYSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVYTPVSSSLGTQTYICVNHKPSDTKYDKKVEPK
SCKDHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVEVHNATKPREETNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号113)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMSWVROAPGKGLEWVGRIRSKNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRHGNEGDSY
YSWFAEWGGGTLVTYSS/GKPGSGKPGSGKSGKPGS/QAVVYIQEPLSYTPSPGGTVLTCGSSITGAVTISNVAWVQQKPGKSPGRLIGGINRAKAPGVPAIRFSGSL
GGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVE
VHNATKPREEQNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQDQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号114)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAWVYQQKPGQSKALYISASTYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTV
AAPSVFIHPPSDLEQLSGTASVCLINFPREAKYQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSPYTKSFNRGEC

【図 2 2】

図 22

XENP18972 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(SP34_H1_33_L1_47)mAb-seFv

HC1(配列番号115)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSWMMNWVROAPGKGLEWVSEINPDSSINVAISVKGRTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRGWJEPYVW
GGGTLVTYSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVYTPVSSSLGTQTYICVNHKPSDTKYDKKVEPK
SCKDHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVEVHNATKPREETNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号116)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMWVROAPGKGLEWVGRIRSKNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRHGNEGDS
YYSWEDYWGQGTILVTYSS/GKPGSGKPGSGKSGKPGS/QAVVYIQEPLSYTPSPGGTVLTCGSSITGAVTISNVAWVQQKPGKSPGRLIGGINRAKAPGVPAIRFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVE
VHNATKPREEQNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQDQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号117)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAWVYQQKPGQSKALYISASTYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTV
AAPSVFIHPPSDLEQLSGTASVCLINFPREAKYQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSPYTKSFNRGEC

【図 2 3】

図 23

XENP18973 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(SP34_H1_31_L1_47)mAb-seFv

HC1(配列番号118)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSWMMNWVROAPGKGLEWVSEINPDSSINVAISVKGRTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRGWJEPYVW
GGGTLVTYSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVYTPVSSSLGTQTYICVNHKPSDTKYDKKVEPK
SCKDHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVEVHNATKPREETNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号119)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMSWVROAPGKGLEWVGRIRSKNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRHGNEGDSY
YSWFAEWGGGTLVTYSS/GKPGSGKPGSGKSGKPGS/QAVVYIQEPLSYTPSPGGTVLTCGSSITGAVTISNVAWVQQKPGKSPGRLIGGINRAKAPGVPAIRFSGSL
GGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVE
VHNATKPREEQNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQDQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号120)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAWVYQQKPGQSKALYISASTYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTV
AAPSVFIHPPSDLEQLSGTASVCLINFPREAKYQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSPYTKSFNRGEC

【図 2 4】

図 24

XENP19058 抗CD38(OKT10_H1L1_CD38low)×抗CD3(H1_33_L1_47_CD3med)Fab-seFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号121)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSWMMNWVROAPGKGLEWVSEINPDSSINVAISVKGRTISRDNKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRGWJEPYVW
GGGTLVTYSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVYTPVSSSLGTQTYICVNHKPSDTKYDKKVEPK
SCKDHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVEVHNATKPREETNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKAL
PAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSWMHEALHNHYT
TQKSLSLSPGK

HC2(seFv-Fc)(配列番号122)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMWVROAPGKGLEWVGRIRSKNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSIRAEDETAVYCYRHGNEGDS
YYSWEDYWGQGTILVTYSS/GKPGSGKPGSGKSGKPGS/QAVVYIQEPLSYTPSPGGTVLTCGSSITGAVTISNVAWVQQKPGKSPGRLIGGINRAKAPGVPAIRFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKHTCCPCPPAPVAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHDEPVEKFNWYVDGVE
VHNATKPREEQNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVCKVSNKALPAPIETKISKAKGQPREQVYTLPPSRREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQDQGNVFCSCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号123)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNDVTNWAWVYQQKPGQSKALYISASTYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTV
AAPSVFIHPPSDLEQLSGTASVCLINFPREAKYQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSPYTKSFNRGEC

【図 2 5】

図 25

XENP13544 抗CD38(OKT10_H1L1, CD38low)×抗CD3(H1_79_L1_49)Fab-scFv-Fc

HC2(Fab-Fc)(配列番号124)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNMYRQAPGKGLEWVSEINPGDSSTINAYTSVKGRTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GGGTLTVYSASASTKGPSVFLPWSKSTSGGTALGLCKVDYFPEPTVSWNSGALISGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGDTQTYICNVNHPKSDTKDKKVEPK
SCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDYLMSRTEPVTVCVVVDKHEPVEKFNWYDGVVHNAKTPREEYNSTYRVSVITVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKA
LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHY
TQKSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号125)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNMYRQAPGKCLEWVGRHSKYNMYATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSFAFWGGGTLTVYSKGKPGSGKPGSGQSAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSYANVWVQKPGKGRGLGGTNKRAPGVPAFSGSL
LGKKAALTISGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGCGTKLTYLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDYLMSRTEPVTVCVVVDKHEPVEKFNWYDGVV
VHNAKTPREEQYNSTYRVSVITVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGGPENNY
KTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHMTQKSLSPGK

LC(配列番号126)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNWAWYQQKPGQSPKALYSASYRYSVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPQEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINNYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC

【図 2 6】

図 26

XENP13684 抗CD38(OKT10_H1_77_L1_24, CD38high)×抗CD3(H1_79_L1_49)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号127)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNMYRQAPGKGLEWVSEINPGDSSTINAYTSVKGRTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GGGTLTVYSASASTKGPSVFLPWSKSTSGGTALGLCKVDYFPEPTVSWNSGALISGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGDTQTYICNVNHPKSDTKDKKVEPK
SCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDYLMSRTEPVTVCVVVDKHEPVEKFNWYDGVVHNAKTPREEYNSTYRVSVITVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKA
LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHY
TQKSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号128)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNMYRQAPGKCLEWVGRHSKYNMYATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSFAFWGGGTLTVYSKGKPGSGKPGSGQSAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSYANVWVQKPGKGRGLGGTNKRAPGVPAFSGSL
LGKKAALTISGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGCGTKLTYLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDYLMSRTEPVTVCVVVDKHEPVEKFNWYDGVV
VHNAKTPREEQYNSTYRVSVITVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGGPENNY
KTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHMTQKSLSPGK

LC(配列番号129)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNWAWYQQKPGQSPKALYSASYRYSVPDRFTGSGSGTDFLTLSISLPQEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINNYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC

【図 2 7】

図 27

>spj|P07766|CD3E_ヒトT細胞表面糖タンパク質CD3イブリン鎖

(配列番号130)

MQSGTHWRVLGCLLSVGVWGQDNGNEEMGGITQTPYKYSISGTTVTLTCPQYPGSEILWQ
HNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFESEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLARARVCE
NCMEMDVMSVATIVVDICITGGLLLVYYVWSKNRKAQKPVTRGAGAGGRQGRGQNKERP
PPVPNPDIPIRKGQRDLYSGLNQRRRI

【図 2 9 A】

図 29A

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 2 8】

図 28

ヒトCD38配列、「r」は、細胞外ドメイン(ECD)との接合部を示す

(配列番号131)

MANCEFSVPVSGDKPCCRLSRAAQLCLGVSILVLILVVVLAVV/VPRWRQQWSPGTTKRFP
ETVLARCVKYTEIHPMERHVDQCSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCN
KILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC
SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHMLNGRSKIFDKNSTFGSGVEVHNLQPEKVQTLLEA
WVIHGGREDSRDLCDPTIKELESISKRNQIFSCXNIYRDPKFLQCVKNPEDSSCTSEI

ECDドメイン(配列番号132)

VPRWRQQWSPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPMERHVDQCSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPC
NKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC
SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHMLNGRSKIFDKNSTFGSGVEVHNLQPEKVQTLLEA
WVIHGGREDSRDLCDPTIKELESISKRNQIFSCXNIYRDPKFLQCVKNPEDSSCTSEI

【図 29B】

図 29B

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 29C】

図 29C

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 29D】

図 29D

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

【図 29E】

図 29E

単量体1	単量体2
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
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 DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
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 3 0】

図 30 pi変異体	
変異体定常領域	置換
pl_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pl_(-)_同種立体系_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pl_(-)_同種立体系_A-Fcのみ	Q295E N384D Q418E N421D
pl_(-)_同種立体系_B	N208D Q295E Q418E N421D
pl_(-)_同種立体系_B-Fcのみ	Q295E Q418E N421D
pl_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pl_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pl_(+)_同種立体系_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pl_(+)_同種立体系_B	E269Q E272Q E283Q
pl_(+)_同種立体系_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pl_(+)_同種立体系_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pl_(+)_同種立体系_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pl_(+)_同種立体系_E269Q	E269Q

【図 3 1】

図 31 切断変異体	
変異体	変異体、続き
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

【図 3 2】

図 32	
scFv単量体(+)	Fab単量体(-)
ヘテロ二量体pi変異体S364K/E357Q	ヘテロ二量体pi変異体L368D/K370S
(GKPGS)を含むが、これに限定されない任意選択のscFv荷電リンカー(配列番号142&158)	同種立体系pi置換 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
FcRnに対しては±428L/434S	FcRnに対しては±428L/434S
抗CD3のscFv	抗CD38のFv配列

scFv単量体	Fab単量体
ヘテロ二量体pi変異体S364K/E357Q	ヘテロ二量体pi変異体L368D/K370S
(GKPGS)を含むが、これに限定されない任意選択のscFv荷電リンカー(配列番号142&158)	pi置換I199T N203D K274Q R355Q Q419E K447del
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
FcRnに対しては±428L/434S(任意選択)	FcRnに対しては±428L/434S(任意選択)
抗CD3のscFv	抗CD38のscFv

【図 3 3 A】

図 33A

正荷電scFvリンカー				
名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGGS	15	0	133
Whitlowリンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	134
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	135
+B	GKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	136
+C	GGKSGGKGGSGGKGS	15	+3	137
+D	GGKSGGGGSGGGKS	15	+3	138
+E	GKKGSGKGGSGKGGKS	15	+6	139
+F	GGKSGGKGGSGKGGGS	15	+3	140
+G	GKPGSGKPGSGKPGGS	15	+3	141
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	142
+I	GKKGSGKGSKGKSGKGKS	20	+8	143
負荷電scFvリンカー				
名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGSGGGGS	20	0	144
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	145
-B	GEGGSGEGSGEGGS	15	-3	146
-C	GGEESGGEESGGEES	15	-3	147
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	148
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	149
-F	GGGESGGGESGEGGS	15	-3	150
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	151

【 図 3 3 B 】

図 33B
scFvリンカー

GGGSGGGSGGGSG	(配列番号152)
GGGSGGGSGGGSGGGGS	(配列番号153)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	(配列番号154)
PRGASKSGSASQTGSAPGS	(配列番号155)
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	(配列番号156)
GTSGSGSGSGSGSGGGG	(配列番号157)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(配列番号158)

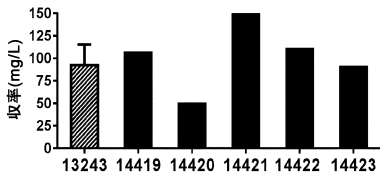
【 図 3 4 】

図 34

XENP	ヘテロ二量体重曲 変異体、鎖1	ヘテロ二量体重曲 変異体、鎖2	ヘテロ二量体 収率(%)	CH3 Tm (°C)
12757	なし	なし	52.7	83.1
12758	L368D/K370S	S364K	94.4	76.6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90.2	77.2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95.2	77.5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85.6	80.6
12496	L368E/K370S	S364K	91.5	n.d.
12511	K370S	S364K	59.9	n.d.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59.5	n.d.
12841	K370S	S364K/E357Q	90.4	n.d.
12894	L368E/K370S	S364K	41.0	n.d.
12895	K370S	S364K	49.3	n.d.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73.9	n.d.
12901	K370S	S364K/E357Q	87.9	n.d.

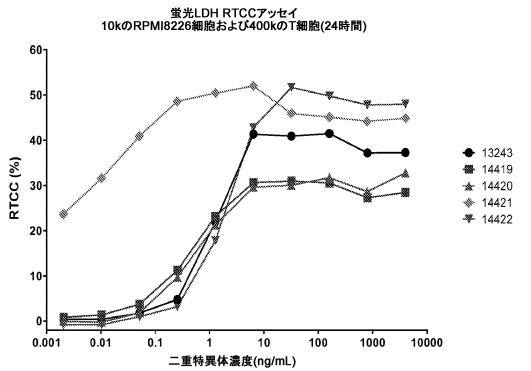
【 図 3 5 】

図 35



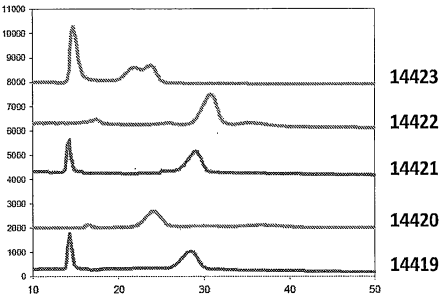
【 図 3 7 】

図 37



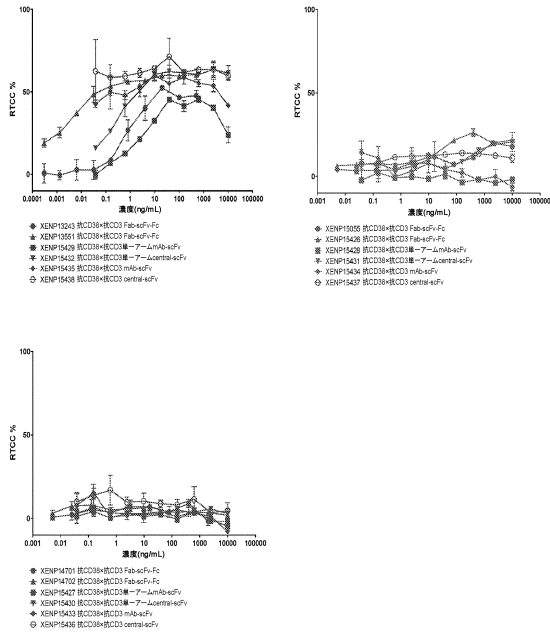
【 図 3 6 】

図 36



【図 3 8】

図 38



【図 4 0】

図 40

XENP14420 抗CD38(OKT10_H1L1)*抗CD3(H1.30_L1.47)mAb-Fv

HC1(配列番号162)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRD~~DSKNTLYLQMN~~SLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAY~~WGQGLTVTVSS

HC2(配列番号163)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGSAQAVTQEP~~SLT~~VSPPGQVT~~LT~~CGSSTGAVTTSN~~YAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKR~~APGV~~PARFSGSLG~~GAALTSQAQPEDEADYY~~CALWYSNHWV~~FGGGTKLTVL

LC(配列番号164)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALY~~AS~~SYRYS~~GV~~PD~~RF~~TGSGSGTDF~~LT~~TISSLPQEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 3 9】

図 39

XENP14419 抗CD38(OKT10_H1L1)*抗CD3(H1.30_L1.47)mAb-scFv

HC1(配列番号159)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号160)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRD~~DSKNTLYLQMN~~SLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLSTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSN~~YAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKR~~APGV~~PARFSGSLG~~GAALTSQAQPEDEADYY~~CALWYSNHWV~~FGGGTKLTVL

LC(配列番号161)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALY~~AS~~SYRYS~~GV~~PD~~RF~~TGSGSGTDF~~LT~~TISSLPQEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 4 1】

図 41

XENP14421 抗CD38(OKT10_H1L1)*抗CD3(H1.30_L1.47)central-scFv

HC1(配列番号165)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号166)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKLEWVSEINPD~~SD~~STIN~~Y~~ATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRD~~DSKNTLYLQMN~~SLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLSTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSN~~YAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKR~~APGV~~PARFSGSLG~~GAALTSQAQPEDEADYY~~CALWYSNHWV~~FGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号167)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALY~~AS~~SYRYS~~GV~~PD~~RF~~TGSGSGTDF~~LT~~TISSLPQEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 4 2】

図 42

XENP14422 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)単一アームcentral-scFv

HC1(配列番号168)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGEVHNAKTPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTKSLSLSPGK

HC2(配列番号169)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSP
GGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDLMISRTPEVTCVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQENNYKTPPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTKSLSLSPGK

LC(配列番号170)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGKSPKALISASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 4 3】

図 43

XENP14423 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)central-Fv

HC1(配列番号171)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS/GGGGSGGGGSKHTCPPCPAPPVAGPSVFLPP
KPKDLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDS
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTKSLSLSPGK

HC2(配列番号172)

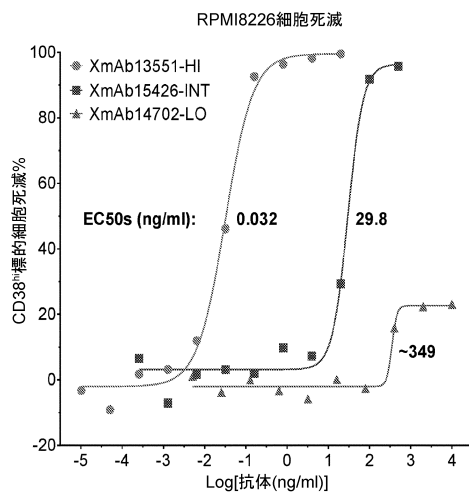
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGS/QAVV
TQEPSTVSPGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE
DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDLMISRTPEVTCV
VDVKHEDPEVKFNWYVDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQENNYKTPPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCSCVMHEALHNHYTKSLSLSPGK

LC(配列番号173)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGKSPKALISASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

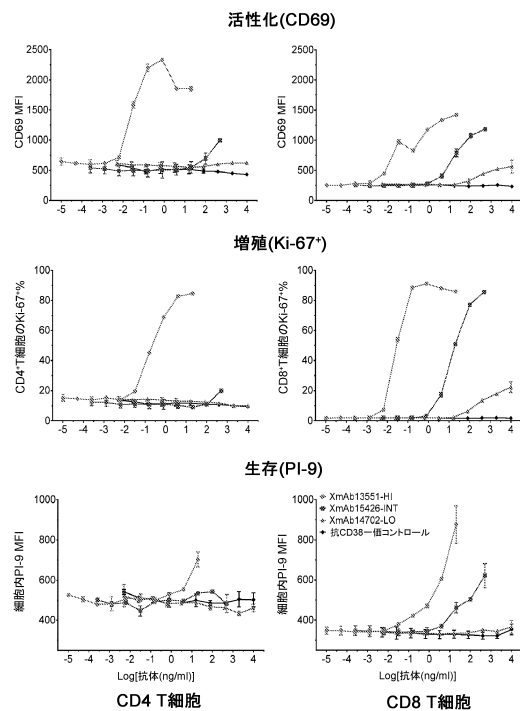
【図 4 4】

図 44

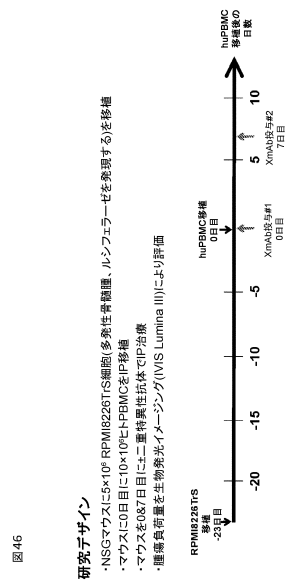


【図 4 5】

図 45

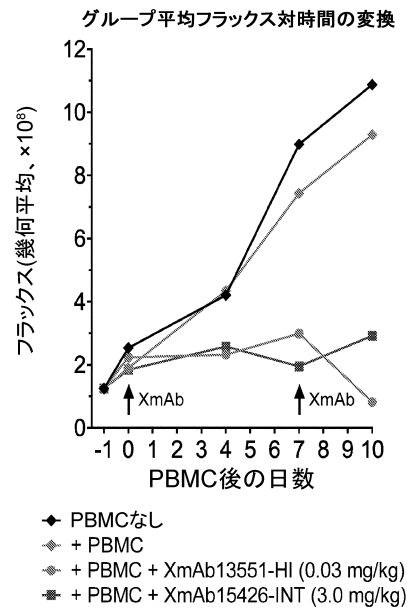


【図46】



【図47】

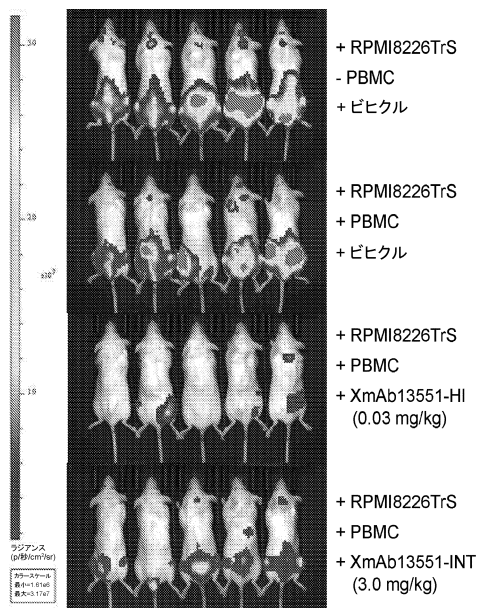
図47



【図48】

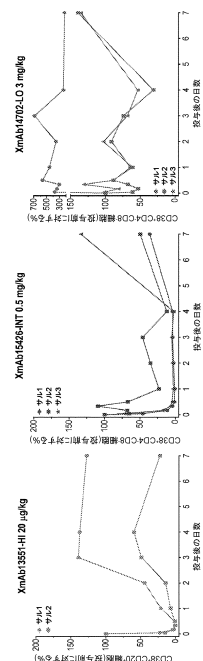
図48

生物発光画像(10日目)

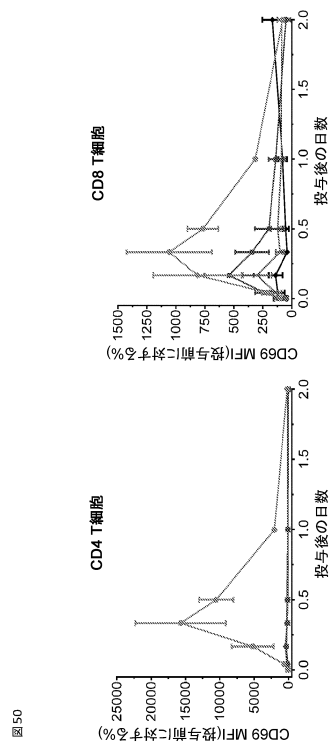


【図49】

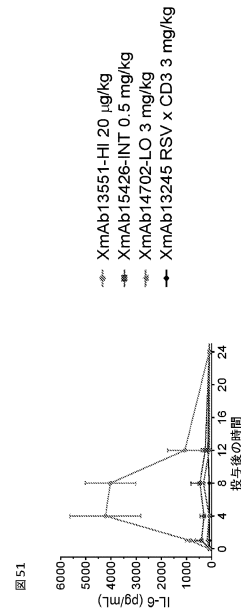
図49



【図 50】



【図 51】



【図 52】

図 52

XENP15427 抗CD38(OKT10_H1L1)*抗CD3(H1.31_L1.47)単一アームAb-scFv

HC1(配列番号174)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号175)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYVCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
VTLTGSGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGAALTSQAQPEDEADYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC(配列番号176)

DIVMTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASRYSGVPPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 53】

図 53

XENP15428 抗CD38(OKT10_H1L1)*抗CD3(H1.33_L1.47)単一アームAb-scFv

HC1(配列番号177)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号178)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYVCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
VTLTGSGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGAALTSQAQPEDEADYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC(配列番号179)

DIVMTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASRYSGVPPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 4】

図 54

XENP15429 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)単一アームAb-scFv

HC1(配列番号180)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号181)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPDSSTIN**YATSVKGRFTISRDN**SKNT**
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**STYAMN**WVRQAPGKGLEWV**GRI**RSKYNNYAT**YADSVK**GRFTISRDD**SKNT**LYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGL**IGGTNKR**APGVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**CALWY**
SNHWWFGGGTKLTVL

LC(配列番号182)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTVIT**CRASQNVDTN**VAWYQQKPGQSPKAL**YAS**YRYSVGPDRFTGSGSGTDFLTIS**SLQ**
EDFATYFC**QQYDSYPLT**FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 5】

図 55

XENP15430 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.31_L1.47)単一アームcentral-scFv

HC1(配列番号183)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号184)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPDSSTIN**YATSVKGRFTISRDN**SKNT**
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**STYAMS**WVRQAPGKGLEWV**GRI**RSKYNNYAT**YADSVK**GRFTISRDD**SKNT**LYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGL**IGGTNKR**APGVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**CALWY**
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号185)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTVIT**CRASQNVDTN**VAWYQQKPGQSPKAL**YAS**YRYSVGPDRFTGSGSGTDFLTIS**SLQ**
EDFATYFC**QQYDSYPLT**FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 6】

図 56

XENP15431 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.33_L1.47)単一アームcentral-scFv

HC1(配列番号186)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号187)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPDSSTIN**YATSVKGRFTISRDN**SKNT**
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**STYAMS**WVRQAPGKGLEWV**GRI**RSKYNNYAT**YADSVK**GRFTISRDD**SKNT**LYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGL**IGGTNKR**APGVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**CALWY**
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号188)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTVIT**CRASQNVDTN**VAWYQQKPGQSPKAL**YAS**YRYSVGPDRFTGSGSGTDFLTIS**SLQ**
EDFATYFC**QQYDSYPLT**FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 7】

図 57

XENP15432 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)単一アームcentral-scFv

HC1(配列番号189)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号190)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPDSSTIN**YATSVKGRFTISRDN**SKNT**
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**STYAMN**WVRQAPGKGLEWV**GRI**RSKYNNYAT**YADSVK**GRFTISRDD**SKNT**LYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGL**IGGTNKR**APGVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**CALWY**
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号191)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTVIT**CRASQNVDTN**VAWYQQKPGQSPKAL**YAS**YRYSVGPDRFTGSGSGTDFLTIS**SLQ**
EDFATYFC**QQYDSYPLT**FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 8】

図 58

XENP15433 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.31_L1.47)mAb-scFv

HC1(配列番号192)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号193)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT**SYAM**SWVRQAPGKGLEWV**GRIRSKYNNYATYADSVKGR**FTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCV**RHGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGLIG**G**T**NKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**YCALWYS**
NHWVFGGGTKLTVL

LC(配列番号194)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT**CRA****Q****N****Q****N****V****D****T****N****V**AWYQQKPGQSPKAL**Y****S****A****S****Y****R****S****Y****S****G****V****P****D****R****F****T****G****S****G****S****G****D****F****T****L****T****I****S****S****L****Q****P**
EDFATY**F****C****Q****Q****Y****D****S****P****L****T****F****G****G****G****T****K****L****E****I****K**/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV**V****C****L****L****N****N****F****P****R****E****A****K****V****Q****K****V****D****N****A****L****Q****S****G****N****S**
QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 6 0】

図 60

XENP15435 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)mAb-scFv

HC1(配列番号198)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号199)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT**SYAM**SWVRQAPGKGLEWV**GRIRSKYNNYATYADSVKGR**FTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCV**RHGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGLIG**G**T**NKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**YCALWYS**
NHWVFGGGTKLTVL

LC(配列番号200)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT**CRA****Q****N****Q****N****V****D****T****N****V**AWYQQKPGQSPKAL**Y****S****A****S****Y****R****S****Y****S****G****V****P****D****R****F****T****G****S****G****S****G****D****F****T****L****T****I****S****S****L****Q****P**
EDFATY**F****C****Q****Q****Y****D****S****P****L****T****F****G****G****G****T****K****L****E****I****K**/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV**V****C****L****L****N****N****F****P****R****E****A****K****V****Q****K****V****D****N****A****L****Q****S****G****N****S**
QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 5 9】

図 59

XENP15434 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.33_L1.47)mAb-scFv

HC1(配列番号195)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号196)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT**SYAM**SWVRQAPGKGLEWV**GRIRSKYNNYATYADSVKGR**FTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCV**RHGNFGDSYVSWFY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGLIG**G**T**NKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**YCALWYS**
NHWVFGGGTKLTVL

LC(配列番号197)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT**CRA****Q****N****Q****N****V****D****T****N****V**AWYQQKPGQSPKAL**Y****S****A****S****Y****R****S****Y****S****G****V****P****D****R****F****T****G****S****G****S****G****D****F****T****L****T****I****S****S****L****Q****P**
EDFATY**F****C****Q****Q****Y****D****S****P****L****T****F****G****G****G****T****K****L****E****I****K**/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV**V****C****L****L****N****N****F****P****R****E****A****K****V****Q****K****V****D****N****A****L****Q****S****G****N****S**
QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 6 1】

図 61

XENP15436 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.31_L1.47)central-scFv

HC1(配列番号201)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号202)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPS**RSWMN**WVRQAPGKGLEWV**SEINPD**SSITINYAT**SVKGR**FTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**GNWFPY**WGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT**SYAM**SWVRQAPGKGLEWV**GRIRSKYNNYATYADSVKGR**FTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCV**RHGNFGDSYVSWFAY**WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLT**CGSSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGKSPRGLIG**G**T**NKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADY**YCALW**
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号203)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT**CRA****Q****N****Q****N****V****D****T****N****V**AWYQQKPGQSPKAL**Y****S****A****S****Y****R****S****Y****S****G****V****P****D****R****F****T****G****S****G****S****G****D****F****T****L****T****I****S****S****L****Q****P**
EDFATY**F****C****Q****Q****Y****D****S****P****L****T****F****G****G****G****T****K****L****E****I****K**/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV**V****C****L****L****N****N****F****P****R****E****A****K****V****Q****K****V****D****N****A****L****Q****S****G****N****S**
QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【 図 6 2 】

図62

XENP15437 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.33_L1.47)central-scFv

HC1(配列番号204)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWL N
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSFGFYPDSIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号205)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSEVQLVE
SGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL P
PSREQMTKNQVKLTCCLKGFGYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号206)

DIVMTQSPSSLSASVSGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDPDRFTGSGSGTDFLTITISLQ P
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【 図 6 4 】

図64

XENP	CD38 親和性	αCD3 scFv-Fc	K _D (nM)*	H1.30_L1.47からの CD3結合の減少倍数
13243	低い	H1.30_L1.47	4.91	1
14701	低い	H1.31_L1.47	1640	330
14702	高い	H1.31_L1.47	1640	330
14703	極めて低い	H1.31_L1.47	1640	330

【 図 6 3 】

図63

XENP15438 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)central-scFv

HC1(配列番号207)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWL N
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSFGFYPDSIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(配列番号208)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSEVQLVE
SGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL P
PSREQMTKNQVKLTCCLKGFGYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号209)

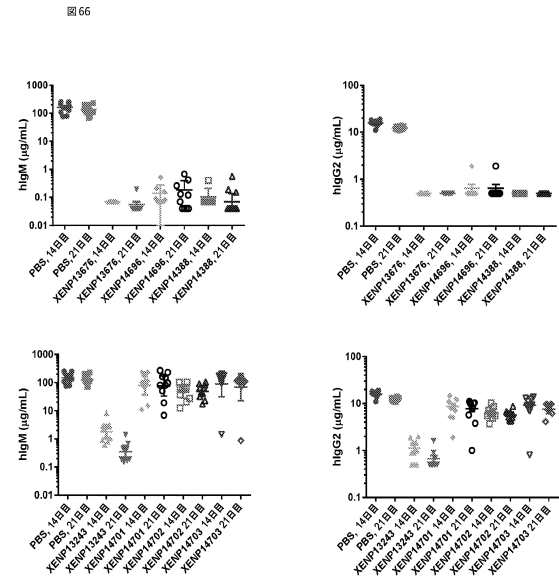
DIVMTQSPSSLSASVSGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDPDRFTGSGSGTDFLTITISLQ P
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【 図 6 5 】

図65

	DNA量(%)				
プール	経緯	HC1 (Fab-Fc)	HC2 (scFv-Fc)	XENP13243 ヘテロ二量体(%)	XENP13551 ヘテロ二量体(%)
A	47.4	31.6	21.1	65.6	57.6
B	42.9	28.6	28.6	61.2	83.5
C	37.5	25.0	37.5	96.2	90.5
D	33.3	22.2	44.4	92.8	84.4
E	54.5	27.3	18.2	--	65.7
F	50.0	25.0	25.0	93.0	91.1
G	44.4	22.2	33.3	85.7	89.6
H	40.0	20.0	40.0	95.0	100.0

【図 6 6】



【図 6 7 A】

図 67A

HL ID	VL ID	VH 置換	VL 置換
H1.1	L1.4	N3S/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.30	L1.47	N3S/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.33	L1.47	N3S/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.31	L1.47	N3S/N3S/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.32	L1.47	N3S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.88	L1.47	N3S/N100P	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.89	L1.47	N3S/N100D/S100AE	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.90	L1.47	N3S/N100D/S100AP	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.91	L1.47	N3S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.92	L1.47	N3S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.93	L1.47	N3S/N100E	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.94	L1.47	N3S/N100Q	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.96	L1.47	N3S/N100D/S100AN	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.97	L1.47	N3S/N100D/S100AQ	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.98	L1.47	N3S/Y52CA/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.99	L1.47	N3S/Y52CA/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.100	L1.47	N3S/N100A/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.101	L1.47	N3S/N100C/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.102	L1.47	N3S/N100D/S100AE/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.103	L1.47	N3S/N100D/S100AN/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.104	L1.47	N3S/N100D/S100AP/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.105	L1.47	N3S/N100D/S100AQ/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H

【図 6 7 B】

図 67B

VH ID	VL ID	VH 置換	VL 置換
H1.106	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.107	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100A	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.108	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100Q	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H
H1.109	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75/E85D/L95H

【図 6 8 A】

図 68A: 抗CD3配列

H1_L1.4

配列番号210

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号211

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号212

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

配列番号213

QAVVTQEPDLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 B】

図 68B

H1.30_L1.47

配列番号214

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号215

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号216

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSS~~

配列番号217

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 C】

図 68C

H1.33_L1.47

配列番号218

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~YWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号219

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~YWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号220

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~YWGQGT~~LVTVSS~~

配列番号221

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 D】

図 68D

H1.31_L1.47

配列番号222

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAM~~N~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号223

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAM~~S~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号224

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAM~~N~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSS~~

配列番号225

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 E】

図 68E

H1.32_L1.47

配列番号226

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号227

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号228

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWF~~AYWGQGT~~LVTVSS~~

配列番号229

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 F】

図 68F

H1.88_L1.47

配列番号230

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGPSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号231

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGPSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号232

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGPSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号233

QAVVTQEPSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 H】

図 68H

H1.90_L1.47

配列番号238

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号239

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号240

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号241

QAVVTQEPSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 G】

図 68G

H1.89_L1.47

配列番号234

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDEYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号235

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDEYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号236

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDEYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号237

QAVVTQEPSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 I】

図 68I

H1.91_L1.47

配列番号242

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号243

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号244

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号245

QAVVTQEPSLTVPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 J】

図 68J

H1.92_L1.47

配列番号246

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号247

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号248

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号249

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 6 8 K】

図 68K

H1.93_L1.47

配列番号250

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGESYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号251

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGESYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号252

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGESYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号253

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 6 8 L】

図 68L

H1.94_L1.47

配列番号254

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号255

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号256

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号257

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 6 8 M】

図 68M

H1.96_L1.47

配列番号258

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDNYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号259

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDNYVSWFAY~~WGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号260

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDNYVSWFAY~~WGQGTLLTVSS

配列番号261

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 68N】

図68N

H1.97_L1.47

配列番号262

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFA~~YW~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号263

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFA~~YW~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号264

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFA~~YW~~WGQGLTVTVSS

配列番号265

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS~~
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 68O】

図68O

H1.98_L1.47

配列番号266

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号267

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号268

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSS

配列番号269

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS~~
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 68P】

図68P

H1.99_L1.47

配列番号270

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号271

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号272

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSS

配列番号273

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS~~
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 68Q】

図68Q

H1.100_L1.47

配列番号274

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHH

配列番号275

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

配列番号276

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWF~~DY~~WGQGLTVTVSS

配列番号277

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS~~
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

【図 6 8 R】

図 68R

H1.101_L1.47

配列番号 278

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGQSYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 279

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGQSYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

配列番号 280

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGQSYVSWFDY**WGQGLTVTVSS

配列番号 281

QAVVTQEP**SLT**VSPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

【図 6 8 T】

図 68T

H1.103_L1.47

配列番号 286

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDNVYSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 287

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDNVYSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

配列番号 288

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDNVYSWFDY**WGQGLTVTVSS

配列番号 289

QAVVTQEP**SLT**VSPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

【図 6 8 S】

図 68S

H1.102_L1.47

配列番号 282

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDEYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 283

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDEYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

配列番号 284

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDEYVSWFDY**WGQGLTVTVSS

配列番号 285

QAVVTQEP**SLT**VSPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

【図 6 8 U】

図 68U

H1.104_L1.47

配列番号 290

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDPYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 291

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDPYVSWFDY**WGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

配列番号 292

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TIAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RI**RSKYNNYATYYAD**SVK**GRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGDPYVSWFDY**WGQGLTVTVSS

配列番号 293

QAVVTQEP**SLT**VSPGGTVTLT**CGSS**TGAVTT**SNYAN**WVQKPGKSPRGLIG**TNKRAP**GVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYC**ALWYSNHWV**FGGGTKLTVL

【図 6 8 V】

図68V

H1.105_1.1.47

配列番号294

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGFDQYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号295

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGFDQYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号296

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGFDQYVSWFDYWGQGTLLTVSS

配列番号297

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 W】

図68W

H1.106_1.1.47

配列番号298

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号299

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号300

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSS

配列番号301

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 X】

図68X

H1.107_1.1.47

配列番号302

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGQSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号303

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGQSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号304

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGASYSWFAIWGQGTLLTVSS

配列番号305

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 6 8 Y】

図68Y

H1.108_1.1.47

配列番号306

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGQSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号307

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGQSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号308

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNGGQSYVSWFAIWGQGTLLTVSS

配列番号309

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図 7 2】

図 72

XENP15051 抗CD19(4G7_H1_227_L1.199)×抗CD3(H1.31_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号317)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYGTRVFDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号318)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMSVWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGKTLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号319)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYCMQHLEYPTITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 4】

図 74

XENP13676 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号323)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWWMGAIYPGNGDTSYNQKFGQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号324)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGKTLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号325)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 3】

図 73

XENP15050 抗CD19(4G7_H1_227_L1.199)×抗CD3(H1.33_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号320)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYGTRVFDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号321)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGKTLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号322)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYCMQHLEYPTITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 5】

図 75

XENP14696 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.31_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号326)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWWMGAIYPGNGDTSYNQKFGQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号327)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMSVWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGKTLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号328)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 6】

図 76

XENP15629 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.32_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号329)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号330)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGKNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGKTLLVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号331)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASSSVSYIHWQKPKGSKPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 8】

図 78

XENP15630 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.88_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号335)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号336)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGKNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYICALWYSNHWVFGGKTLLVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号337)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASSSVSYIHWQKPKGSKPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 7】

図 77

XENP15053 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.33_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号332)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号333)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGKNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYICALWYSNHWVFGGKTLLVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号334)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASSSVSYIHWQKPKGSKPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 7 9】

図 79

XENP15631 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.89_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号338)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号339)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGKNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYICALWYSNHWVFGGKTLLVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号340)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASSSVSYIHWQKPKGSKPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 0】

図 80
XENP15632 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.90_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号341)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIVPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号342)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYYSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号343)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 2】

図 82
XENP15634 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.92_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号347)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIVPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号348)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号349)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 1】

図 81
XENP15633 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.91_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号344)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIVPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号345)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号346)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 3】

図 83
XENP15635 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.93_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号350)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIVPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号351)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号352)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 4】

図 84

XENP15638 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.94_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号353)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号354)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号355)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVSIHWFQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 6】

図 86

XENP15639 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.96_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号359)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号360)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号361)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVSIHWFQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 5】

図 85

XENP15638 抗CD20(C2B8_H1L1)*抗CD3(H1.95_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号356)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号357)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号358)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASSSVSIHWFQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 7】

図 87

XENP13677 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.30_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号362)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGRQLEWMGAIPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号363)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号364)

QIVLTQSPSSLASVGDVRVITTCRASVSVSIHWFQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
ATYYCQQTWSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 8】

図 88

XENP14388 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.31_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号365)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号366)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWQGGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP5
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号367)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASWSVSIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRVFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 0】

図 90

XENP14390 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.33_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号371)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号372)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFYWQGGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP5
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号373)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASWSVSIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRVFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 8 9】

図 89

XENP14389 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.32_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号368)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号369)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWQGGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号370)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASWSVSIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRVFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 1】

図 91

XENP14391 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.88_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号374)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号375)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWQGGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP5
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号376)

QIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASWSVSIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRVFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQTWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 2】

図92

XENP14392 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.89_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号377)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAIVYVCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGOQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号378)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAIVYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号379)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIYHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 4】

図94

XENP16366 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.98_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号383)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAIVYVCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGOQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号384)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCVRHGNFGDSYVWFYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号385)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIYHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 3】

図93

XENP14393 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.90_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号380)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAIVYVCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGOQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号381)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAIVYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号382)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIYHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 5】

図95

XENP16367 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.99_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号386)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAIVYVCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGOQPEN
NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号387)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCVRHGNFGDSYVWFYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号388)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIYHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 9 6】

図96

XENP16368 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.100_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号389)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDТАVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号390)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDТАVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGGQTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号391)

QIVLTQSPSSLASVGDРVTTITCRASWSVSYIHFQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 9 8】

図98

XENP16370 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.102_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号395)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDТАVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号396)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDТАVYYCVRHGNFDEYVSWFDYWGGQTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号397)

QIVLTQSPSSLASVGDРVTTITCRASWSVSYIHFQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 9 7】

図97

XENP16369 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.101_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号392)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDТАVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号393)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDТАVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGGQTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号394)

QIVLTQSPSSLASVGDРVTTITCRASWSVSYIHFQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 9 9】

図99

XENP16371 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.103_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号398)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDТАVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号399)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDТАVYYCVRHGNFDNYVSWFDYWGGQTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDТLМISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号400)

QIVLTQSPSSLASVGDРVTTITCRASWSVSYIHFQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図 1 0 0】

図100

XENP16372 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.104_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号401)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDATAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号402)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFWDYWGQGTSLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号403)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIHWQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 0 2】

図102

XENP16374 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.106_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号407)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDATAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号408)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTSLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号409)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIHWQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 0 1】

図101

XENP16373 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.105_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号404)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDATAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号405)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSFWDYWGQGTSLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号406)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIHWQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 0 3】

図103

XENP16375 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)*抗CD3(H1.107_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号410)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDATAVYYCARSYYMGGDWYFDVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号411)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTSLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号412)

QIVLTQSPSSLASVGDRTVITCRASWSVSIHWQKQKPGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYLTISLQPEDF
ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 104】

図 104

XENP16376 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.108_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号413)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号414)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHNGNFGDSVVSFWDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号415)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASVSVSYIHWFQKPKGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 106】

図 106

>sp|P11836|CD20_ヒトBリンパ球抗原CD20

配列番号419

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMOSGPKPLFRMRSSLVGPTQSFMRRESKLTGAVQIMNG

LFHIALGGLMIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSLAATEKNRSKCLVKGKMIMN

SLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPST

QYCYSIQSLFLGILSVMLIFFAQELVIAGIVENWKRTCSRPSKNVLLSAEEKKEQTI

EIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

>sp|P26951|IL3RA_ヒトインターロイキン3受容体サブユニットアルファ(CD123)

配列番号420

MVLLWLTLIALPCLLQTKEDPNPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSM

PAVNNSYCQFGAISLCENTVNTYVRVANPPFTSWLTFPENSGBKPWAGAEMLTCWIHDVDFL

SCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVARNRQYQECLHYKTDAGQTRIGCRFDIDIRLSSGSSQS

HILVRGSAAGFIPCTDKFVVSQIEILTPNMTACKNKTHSFMHWKMRSHFNFRKRYEL

QIQKRMQPVITEQVRDRTSFQQLNPGTYVQJRARERVYEFLSAWSTPQRFECDQEEGAN

TRAWRTSLJALGTLIALVCFVICRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVVWEAG

KAGLEECLVTEVQVWQKT

【図 105】

図 105

抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.109_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号416)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号417)

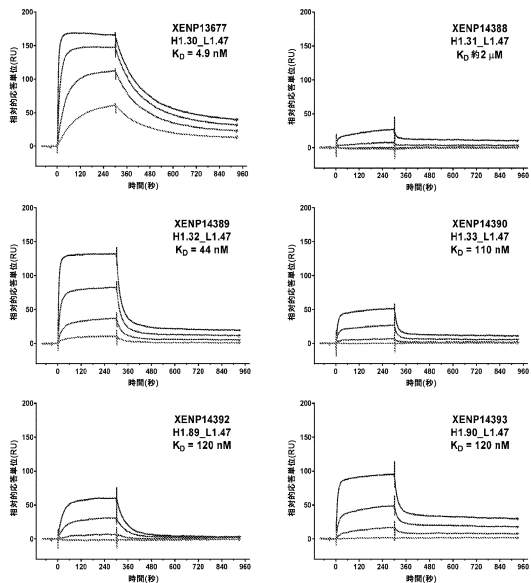
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHNGNFGDSVVSFWDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号418)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASVSVSYIHWFQKPKGKSPKLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

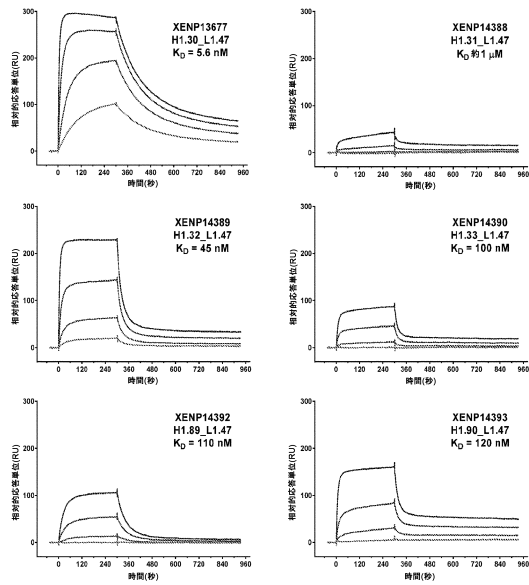
【図 107】

図 107



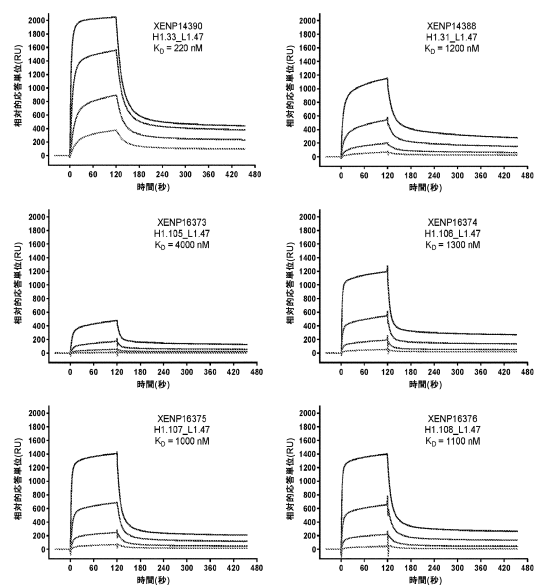
【図108】

図108



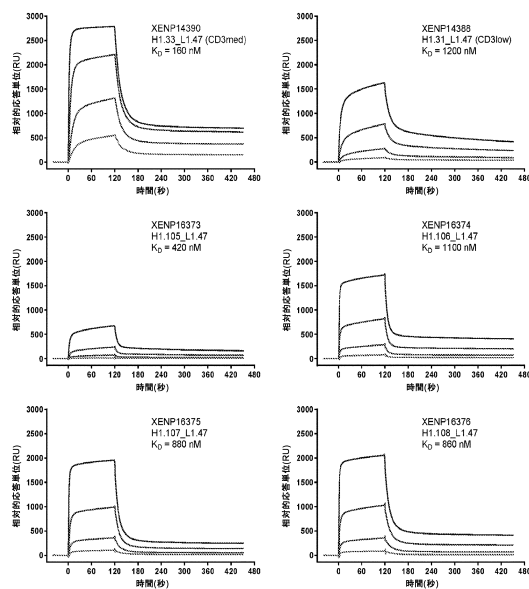
【図109】

図109



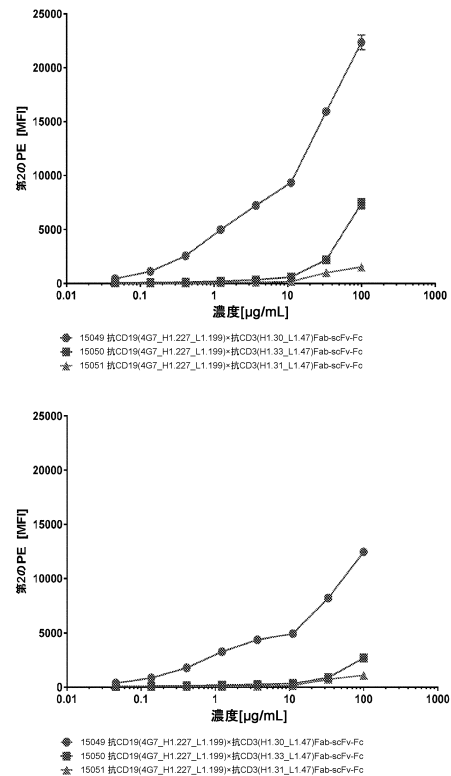
【図110】

図110



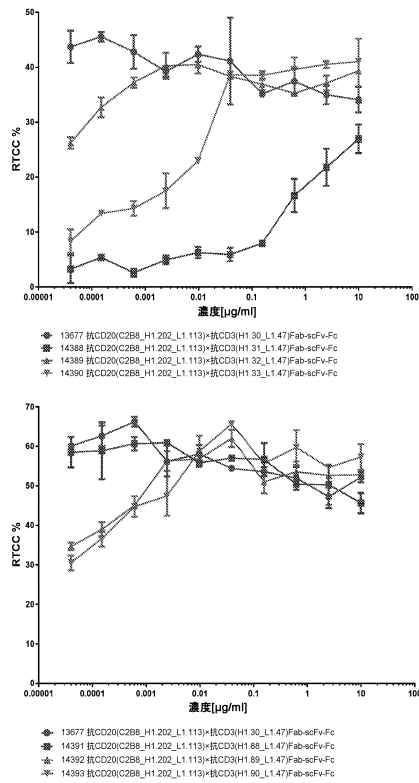
【図111】

図111



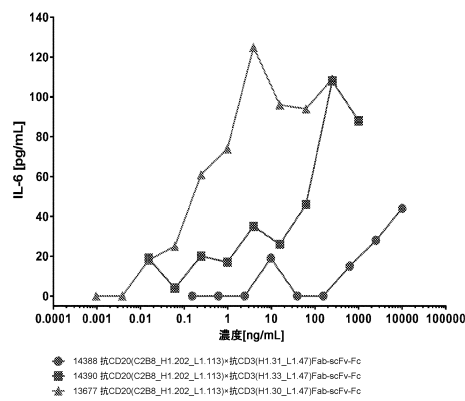
【図 1 1 2】

図 112



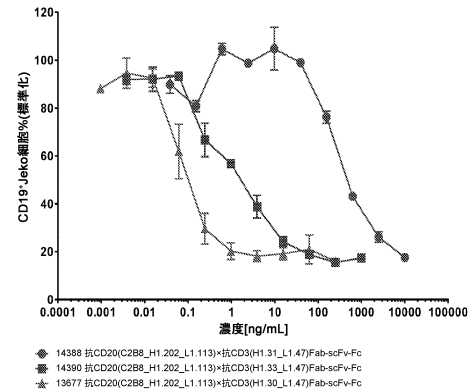
【図 1 1 4】

図 114



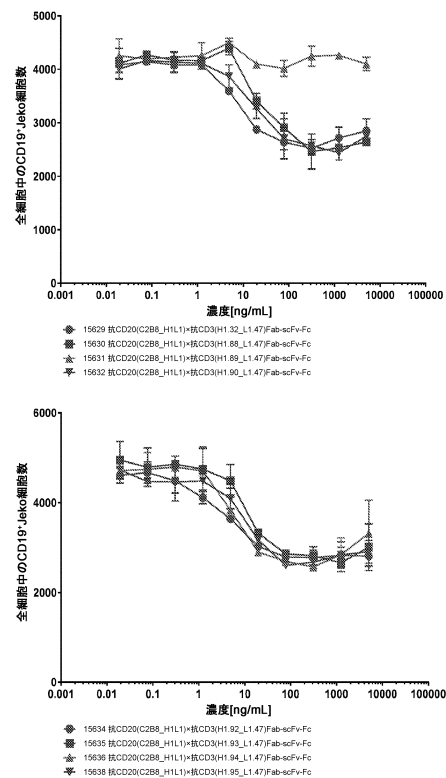
【図 1 1 3】

図 113



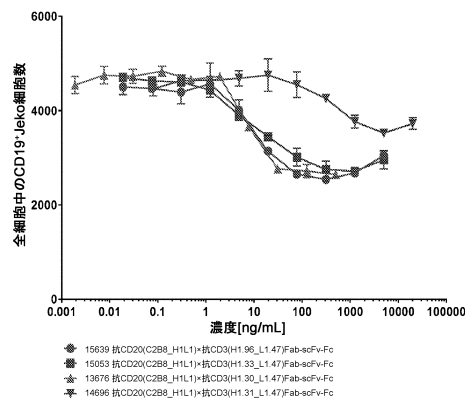
【図 1 1 5 A】

図 115A



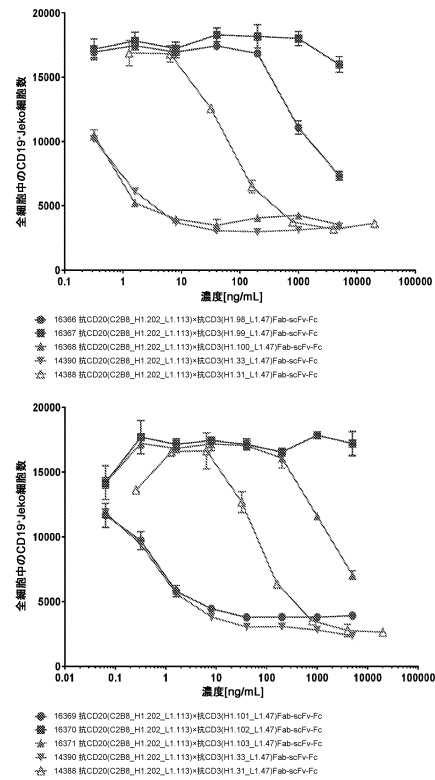
【図 1 1 5 B】

図115B



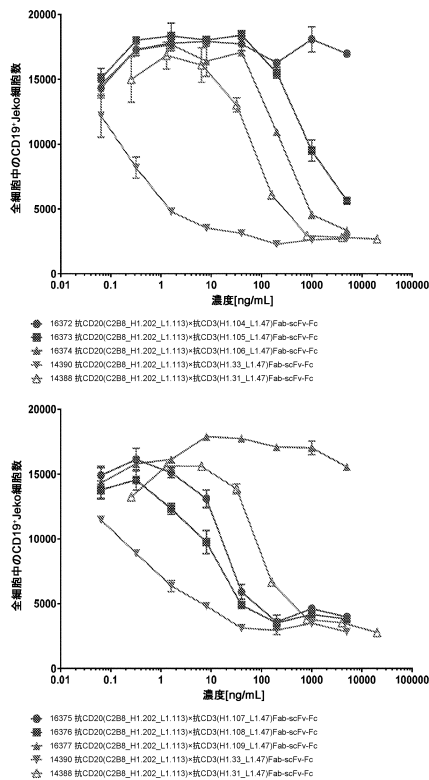
【図 1 1 6 A】

図116A



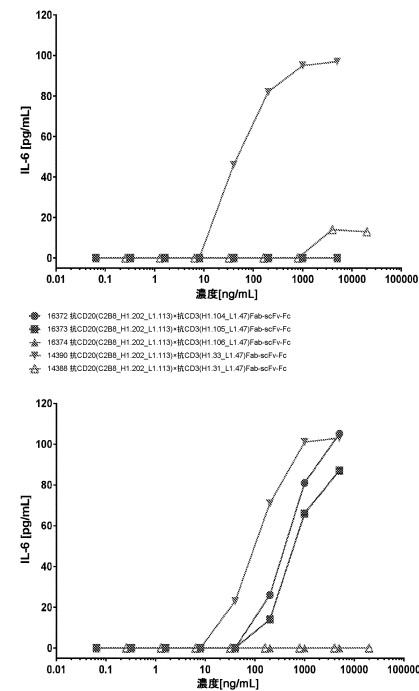
【図 1 1 6 B】

図116B

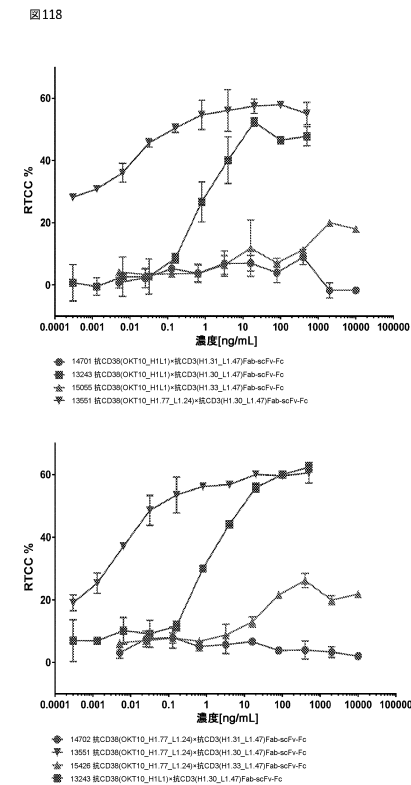


【図 1 1 7】

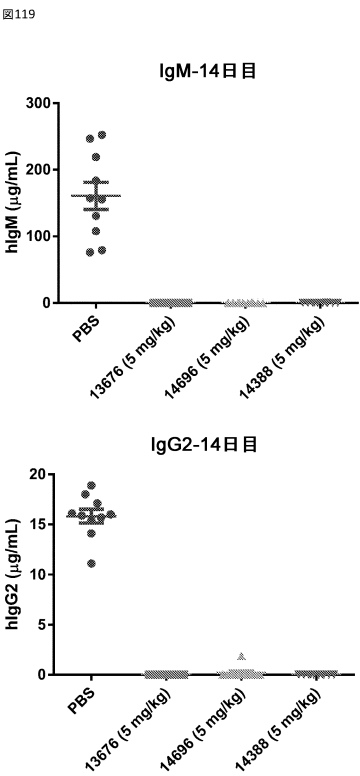
図117



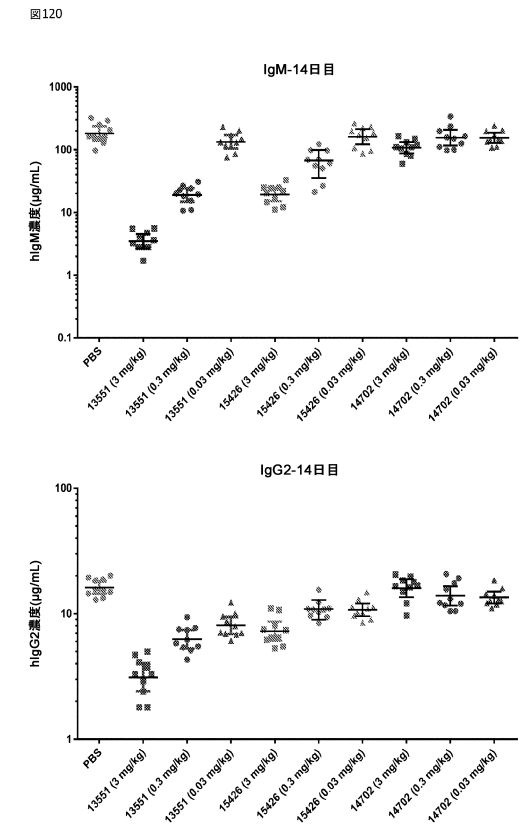
【図 1 1 8】



【図 1 1 9】



【図 1 2 0】



【図 1 2 1】

図 121

High CD20 C2B8_H1_202_L1.1.13

内容	配列	配列番号
可変重(VH)ドメイン	QVQLVSGAIVKPKGASVKSCASGYFTFTWVRQAPGRLWMGAIYPNGATISYQKEQGRVITTDTSASTAYMELSSL RSEDATVYTCARSYIMGGDWIHEDVWGAGTLTVSS	421
vICDR1	SYNMVH	422
vICDR2	AIYPNGATISYQKEQG	423
vICDR3	SYNMGDWYFDV	424
可変軽(CL)ドメイン	QVLTQSPSLISASVGDRTVITCRASWSVSIHWFCQKPKSPKPLIATISNLASGVPRFSGSGSDTYLTLSIQLPDEFATYY CQQMTTHNPPTFGGGTKVEIK	425
vICDR1	RASWSVSIH	426
vICDR2	ATSNLAS	427
vICDR3	QQWTHNPPT	428
scFv (標的リンカーを含む)	QVQLVSGAIVKPKGASVKSCASGYFTFTWVRQAPGRLWMGAIYPNGATISYQKEQGRVITTDTSASTAYMELSSL RSEDATVYTCARSYIMGGDWYFDVWGAGTLTVSSGKPSGKPSGKPSQIVLTQSPSLISASVGDRTVITCRASW SYHWFCQKPKSPKPLIATISNLASGVPRFSGSGSDTYLTLSIQLPDEFATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIK	429

【図 1 2 2】

図 122
Low CD20 C2B8_H1L1

内容	配列	配列番号
可変 重鎖(VH) ドメイン	QVQLVSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGALPENGSDTSYNQKEGGRVTTADKSISTAY MELSSIRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTLTVSS	430
vicDR1	SYNMHW	431
vicDR2	AIYPINGDTSYNQKFGQ	432
vicDR3	STYYGGDWYFNW	433
可変軽 鎖(VH) ドメイン	QIVLTQSPSLASASVGDRTITCRASSSVSYIHWFOQKPKGKPKPLIVATISNLASGVPRVPSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYTC QQWTSNPITFGGKVEIK	434
vicDR1	RASSSVSYIH	435
vicDR2	ATSNLAS	436
vicDR3	QQWTSNPIT	437
scFv (荷電 リンカーを 含む)	QVQLVSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGALPENGSDTSYNQKEGGRVTTADKSISTAY MELSSIRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQIVITQSPSLASASVGDRTIT CRASSSVSYIHWFOQKPKGKPKPLIVATISNLASGVPRVPSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYTCQQWTSNPITFGGKVEIK	438

【図 1 2 3】

図 123
CD123 7G3_H1.109_L1.57

内容	配列	配列番号
可変 重鎖(VH) ドメイン	QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYMKWVKQSHGKLEWMGDIIPSNGATEFYNQKEGKATLTVDRISTAY MELSSIRSEDTAVYYCARSHLLIRASWEAWGGGTLTVSS	439
vicDR1	DYMK	440
vicDR2	DIIPSNGATEFYNQKFKG	441
vicDR3	SHLLIRASWEAY	442
可変軽 鎖(VH) ドメイン	DFVMTQSPDLSAVSGERATINCKSSQSLNTGNQKNYLWYQKPGQPKLLYWASTRESGVPRFTGSGSGGDTLTISL QAEDVAVYCCQIDSYPTFGGKLEIK	443
vicDR1	KSSQSLNTGNQKNYLT	444
vicDR2	WASTRES	445
vicDR3	QNDYSYPT	446
scFv (荷電 リンカーを 含む)	QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYMKWVKQSHGKLEWMGDIIPSNGATEFYNQKEGKATLTVDRISTAY MELSSIRSEDTAVYYCARSHLLIRASWEAWGGGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQIVITQSPDLSAVSGERATIN CKSSQSLNTGNQKNYLWYQKPGQPKLLYWASTRESGVPRFTGSGSGGDTLTISLQAEDVAVYCCQIDSYPTFG GGKLEIK	447

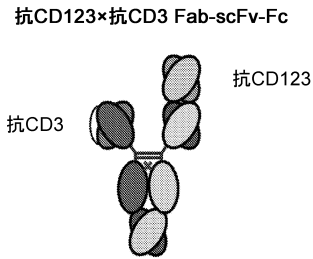
【図 1 2 4】

図 124

	High CD3	High-Int #1 CD3	High-Int #2 CD3	High-Int #3 CD3	Int. CD3	Low CD3
	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
High CD38	OKT10 H1.77_L1.24	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Int CD38	OKT10 H1.11.24	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Low CD38	OKT10 H1.11	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
High CD20	C2B8_H1.20 _L1.113	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Low CD20	C2B8_H1.11	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
CD123	7G3_H1.109 _L1.57	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F

【図 1 2 5】

図 125



【図 1 2 6】

図 126

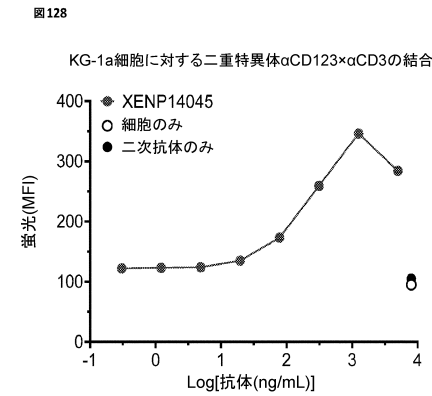
XENP 番号	変異体	置換 (VH)	置換 (VL)	H1L1に 対する解離速度の 改善倍数	Tm(°C)
13760	7G3_H0L0_Fab_His	H0	L0	7.21	68.0
13761	7G3_H1L1_Fab_His	H1	L1	-----	70.0
13253	7G3_H1.1_L1_Fab_His	D31S	L1	0.88	69.5
13254	7G3_H1.2_L1_Fab_His	D31N	L1	0.95	69.5
13255	7G3_H1.3_L1_Fab_His	D31E	L1	0.83	70.0
13256	7G3_H1.4_L1_Fab_His	D31H	L1	0.81	69.5
13257	7G3_H1.5_L1_Fab_His	D31R	L1	0.47	70.0
13278	7G3_H1.26_L1_Fab_His	S56N	L1	1.12	69.5
13279	7G3_H1.27_L1_Fab_His	S56G	L1	2.05	69.5
13281	7G3_H1.29_L1_Fab_His	S56E	L1	1.32	70.0
13283	7G3_H1.31_L1_Fab_His	S56H	L1	1.43	69.5
13288	7G3_H1.36_L1_Fab_His	N59G	L1	1.69	68.5
13291	7G3_H1.39_L1_Fab_His	N59R	L1	0.45	68.0
13292	7G3_H1.40_L1_Fab_His	N59Y	L1	0.64	68.5
13294	7G3_H1.42_L1_Fab_His	T101A	L1	3.30	71.5
13318	7G3_H1.62_L1_Fab_His	L109Y	L1	1.38	69.0
13331	7G3_H1.75_L1_Fab_His	A111Q	L1	1.00	70.0
13735	7G3_H1.86_L1_Fab_His	Q69K R71K V72A M74L	L1	4.61	68.5
13736	7G3_H1.87_L1_Fab_His	K12V	L1	0.94	68.5
13737	7G3_H1.88_L1_Fab_His	P43H	L1	0.96	70.0
13738	7G3_H1.89_L1_Fab_His	M50I	L1	1.29	70.0
13740	7G3_H1.91_L1_Fab_His	E86H	L1	1.04	70.0
13741	7G3_H1.92_L1_Fab_His	R91T	L1	1.89	70.0
13742	7G3_H1.93_L1_Fab_His	Q1E V5Q A9P V11L K12V	L1	1.04	72.5
13743	7G3_H1.94_L1_Fab_His	R40K A42S P43H Q45K	L1	0.65	72.0
13744	7G3_H1.95_L1_Fab_His	V5Q	L1	1.24	69.0
13344	7G3_H1_L1.3_Fab_His	H1	N31S	2.77	68.5
13347	7G3_H1_L1.6_Fab_His	H1	N31Q	2.15	67.0
13854	7G3_H1_L1.56_Fab_His	H1	S32A	0.68	70.0
13855	7G3_H1_L1.57_Fab_His	H1	S32T	0.84	70.5
13349	7G3_H1_L1.8_Fab_His	H1	S32Q	N.D.	70.5
13350	7G3_H1_L1.9_Fab_His	H1	S32V	0.98	70.5
13351	7G3_H1_L1.10_Fab_His	H1	S32E	0.98	70.8
13352	7G3_H1_L1.11_Fab_His	H1	S32K	1.00	70.5
13353	7G3_H1_L1.12_Fab_His	H1	S32Y	0.86	69.5

【図 1 2 7】

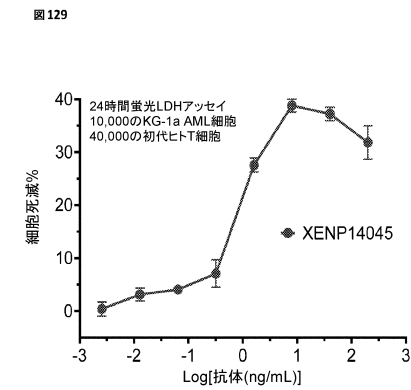
図 127

XENP 番号	変異体	置換(VH)	置換 (VL)	K_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_{off} (s ⁻¹)	K_A (L/M)	K_D (M)	Tm (°C)
13760	7G3_H0L0_Fab_His	H0	L0	6.74E+05	1.08E-04	6.25E+09	1.60E-10	68.0
13761	7G3_H1L1_Fab_His	H1	L1	3.95E+05	8.20E-04	4.81E+08	2.08E-09	70.0
13961	7G3_H1.107_L1_Fab_His	H1 - V5Q R40K A42S P43H Q45K Q69K R71K V72A M74L T101A	L1	6.00E+05	8.84E-05	6.79E+09	1.47E-10	71.0
13963	7G3_H1.109_L1_Fab_His	H1 - V5Q R40K A42S P43H Q45K Q69K R71K V72A M74L T101A	L1	7.45E+05	5.53E-05	1.35E+10	7.42E-11	73.0
13965	7G3_H1.107_L1.57_Fab_His	H1 - V5Q Q69K R71K V72A M74L T101A	S32T	6.12E+05	3.82E-05	1.60E+10	6.24E-11	71.5
13967	7G3_H1.109_L1.57_Fab_His	H1 - V5Q R40K A42S P43H Q45K Q69K R71K V72A M74L T101A	S32T	6.55E+05	6.25E-05	1.05E+10	9.54E-11	73.5

【図 1 2 8】

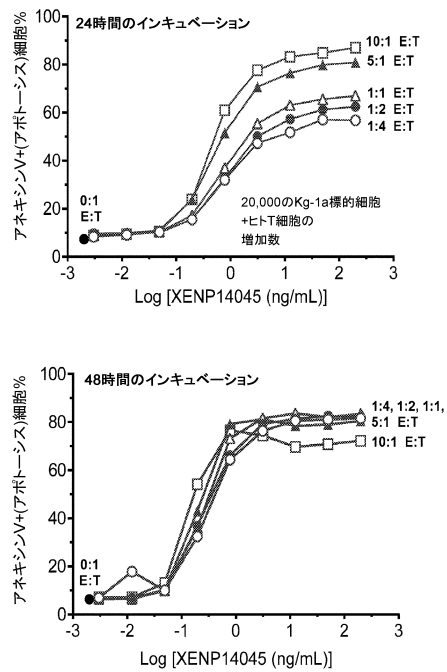


【図 1 2 9】



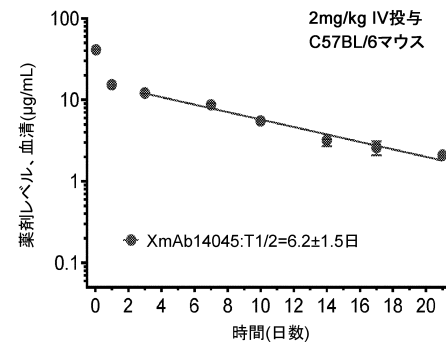
【図 130】

図130



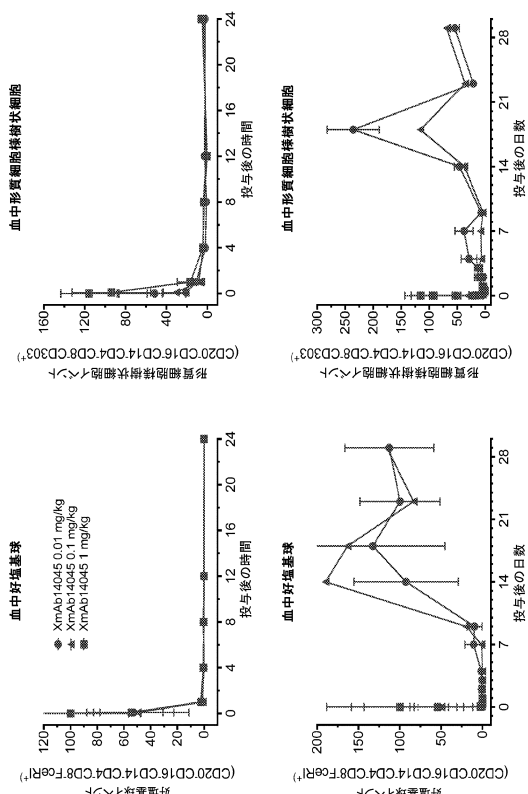
【図 131】

図131



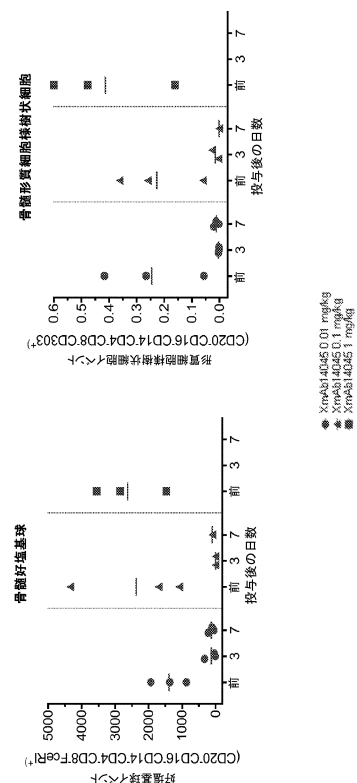
【図 132】

図 132



【図 133】

図 133



【図 134】

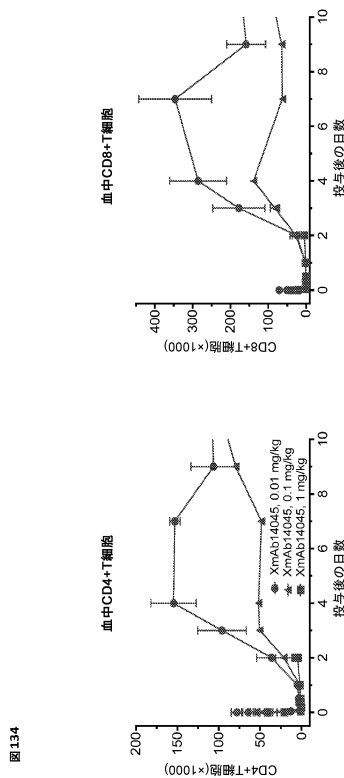


図 134

【図 136 A】

図 136A

XENP13760 7G3 H0L0 Fab His 重鎖

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWKVQSHGKSLIEWIGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSST
 AYMHLNLSLSEDSAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号453)

XENP13760 7G3 H0L0 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT
 LTISLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号454)

XENP13761 7G3 H1L1 Fab His 重鎖

QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQSLIEWMGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 PVTVSWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号455)

XENP13761 7G3 H1L1 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 TISSLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNA
 LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号456)

XENP13961 7G3 H1.107 L1 Fab His 重鎖

QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQSLIEWMGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号457)

XENP13961 7G3 H1.107 L1 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 TISSLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNA
 LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号458)

XENP13963 7G3 H1.109 L1 Fab His 重鎖

QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMKWKVQSHGKSLIEWMGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号459)

XENP13963 7G3 H1.109 L1 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 TISSLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNA
 LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号460)

【図 135】

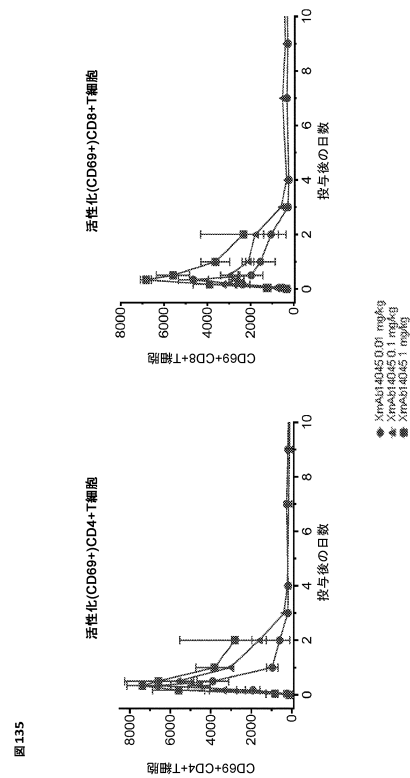


図 135

【図 136 B】

図 136B

XENP13965 7G3 H1.107 L1.57 Fab His 重鎖

QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQSLIEWMGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号461)

XENP13965 7G3 H1.107 L1.57 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT
 LTISLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号462)

XENP13967 7G3 H1.109 L1.57 Fab His 重鎖

QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQSLIEWMGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 PVTVSWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCGSHHHHHH
 (配列番号463)

XENP13967 7G3 H1.109 L1.57 Fab His 軽鎖

DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 TISSLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号464)

XENP13928 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc重鎖1(抗CD123 Fab-Fc(7G3 H0))

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWKVQSHGKSLIEWIGDIIPNSNGATFYNQKFKGKATLTVDRS
 AYMHLNLSLSEDSAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCAPPPV
 AGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVTLVHQDW
 LNKGEYCKVSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAREWESDGPENNYK
 TTPPVLDSGGSFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSVCNMHEALHNYTKQSLSLSPGK (配列番号465)

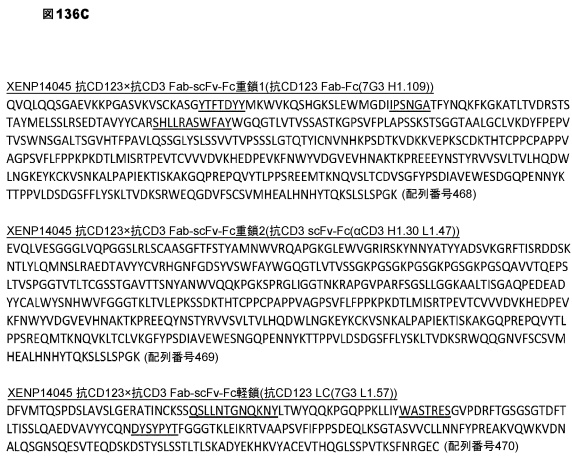
XENP13928 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc重鎖2(抗CD3 scFv-Fc(gCD3 H1.30 L1.47))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLIEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTSRDSDK
 NTLYLQMNSLRSEDATAVYCVRHGNFGDSYVWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 LTVSPGGTTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSGRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGKGAALTISGAQPEADE
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKHTCPPCAPPPVAGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVTLVHQDWLNGEYCKVCKVSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTL
 PPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAREWESDGPENNYKTPPVLDSGGSFLYSKLTVDKSRWQGVNFSVCVM
 HEALHNYTKQSLSLSPGK (配列番号466)

XENP13928 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc軽鎖(抗CD123 LC(7G3 L0))

DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 LTISLQAEDAVYYCQNDYSYPYTFGGGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号467)

【 図 1 3 6 C 】



【 図 1 3 7 】

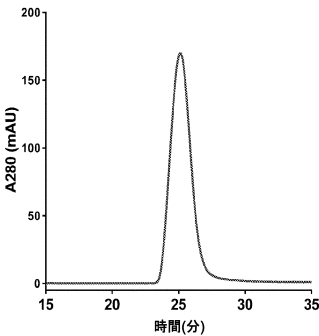
図 137

プール	DNA (%)			ヘテロ二量体(%)
	経鎖	HC1 (Fab-Fc)	HC2 (scFv-Fc)	
A	50.0	25.0	25.0	23.3
B	44.4	22.2	33.3	84.9
C	40.0	20.0	40.0	72.2
D	36.4	18.2	45.5	66.6
E	37.5	25.0	37.5	54.1
F	42.9	28.6	28.6	83.8

条件	ヘテロ二量体(%)
F2-01	96.9
F2-02	93.7
F2-04	92.8
F2-05	86.0
F2-07	100.0
F2-11	95.4
F2-13	94.8
F2-14	85.8
F2-15	85.8
F2-16	100.0
F2-21	82.0
F2-27	47.6

【 図 1 3 8 】

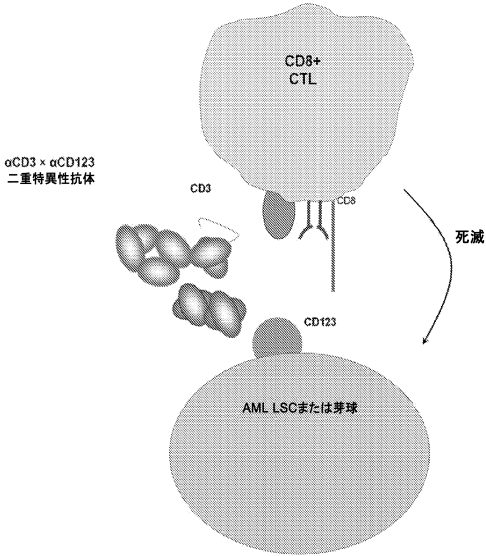
図 138



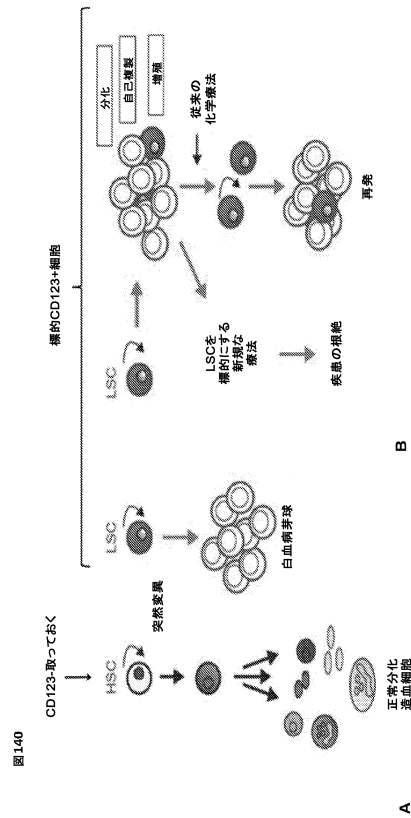
【 図 1 3 9 】

図 139

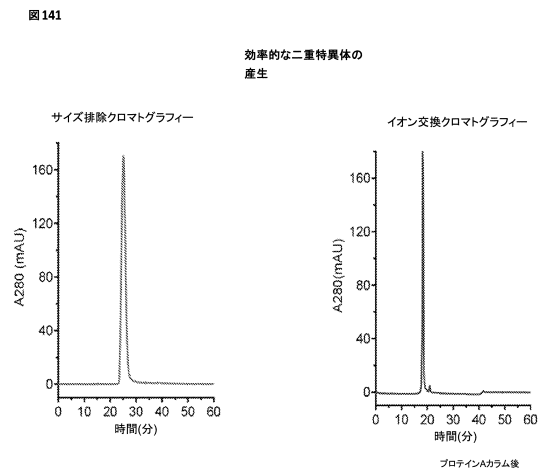
CD123+細胞のT細胞死滅



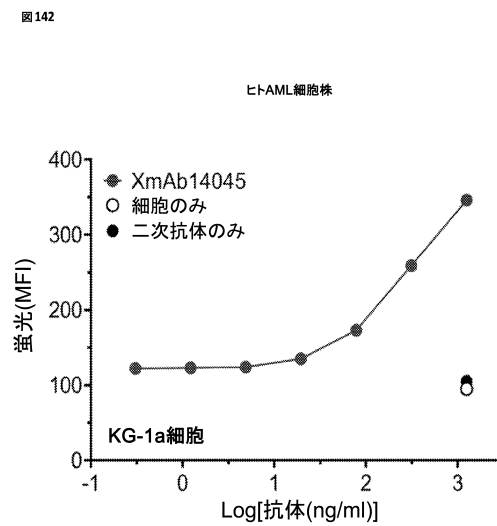
【図140】



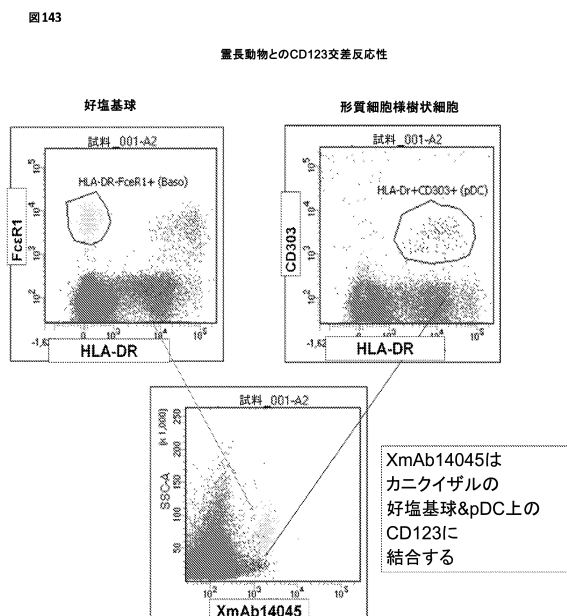
【図141】



【図142】

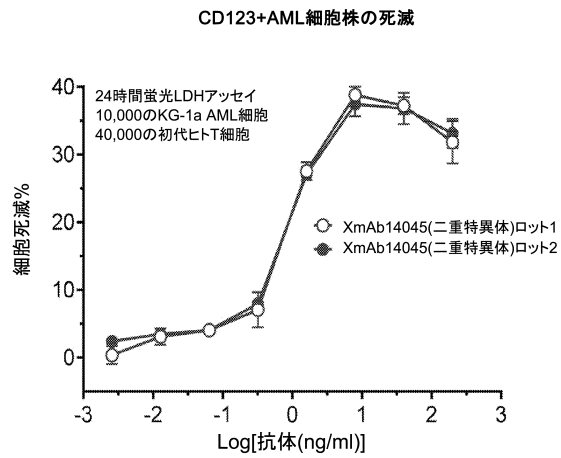


【図143】



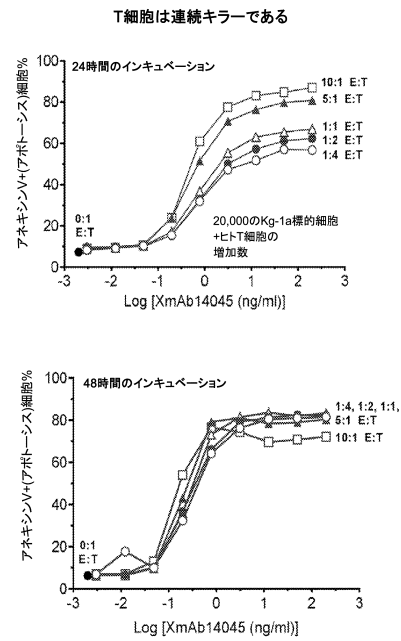
【図 144】

図 144



【図 145】

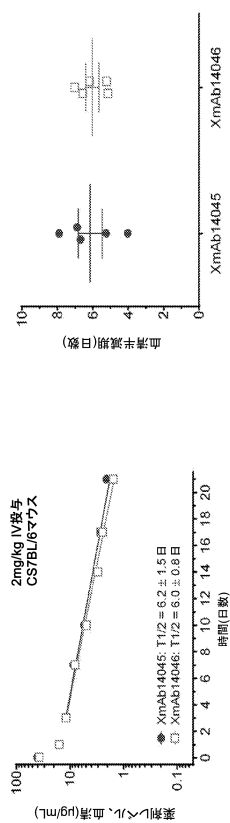
図 145



【図 146】

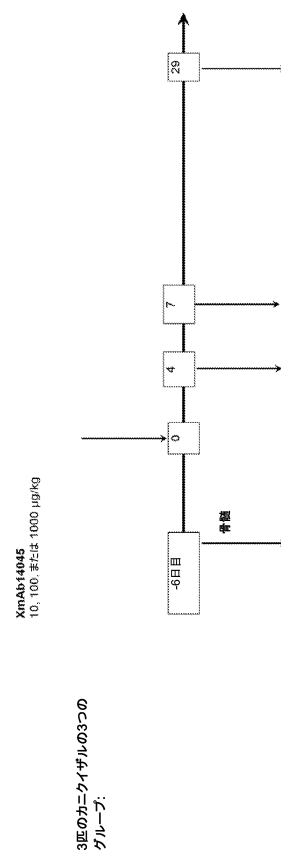
図 146

Fc含有二重特異体はマウスにおいて長い半減期を有する



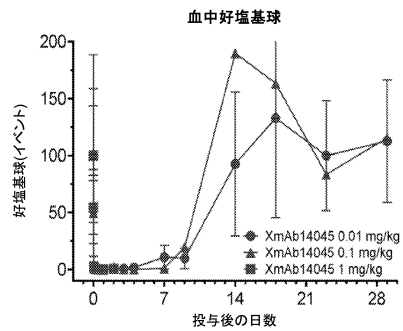
【図 147】

図 147



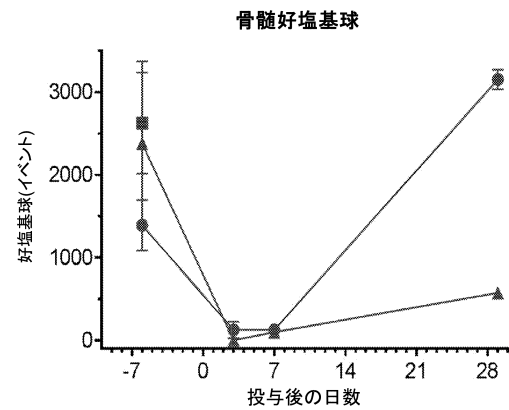
【図 148】

図 148

好塩基球ゲート、フローサイトメトリー: CD20⁺CD16⁺CD14⁺CD4⁺CD8⁺FcεRI⁺

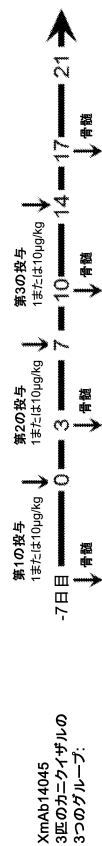
【図 149】

図 149



【図 150】

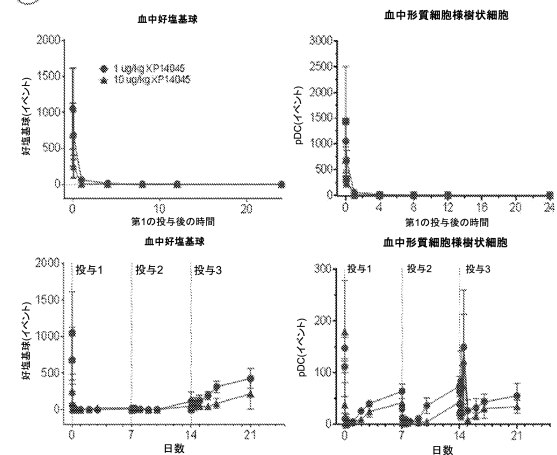
図 150

XmAb14045の使用量の繰り返し投与がサルにおいてCD123⁺細胞を枯渇させる

【図 151】

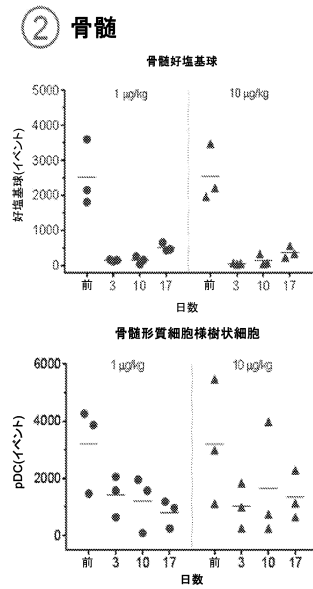
図 151

① 血液

好塩基球ゲート、フローサイトメトリー: CD20⁺CD16⁺CD14⁺CD4⁺CD8⁺FcεRI⁺形質細胞様樹状細胞ゲート、フローサイトメトリー: CD20⁺CD16⁺CD14⁺CD4⁺CD8⁺CD303⁺

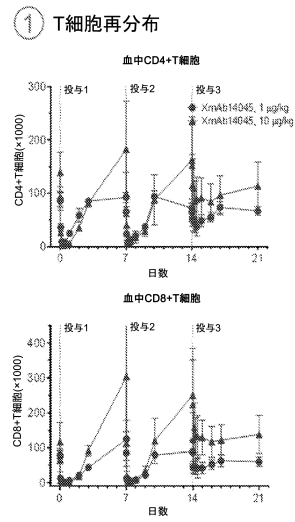
【図 152】

図152



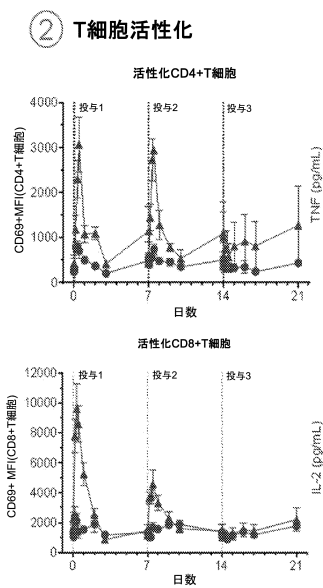
【図 153】

図153



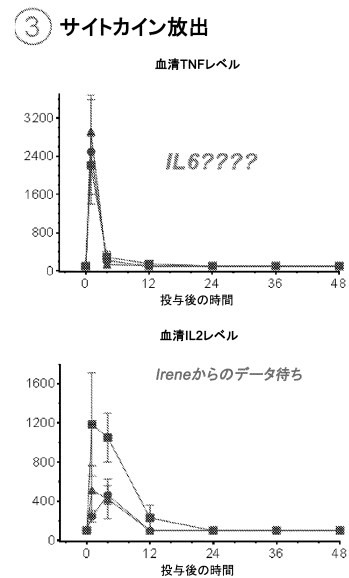
【図 154】

図154

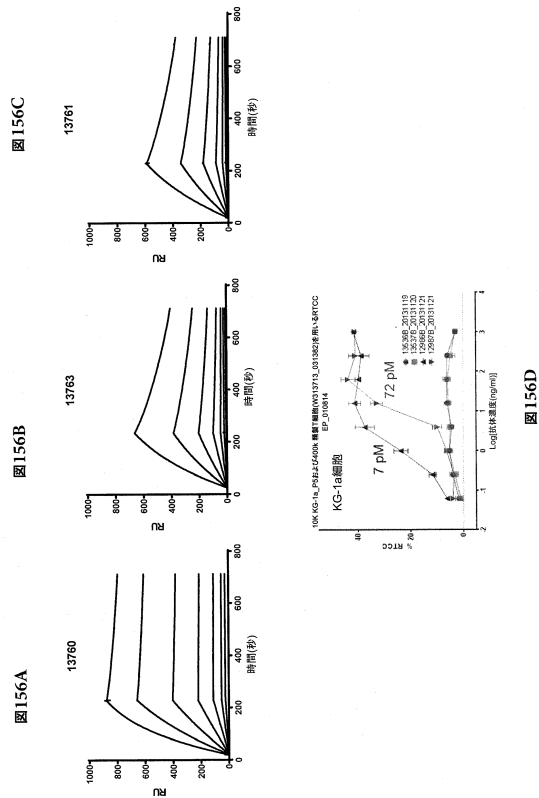


【図 155】

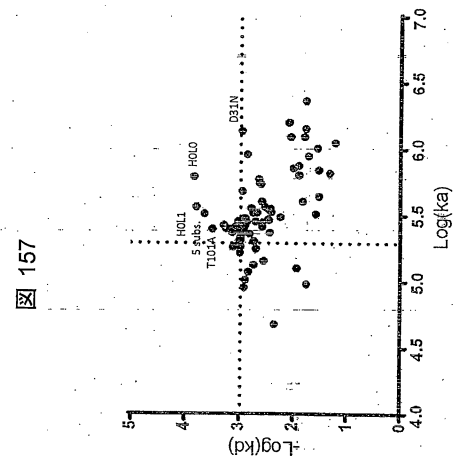
図155



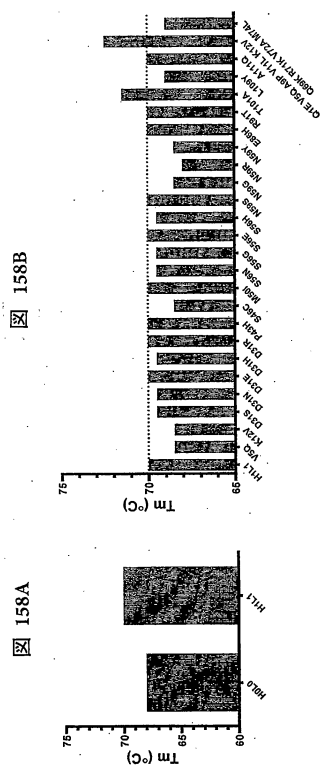
【図156】



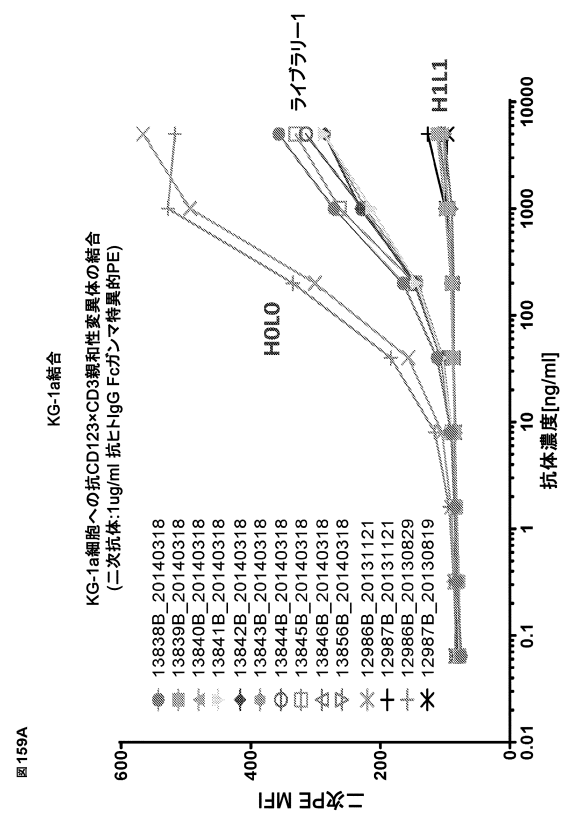
【図157】



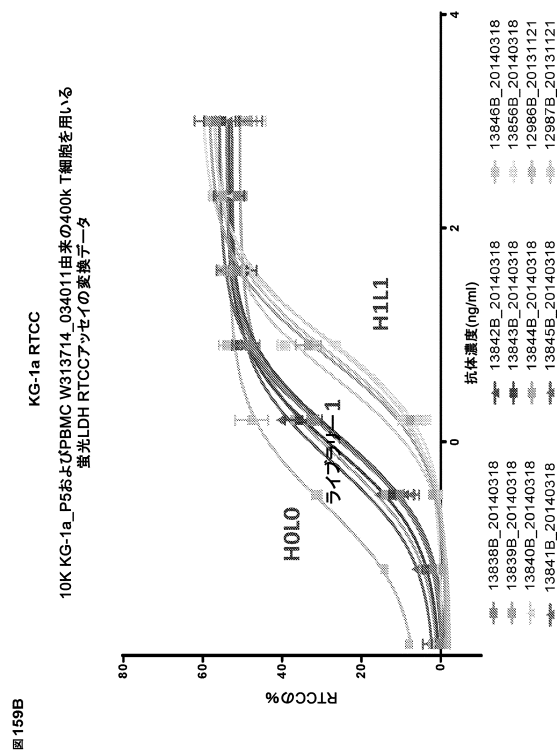
【図158】



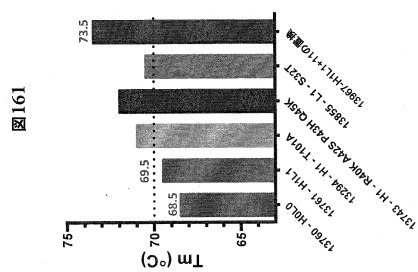
【図159A】



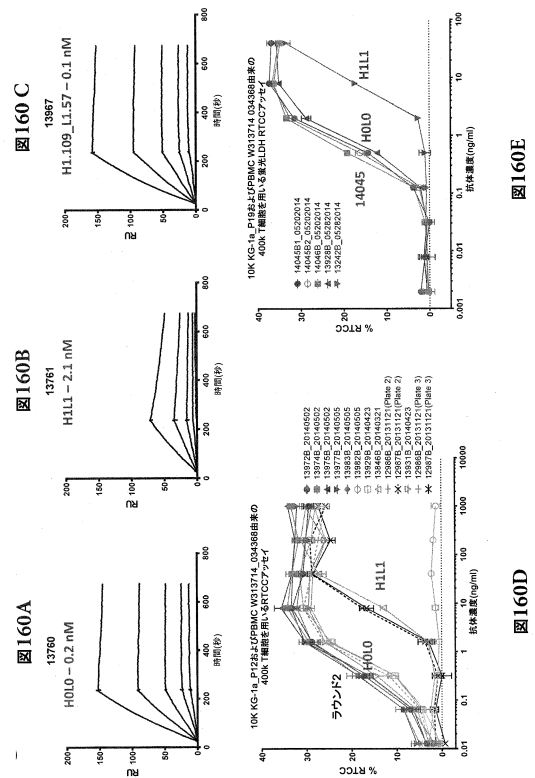
【 図 1 5 9 B 】



【 図 1 6 1 】



【 図 1 6 0 】



【 図 1 6 2 A 】

図162A

ボトルオープナー骨格1

Fab側重鎖(配列番号471)

ASTKGIPVSFPLA¹PSKSKTS²CGGTAALGCLVKDY³FPPEPTVTSWNSGALISGVHTFP⁴AVLQSSGLYS⁵
LSSVV⁶TV⁷SSSGLG⁸TCYV⁹CYNVNHGSD¹⁰PTKDKVK¹¹VEPKSCDK¹²TH¹³CP¹⁴CP¹⁵AP¹⁶AG¹⁷VS¹⁸FL¹⁹FP²⁰PK²¹
PDLMTSLRTEPTV²²TC²³VVD²⁴VKHEPDE²⁵VD²⁶VD²⁷GV²⁸HNAAK²⁹TP³⁰PREEYN³¹ST³²RV³³VS³⁴VL³⁵
LHQD³⁶WL³⁷NGKEYK³⁸CKV³⁹SN⁴⁰KL⁴¹PA⁴²PIEK⁴³TISK⁴⁴AK⁴⁵QK⁴⁶PRE⁴⁷QY⁴⁸TL⁴⁹PP⁵⁰SREEM⁵¹T⁵²KNQV⁵³SL⁵⁴CD⁵⁵VS⁵⁶
GF⁵⁷PS⁵⁸DI⁵⁹AV⁶⁰WESD⁶¹GQ⁶²PENNY⁶³K⁶⁴TP⁶⁵PV⁶⁶LD⁶⁷SD⁶⁸SFFLY⁶⁹SK⁷⁰LV⁷¹DK⁷²SRWE⁷³QGD⁷⁴V⁷⁵FC⁷⁶SV⁷⁷M⁷⁸HEAL⁷⁹
CH⁸⁰HY⁸¹TQ⁸²KS⁸³LS⁸⁴SPCK⁸⁵

scFv重鎖(配列番号472)

EPKSSDKTHTCPCPAPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DGEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK

定常輕鎖(配列番号473)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 6 2 B】

図162B

ボトルオープナー 骨格 2

Fab側重鎖(配列番号474[骨格1と同じ])

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVS
GFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSQVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号475)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DCVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号476[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 6 2 C】

図162C

ボトルオープナー 骨格 3

Fab側重鎖(配列番号477)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCEVS
GFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSQVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号478)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DCVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号479[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 6 2 D】

図162D

ボトルオープナー 骨格 4

Fab側重鎖(配列番号480)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTENEVSLTCLVKS
GFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLEVDSRWEQGDVFSQVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号481)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DCVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDKSGS
FFLYSKLTVDSRWWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号482[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図 1 6 3】

図163

mAb-scFv 骨格 1

単量体1(Fab-scFv側)(配列番号483)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVS
GFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSQVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

単量体2(Fab側)(配列番号484)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号485[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【配列表】

0006694446000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)		C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)		C 1 2 N 5/10	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)		C 1 2 P 21/08	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)		A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
C 1 2 N 15/63 (2006.01)		C 1 2 N 15/63	Z

(31)優先権主張番号 62/251,005

(32)優先日 平成27年11月4日(2015.11.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 14/952,714

(32)優先日 平成27年11月25日(2015.11.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US2015/062772

(32)優先日 平成27年11月25日(2015.11.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 ムーア, グレゴリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 0 1 6, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー
1 1 1, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 デスラルライス, ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 0 1 6, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー
1 1 1, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 バーネット, マシュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー 1 1 1
, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 シュー, セウン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー 1 1 1
, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ラシド, ルマーナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 0 1 6, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー
1 1 1, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ムシャル, ウメシュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 0 1 6, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー
1 1 1, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 リー, スン - ヒュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 0 1 6, モンロビア, ウェスト レモン アベニュー
1 1 1, ゼンコー・インコーポレイテッド内

審査官 市島 洋介

(56)参考文献 国際公開第2014/145806(WO,A1)

国際公開第2015/026892(WO,A1)

Blood, 2014年, 124:2316, <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/2316>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00 - 19/00

C12N 15/00 - 15/90

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)

UniProt/GeneSeq