

(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 1
C 07 K 16/28	(2006.01)
C 12 N 15/13	(2006.01)
C 07 K 16/46	(2006.01)
C 12 N 1/15	(2006.01)
C 12 N 1/19	(2006.01)
	C 07 K 16/28
	C 12 N 15/13
	C 07 K 16/46
	C 12 N 1/15
	C 12 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) 國際出願番号	PCT/US2016/029797
(87) 國際公開番号	W02016/182751
(87) 國際公開日	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 4 6 8 の F a b - F c 、配列番号 4 6 9 の s c F v - F c および配列番号 4 7 0 の軽鎖を含む、ヘテロ二量体抗体。

【請求項 2】

配列番号 4 6 8 の F a b - F c 、配列番号 4 6 9 の s c F v - F c および配列番号 4 7 0 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。

10

【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

20

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 (BCL)、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 (b i s p e c i f i c s) 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; Hollinger & 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 (Milestone 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scFv型、およびFab2二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、それらはインビ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Fc受容体FcRn)、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Fc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Fc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、FcRIIa、FcRIIb、およびFcRIIIaなどの低親和性Fcγ受容体(FcR)は、抗体Fc領域に一価的に結合する。一価結合は、これらのFcR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FcRIIIa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FcRIIbは、細胞表面B細胞受容体(BCR)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IgGとBCR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CD3活性化は、その関連のT細胞受容体(TCR)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MHC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CD3抗体を用いるCD3の非特異的二価架橋により、サイトカインスト 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) 、多発性骨髓腫 (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) 、急性骨髓性白血病 (AML) 、ヘアリー細胞白血病 (HCL) 、ホジキンリンパ腫 (HL) 、および慢性骨髓性白血病 (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。

10

20

【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 細胞のクローニング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。

30

【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; Hoffmann 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。

40

【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

50

510w)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。

【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について図面で示される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。

【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。

【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QQWTHNPP(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SYYYMGGDWYFDV(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。

【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QQWTSNPP(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

10

20

30

40

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 C D 2 0 抗体結合ドメインは C 2 B 8 _ H 1 L 1 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 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、可変重鎖および軽
鎖は、C 2 B 8 _ H 1 . 2 0 2 _ L 1 . 1 1 3 または C 2 B 8 _ H 1 L 1 結合ドメインを
形成する、ヘテロ二量体抗体を提供する。

【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 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 C D 1 2 3 に結合し、7 G 3 _ H 1 . 1
0 9 _ L 1 . 4 7 の配列を有し得る。

【0024】

さらなる態様では、本発明は、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、および 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。

【0025】

さらなる態様では、本発明は、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、および 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 C D R (v h C D R 1、v h C D R 2、
v h C D R 3、v 1 C D R 1、v 1 C D R 2、および v 1 C D R 3) 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。

【0026】

さらなる態様では、本発明は、CDRの2セット、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、XENP16377、XENP14045、ならびにXENP13928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CDR(vhCDR1、vhCDR2、vhCDR3、v1CDR1、v1CDR2、およびv1CDR3)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。

【0027】

さらなる態様では、本発明は、vhドメインおよびv1ドメインの2セット、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、XENP16377、XENP14045、ならびにXENP13928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。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1A】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scFvを含む抗CD3抗原結合ドメインおよびFabを含む抗TTA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。mAb-Fv、mAb-scFv、Central1-scFvおよびCentral1-Fv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、scFvとして抗CD3を有するとして表されるが、任意のFv配列を切り離し、組み合わせることができ、mAb-Fv、mAb-scFv、central1-scFv、およびcentral1-Fvの抗CD3ドメインおよび抗TTA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Fcドメインを含む場合の「單一アーム」形式、すなわち單一アームCentral1-scFvおよび單一アームCentral1-Fvの両方が示される。二重scFv形式も示される。

【図1B】同上

【図1C】同上

【図2】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 CD3」抗CD3_H1.30_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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。

【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、ならびに荷電リンクマーク（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。この荷電リンクマークは、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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。

【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、ならびに荷電リンクマーク（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。この荷電リンクマークは、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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。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、ならびに荷電リンクマーク（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。この荷電リンクマークは、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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。

【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、ならびに荷電リンクマーク（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。この荷電リンクマークは、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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。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、ならびに荷電リンクマーク（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。この荷電リンクマークは、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クマークまたは異なる荷電リンクマークと交換してもよい。

【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、ならびに荷電リンクマーク（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、ならびに荷電リンクマーク（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、ならびに荷電リンクマーク（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】X E N P 1 3 5 4 4 の配列を表す。

【図26】X E N P 1 3 6 9 4 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こと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。

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

【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CD3 v1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。单一電荷を有する单一の先行技術の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。

【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)とともに変更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。

【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

10

20

30

40

50

+ 細胞の消失により検出がなされた。

【図45】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、CD4+およびCD8+T細胞に対する活性化マーカーCD69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-67+であるCD4+およびCD8+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、CD4+およびCD8+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46】抗CD38×抗CD3Fab-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47】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48】IVIS(登録商標)生物発光画像(10日目)である。

【図49】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CD38+細胞の枯渇である。

【図50】カニクイザルにおけるCD69の平均蛍光強度(MFI)によって測定されたT細胞活性化(図49のように色分けしている)である。

【図51】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52】XENP15427の配列を表す。

【図53】XENP15428の配列を表す。

【図54】XENP15429の配列を表す。 20

【図55】XENP15430の配列を表す。

【図56】XENP15431の配列を表す。

【図57】XENP15432の配列を表す。

【図58】XENP15433の配列を表す。

【図59】XENP15434の配列を表す。

【図60】XENP15435の配列を表す。

【図61】XENP15436の配列を表す。

【図62】XENP15437の配列を表す。

【図63】XENP15438の配列を表す。

【図64】ピアコアアッセイにおける結合親和性を示す。 30

【図65】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66】hupBMCマウスモデルにおける抗CD38×抗CD3二重特異体によるヒトIgMおよびIgG2の枯渇である。

【図67A】安定性が最適化されたヒト化抗CD3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67B】同上

【図68A】安定性が最適化されたヒト化抗CD3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68B】同上

【図68C】同上

【図68D】同上

【図68E】同上

【図68F】同上

【図68G】同上

【図68H】同上

【図68I】同上

【図68J】同上

10

20

30

40

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-sc_Fv-Fcである。LDHにより検出がなされた。

20

【図70】h u P B L - S C I D Ig枯渴試験である。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。

30

【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。

40

【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。

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。
- 【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。力ニクイザル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。
- 【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。力ニクイザル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。力ニクイザル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。
- 【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_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。
- 【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

10

20

30

40

50

れた。

【図116B】同上

【図117】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118】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。

【図119】huPBL-SCID Ig枯渇試験である。被験物は、PBMCの移植後1日目および8日目に5mg/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120】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121】High CD20 C2B8_H1.202_L1.113の配列を表す。表される荷電リンカーは(+H)であるが、図33において表されるものなどの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122】Low CD20 C2B8_H1L1の配列を表す。表される荷電リンカーは(+H)であるが、図33において表されるものなどの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123】CD123_7G3_H1.109_L1.57の配列を表す。表される荷電リンカーは(+H)であるが、図33において表されるものなどの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124】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CD3配列のCDRが右側のTTAのCDRと組み合わされ得ることを意味する。すなわち、可変重鎖CD3_H1.30配列からのvhCDRおよびCD3_L1.57配列の可変軽鎖からのv1CDRは、CD38_OKT10_H1.77配列からのvhCDRおよびOKT10_L1.24配列からのv1CDRと組み合わされ得る。「B」は、CD3構築物からのCDRがTTAからの可変重および可変軽鎖ドメインと組み合わされ得ることを意味する。すなわち、可変重鎖CD3_H1.30配列からのvhCDRおよびCD3_L1.57配列の可変軽鎖からのv1CDRは、可変重鎖ドメインCD38_OKT10_H1.77配列およびOKT10_L1.24配列と組み合わされ得る。「C」を逆にすることで、CD3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TTAのCDR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される場合である。「E」は、CD3のscFvがTTAのCDRとともに用いられる場合であり、また「F」は、CD3のscFvがTTA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162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131および132に示される形式の骨格を含む、図1のmAb-Fv、mAb-scFv、Central-scFv、Central-Fv、もしくは二重scFv形式などの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、CD3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」(CD3_CDR×TTA_CDR)をボトルオープナー配列に(図162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132のmAb-scFv骨格、central-scFv、mAb-Fv形式、もしくはcentral-Fv形式に追加することができる。

【図125】抗CD123×抗CD3_Fab-scFv-Fc二重特異体の概略図である。

【図126】7G3_H1L1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

10

20

30

40

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。 10

【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髄におけるCD123+好塩基球および形質細胞様樹状細胞（PDC）の死滅である。 20

【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。 20

【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。 30

【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靈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。 40

【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髄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- 50

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

【図152】サルの骨髄における枯渇を示す。図151と同様のゲーティングである。

【図153】C D 1 2 3 + 細胞枯渇がT細胞再分布および活性化と相関することを示す。

図153はT細胞再分布である。

【図154】C D 1 2 3 + 細胞枯渇がT細胞再分布および活性化と相関することを示す。

図154はT細胞活性化である。

【図155】C D 1 2 3 + 細胞枯渇がT細胞再分布および活性化と相関することを示す。

図155はサイトカイン放出である。

【図156】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125A～Cは、13760がH0L0出発マウス抗体の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、13763は第1のヒト化v H候補であり、13761はヒト化重鎖および軽鎖F a bを有する。図125Dは、ヒト化の結果としてのR T C Cの効力における約10倍の損失を示す。

10

【図157】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108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158】実施例3において考察されるT mの増加を示す。

【図159A】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F a bをボトルオープナー形式に変えた結果を示す。図159Aは結合アッセイを示し、図159BはR T C Cアッセイを示す。

20

【図159B】同上

【図160】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。13967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161】実施例3のラウンド2 T mアッセイの結果を示す。

【図162A】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（例えば、s c F vならびにF a b側のv hおよびv 1）。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 1の対を用いて使用することができる。一方の単量体はs c F vを含み（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 1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ます。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162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 1 - 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1B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。

30

【図162B】同上

40

【図162C】同上

【図162D】同上

【図163】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 1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の両方を含み（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 1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

235A/G236del/S267Kを含む(すべてIgG1に関して)。単量体2側はscFv pI正側であり、ヘテロ二量体化変異体364K/E357Qを含む。しかしながら、他の歪曲変異体の対、特に[S364K/E357Q:L368D/K370S];[L368D/K370S:S364K];[L368E/K370S:S364K];[T411T/E360E/Q362E:D401K];[L368D/K370S:S364K/E357L]、および[K370S:S364K/E357Q]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

10

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「Fc R結合を切断する」は、Fc領域のアミノ酸変異体が特定の変異体を有しないFc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。Fc 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】

20

「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、Fc 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Fc RI IIaへの結合と相関し、Fc RI IIa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、Fc 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】

30

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中にコドンを有する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Fc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

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。

【0036】

「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

【0037】

「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 70 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 19 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 80 % の同一性、また最も好ましくは少なくとも約 90 % の同一性、より好ましくは少なくとも約 95 ~ 98 ~ 99 % の同一性を有することになる。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 D N A 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 Kabat 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 (Edeelman et al. , 1969 , Proc Natl Acad Sci U S A 63 : 78 - 85 、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 6,586,207 号明細書；国際公開第 98/48032 号パンフレット；国際公開第 03/073238 号パンフレット；米国特許出願公開第 2004-0214988 A1 号明細書；国際公開第 05/35727 A2 号パンフレット；国際公開第 05/74524 A2 号パンフレット；J. W. Chin et al. , (2002) 、 Journal of the American Chemi

20

30

40

50

cal Society 124: 9026 - 9027; J. W. Chin, & P. G. Schulz, (2002)、ChemBioChem 11: 1135 - 1137; J. W. Chin, et al., (2002)、PICAS United States of America 99: 11020 - 11024; および L. Wang, & P. G. Schulz, (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薬構造、すなわち「類似体」、例えばペプトイドを含んでもよい (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 Schulz 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 & Schulz, 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、グリコシリ化、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 とも称される) は、ヒト抗体 IgG1 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か、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、单一抗体の 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】

10

20

30

40

50

「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、Fc RI、Fc RII、Fc RIII、Fc RIIII、Fc Rn、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Fc Rを含む。Fcリガンドはまた、Fc R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、Fc Rn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」、「Fc R」または「Fc gamma R」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、Fc R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、Fc RI(CD64)、例えばアイソフォームFc RIa、Fc RIB、およびFc RIC; Fc RII(CD32)、例えばアイソフォームFc RIIa(アロタイプH131およびR131を含む)、Fc RIIb(Fc RIIb-1およびFc RIIb-2を含む)、およびFc RIC; ならびにFc RIII(CD16)、例えばアイソフォームFc RIIIa(アロタイプV158およびF158を含む)およびFc RIIIb(アロタイプFc RIIb-NA1およびFc RIIb-NA2を含む)(Jeffreys et al., 2002, Immunology 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Fc RまたはFc Rアイソフォームもしくはアロタイプを含む。Fc R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Fc Rは、限定はされないが、Fc RI(CD64)、Fc RII(CD32)、Fc RIII(CD16)、およびFc RIII-2(CD16-2)とともに、任意の未発見のマウスFc RまたはFc Rアイソフォームもしくはアロタイプを含む。

【0047】

「Fc Rn」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Fc Rn遺伝子によってコードされる。Fc Rn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Fc Rn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-2-ミクログロブリンであり、重鎖はFc Rn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、Fc RnまたはFc Rnタンパク質は、Fc Rn重鎖と-2-ミクログロブリンの複合体を指す。Fc Rn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Fc Rn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

10

20

30

40

50

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、Kabatに記載されるようなEUIインデックスに従う。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Fc-R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か、確立された形式、例えば抗体を付番する場合のEUIイ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

10

20

30

40

50

いずれの鎖または単量体であるかで、p I 分離が歪曲の p I を用いて同様に最大化されるかを判定する点で p I 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_l、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】

10

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。

20

【0059】

特定の抗原またはエピトープに対する「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ピト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、抗原またはエピトープに対する 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、抗原またはエピト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。

30

【0061】

また、特定の抗原またはエピト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。

40

【0062】

I I . 概要

C D 3 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、C D 3 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。C D 3 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

50

ン産生である。二重特異性抗体の抗 C D 3 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 C D 4 T 細胞サブセットが動員される。さらに、 C D 4 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、 F c 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。

【 0 0 6 3 】

C D 3 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 C D 3 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 C D 4 T 細胞サブセットが動員される。さらに、 C D 4 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 C D 4 T 細胞の活性化を低下させる可能性がある 1 つかかる方法は、 C D 3 に対する抗 C D 3 ドメインの親和性を低下させることによる。

10

【 0 0 6 4 】

したがって、一部の実施形態では、本発明は、 C D 3 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 H 1 . 3 0 _ L 1 . 4 7 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 C D 3 8 にも結合する、抗 C D 3 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、 C D 3 に対する「軽い」または「親和性がより低い」結合剤である抗 C D 3 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、 C D 3 8 にも結合する、 C D 3 に対する中間のまたは「中程度の」親和性を有する抗 C D 3 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。

20

【 0 0 6 5 】

本発明の「高い、中程度の、低い」抗 C D 3 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 s c F v 配列（ならびにこれらの可変重および可変軽配列を含む F a b 配列）は、他の形式、例えば国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 5 8 0 6 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。

30

【 0 0 6 6 】

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（ T T A ）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「 p I 变異体」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产生するための、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 F c 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。

40

【 0 0 6 7 】

I I I . 抗体

本発明は、 2 つの異なる抗原、例えば、 C D 3 および標的腫瘍抗原、例えば C D 1 9 、 C D 2 0 、 C D 3 8 および C D 1 2 3 に結合し、また一般に治療抗体である二重特異性抗

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25kDaの分子量を有する）と、1つの「重」鎖（典型的には、約50～70kDa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IgG1Fc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實を指す。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（Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda

50

d a , M d . (1 9 9 1)) 、 な ら び に / ま た は 超 可 变 ル ー プ を 形 成 す る 残 基 (例 え ば 、 軽 鎖 可 变 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 变 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 つ て 理 解 さ れ る よ う に 、 C D R の 厳 密 な ナンバーリング お よ び 配 置 は 、 異 な る ナンバーリング 方 式 に よ つ て 異 な り 得 る 。 し か し な が ら 、 可 变 重 配 列 お よ び / ま た は 可 变 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 る う 。 し た が つ て 、 そ ぞ れ の 可 变 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 ぞ れ の 可 变 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 变 ド メ イ ン 内 の 残 基 (お よ そ 、 軽 鎖 可 变 領 域 の 残 基 1 ~ 1 0 7 、 お よ び 重 鎖 可 变 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 1 . 、 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 变 軽 C D R お よ び 3 つ の 可 变 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 变 軽 鎖 ド メ イ ン ま た は 可 变 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 变 重 鎖 ド メ イ ン お よ び 可 变 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 、 单 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 し て 知 ら れ る 、 抗 体 分 子 の 可 变 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 用 、 特 定 の 構 造 特 性 と と も に 特 定 の 電 荷 特 性 を 有 す る 。 单 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 异 的 な 抗 原 結 合 ペ ブ チ ド に よ つ 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 异 的 抗 原 結 合 ペ ブ 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 つ 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 る ア ミ ノ 酸 に よ つ 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 つ 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 、 变 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 ジ 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 单 純 な 免 疫 測 定 法 (例 え ば 、 「 ピ ニ ニ ン グ 」) に お い て 確 認 さ れ 得 る 。

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

50

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する定常領域を画定する。Kabat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、Kabatらは、個々の一次配列をCDRとフレームワークとに分類し、そのリストを作成した (SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed., NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al. (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IgG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(Ig)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(CH)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。IgG抗体に関連して、IgGアイソタイプは各々、3つのCH領域を有する。したがって、IgGに関連する「CH」ドメインは以下の通りである:「CH1」は、Kabatに記載されるようなEUインデックスによる118~220位を指す。「CH2」は、Kabatに記載されるようなEUインデックスによる237~340位を指し、「CH3」は、Kabatに記載されるようなEU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、pI変異体は、後に考察される、CH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CH1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」位と表されても、EU付番に従うとCH1領域の118位に対応する。

【0084】

重鎖の別の種類のIg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、IgGのCH1ドメインはEU位置220で終端し、IgGのCH2ドメインは残基のEU位置237で開始する。したがって、IgGの場合、抗体ヒンジは、221位(IgG1のD221)~236(IgG1のG236)を含むものと本明細書で定義され、付番は、Kabatに記載されるようなEU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、Fc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、pI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CDRを含み、可変重鎖ドメインと一緒になってFv領域を形成する)と、定常軽鎖領域(CL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Fc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、Fcドメイン、CH1ドメイン、CH2ドメイン、CH3ドメイン、ヒンジドメイン、重定常ドメイン(CH1-ヒンジ-FcドメインまたはCH1-ヒンジ-CH2-CH3)、可変重鎖ドメイン、可変軽鎖ドメイン、軽定常ドメイン、FabドメインおよびscFvドメインを含む。

【0088】

10

20

30

40

50

したがって、「F c ドメイン」は、- C H 2 - C H 3 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、s c F v がF c ドメインに付着している場合、F c ドメインのヒンジに付着しているのはs c F v 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E P K S 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C H 1 - 任意選択のC H 2 - C H 3 を含むヒンジ - F c 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。s c F v は、可変重鎖、s c F v 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、s c F v 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 - v h - リンカー - v l - C) が、それは切り替えることができる(N - v l - リンカー - v h - C)。

10

【0089】

本発明の一部の実施形態は、少なくとも1つのs c F v ドメインを含み、それは天然に存在しないが、一般にs c F v 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s c F v 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：G l y 、S e r 、A l a 、またはT h r 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(G S)_n、(G S G G S)_n、(G G G G S)_n、および(G G G S)_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(P E G)、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、C L / C H 1 ドメインの任意の長さの任意の配列を含んでもよいが、C L / C H 1 ドメインのすべての残基ではない(例えば、C L / C H 1 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C またはC に由来し得る。リンカーは、例えば、C 1 、C 2 、C 3 、C 4 、C 1 、C 2 、C 、C 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、I g 様タンパク質などの他のタンパク質(例えば、T C R 、F c R 、K I R)、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(G S)_n、(G S G G S)_n、(G G G G S)_n、および(G G G S)_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、s c F v 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、s c F v リンカーは荷電s c F v リンカーであり、その多数が図

50

3 3 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 p I における分離を促進するため、荷電 s c F v 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 s c F v を用いるスキヤフォールドの場合には両方）の荷電 s c F v 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 F c ドメイン内でさらなる変化を生じさせることなく p I 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 s c F v 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 s c F v リンカーは、p I 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 F v 領域の最初の p I が算出され、s c F v を作製するために 1 つが選択され、また p I 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

【 0 0 9 4 】

同様に本発明の単量体の p I 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る、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 3 3 に含まれるもの用いることができる。

【 0 0 9 5 】

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 F c 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、F a b および F c ドメインを含み、また加えて、一般に図面で示されるように、s c F v などの余分な抗原結合ドメインを有し得る。20

【 0 0 9 6 】

一実施形態では、p I を改変するなど、ヘテロ二量体を產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、p I を改変している本発明の C H 1 、 C H 2 、 C H 3 、 ヒンジ、および C L ドメインのうちの 1 つ以上を有する断片を含む。例えば、F c 融合物は、別のタンパク質に融合された F c 領域（ C H 2 および C H 3 、任意選択でヒンジ領域を含む）の融合物である。多くの F c 融合体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、 C H 1 ； C H 1 , C H 2 および C H 3 ； C H 2 ； C H 3 ； C H 2 および C H 3 ； C H 1 および C H 3 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

【 0 0 9 7 】

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 F c 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 F c 配列を有することを意味する。

【 0 0 9 8 】

キメラおよびヒト化抗体

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、C D R 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 C D R 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 C D R 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 C D R 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4050

公開第92/11018号パンフレット、Jones, 1986, *Nature* 321: 522-525、Verhoeven 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; Verhoeven et al., 1988, *Science*, 239: 1534-1536; Queen et al., 1989, *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 10029-1033; Hett 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いて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

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、p I、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、p I、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）。

【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 Pasqualis 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。

【0101】

I V. ヘテロ二量体抗体

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。

【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。しかしながら

10

20

30

40

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。

【0104】

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、ヘテロ二量体の產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。

【0105】

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、各单量体が異なる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、一部のスキヤフォールド形式、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。

【0106】

一般に、本発明における特定用途の実施形態は、2つの单量体間のpI差を増加させるようにpI変異体と共に役させた、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。

【0107】

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変異体が单量体の定常および／もしくはFcドメイン内部に含まれ得るか、または荷電リングカーラー（ドメインリングカーラーまたはscFvリングカーラーのいずれか）を用いることができる。すなわち、三重F形式などのscFvを利用するスキヤフォールドは、精製目的で、さらなるpIブーストを与える荷電scFvリングカーラー（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リングカーラーのみを伴い、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、单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グカーラーを提供する。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。

【0108】

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、单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、单量体の一方（本明細書では単純に「单量体A」と称される）のpIを单量体Bから離れるように改変することができるか、または单量体AのpIを増加させ、单量体BのpIを低下させて、单量体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单量体の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

10

20

30

40

50

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、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、また後にさらに考察されるよう、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。

【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。

【0111】

当業者によって理解されるよう、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、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0.110g(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。

【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変異体が用いられる場合、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。

【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

10

20

30

40

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 变異体はまた、精製のための p I の変化を促進する。

【 0 1 1 5 】

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 变異体が、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。

【 0 1 1 6 】

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。

【 0 1 1 7 】

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。

【 0 1 1 8 】

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。

【 0 1 1 9 】

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立体制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 6 1 / 5 9 6 , 8 4 6 号明細書、 R i d g w a y e t a l . , P r o t e i n E n g i n e e r i n g 9 (7) : 6 1 7 (1 9 9 6) ; A t w e l l e t a l . , J . M o l . B i o l . 1 9 9 7 2 7 0 : 2 6 ; 米国特許第 8 , 2 1 6 , 8 0 5 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 - 单量体 B」対が同定されている。さらに、 M e r c h a n t e t a l . , N a t u r e B i o t e c h . 1 6 : 6 7 7 (1 9 9 8) 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。

【 0 1 2 0 】

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、 G u n a s e k a r a n e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 8 5 (2 5) : 1 9 6 3 7 (2 0 1 0) (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 变異体とも考えることができる。しかし、これらがヘテロ二

10

20

30

40

50

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2012/0149876号明細書の図37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29に見出され、図34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30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、ボトルオーブナー形式において、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D E D E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、そうすることでの、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応できるように、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。

40

【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およびスキャフォ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。

【0132】

より良好なFcRnインビオ結合もたらすpI変異体

pI変異体が単量体のpIを低下させる場合、それらはインビオ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'Acquarala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。

【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 PEDS. 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。

【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。

【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

10

20

30

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 (Fc KO 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、Fc-R1、Fc-R1Ia、Fc-R1Ib、Fc-R1IIa 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、Fc-R1IIa 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/G236de1/S239K、E233P/L234V/L235A/G236de1/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K/A327G および E233P/L234V/L235A/G236de1 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 Fc-R 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 变異体の組み合わせ

30

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 变異体を含む）ヘテロ二量体化变異体のすべては、それらの「鎖状態」または「单量体区画」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、これらの变異体のすべては、ヘテロ二量体化形式のいずれかに組み合わせができる。

【0141】

pI 变異体の場合、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つの单量体間の 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、ヘテロ二量体化变異体（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 变異体、FcRn 变異体とも独立してかつ任意選択で組み合わされる。

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の抗原と共に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みしい。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CD3CDR、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ヤフォールドは、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」スキヤ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。40

【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。

【0149】

一般に、多数の好みしい実施形態では、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】

10

20

30

40

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 のボトルオーブ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ブ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ブ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ます、図 1 6 2 のものを含むボトルオーブ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ブ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ます、図 1 6 2 のものを含むボトルオーブ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ブ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ます、図 1 6 2 のものを含むボトルオーブ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 1 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 变異体、切断変異体、追加的な F c 变異体などを含む。 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TTAに結合し、また「余分な」scFvドメインはCD3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むC末端に共有結合されたscFv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（vh1-CH1-ヒンジ-CH2-CH3-[任意選択のリンカー]-vh2-scFvリンカー-v12またはvh1-CH1-ヒンジ-CH2-CH3-[任意選択のリンカー]-vh2-scFvリンカー-vh2）。この実施形態では、TTA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、pI変異体、切断変異体、追加的なFc変異体などを含む。

【0166】

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mAb-Fv形式を提供する。

【0167】

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

【0168】

本発明は、抗CD20配列が図面で示されるようなCD20抗原結合ドメインを有するmAb-Fv形式を提供する。

【0169】

本発明は、抗CD19配列が図面で示されるようなCD19抗原結合ドメインを有するmAb-Fv形式を提供する。

【0170】

本発明は、抗CD123配列が図面で示されるようなCD123抗原結合ドメインを有するmAb-Fv形式を提供する。

【0171】

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

【0172】

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mAb-Fv形式を提供する。

【0173】

Central scFv

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-scFv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F a b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ドメインがFcドメインと単量体の一方の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る。

【0174】

この実施形態では、一方の単量体は、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むscFvとともに、第1の可変重鎖ドメイン、CH1ドメイン（および任意選択のヒンジ）ならびにFcドメインを含む第1の重鎖を含む。scFv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末端との間で任意選択の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-scFvリンカー-v12-[ヒンジを含む任意選択のリンカー]-CH2-CH3またはscFvについて反対方向、vh1-CH1-[任意選択のリンカー]-vh2-scFvリンカー-vh2-[ヒンジを含む任意選択のリンカー]-CH2-CH3）。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、TTA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

10

20

30

40

50

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。

【0175】

本発明は、抗CD3 scFv配列が図2～図7および図6～8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配列が図面で示されるようなCD20抗原結合ドメインを有するCentral-scFv形式を提供する。

10

【0178】

本発明は、抗CD19配列が図面で示されるような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配列が図面で示されるような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で示されるような切断変異体を含むCentral-scFv形式を提供する。

20

【0181】

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-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ヤフォールドは、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）。

30

【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。

40

【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】

50

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 C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 8 6 】

本発明は、抗 C D 3 8 配列が図 8 ~ 1 0 に示されるような C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 8 7 】

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 C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 8 8 】

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 C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 8 9 】

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 C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 9 0 】

本発明は、図 3 1 で示されるような切断変異体を含む C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 9 1 】

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 C e n t r a l - F v 形式を提供する。

【 0 1 9 2 】

单一アーム 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 に示される单一アーム C e n t r a l - s c F v 形式である。この実施形態では、一方の単量体が F c 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、 F a b 部分が T T A に結合しあつ s c F v が C D 3 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、 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。

【 0 1 9 3 】

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 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 F c ドメインを含む。この実施形態では、 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 变異体、切断変異体、追加的な F c 变異体などを含む。

【 0 1 9 4 】

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 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 5 】

本発明は、抗 C D 3 8 配列が図 8 ~ 1 0 に示されるような単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【 0 1 9 6 】

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 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 7 】

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 単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

10

20

30

40

50

【0198】

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単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【0199】

本発明は、図 3 1 で示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。

【0200】

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単一アーム C e n t r a l - s c F v 形式を提供する。

【0201】

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

【0202】

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二重 s c F v 形式を提供する。

【0203】

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

【0204】

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二重 s c F v 形式を提供する。

【0205】

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二重 s c F v 形式を提供する。

【0206】

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二重 s c F v 形式を提供する。

【0207】

本発明は、図 3 1 で示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。

【0208】

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二重 s c F v 形式を提供する。

【0209】

本発明は、p I 变異体および / 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、いずれか一方の单量体が 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)。

【0210】

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。

【0211】

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、好みしくは、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 C D 3 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C D 3 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、単に架橋に応答して生じる。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C D 3、F c R、T L R 4 およびT L R 9などのT o 1 1様受容体（T L R）、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C D 3 に結合し、また一部の実施形態では、それはs c F v 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 - I A、4 - 1 B B、4 D c、6 - ケト - P G F 1 a、8 - イソ - P G F 2 a、8 - オキソ - d G、A 1 アデノシン受容体、A 3 3、A C E、A C E - 2、アクチビン、アクチビンA、アクチビンA B、アクチビンB、アクチビンC、アクチビンR I A、アクチビンR I A A L K - 2、アクチビンR I B A L K - 4、アクチビンR I I A、アクチビンR I I B、A D A M、A D A M 1 0、A D A M 1 2、A D A M 1 5、A D A M 1 7 / T A C E、A D A M 8、A D A M 9、A D A M T S、A D A M T S 4、A D A M T S 5、アドレシン、a F G F、A L C A M、A L K、A L K - 1、A L K - 7、- 1 - 抗トリプシン、- V / - 1 拮抗剤、A N G、A n g、A P A F - 1、A P E、A P J、A P P、A P R I L、A R、A R C、A R T、アルテミン、抗I d、A S P A R T I C、心房性ナトリウム利尿因子、a v / b 3 インテグリン、A x 1、b 2 M、B 7 - 1、B 7 - 2、B 7 - H、B リンパ球刺激物質（B 1 y S）、B A C E、B A C E - 1、B a d、B A F F、B A F F - R、B a g - 1、B A K、B a x、B C A - 1、B C A M、B c l、B C M A、B D N F、b - E C G F、b F G F、B I D、B i k、B I M、B L C、B L - C A M、B L K、B M P、B M P - 2 B M P - 2 a、B M P - 3 オステオゲニン、B M P - 4 B M P - 2 b、B M P - 5、B M P - 6 V g r - 1、B M P - 7 (O P - 1)、B M P - 8 (B M P - 8 a、O P - 2)、B M P R、B M P R - I A (A L K - 3)、B M P R - I B (A L K - 6)、B R K - 2、R P K - 1、B M P R - I I (B R K - 3)、B M P、b - N G F、B O K、ボンベシン、骨由来神経栄養因子、B P D E、B P D E - D N A、B T C、補体因子3（C 3）、C 3 a、C 4、C 5、C 5 a、C 1 0、C A 1 2 5、C A D - 8、カルシトニン、c A M P、がん胎児性抗原（C E A）、がん関連抗原、カテプシンA、カテプシンB、カテプシンC / D P P 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、C B L、C C I、C C K 2、C C L、C C L 1、C C L 1 1、C C L 1 2、C C L 1 3、C C L 1 4、C C L 1 5、C C L 1 6、C C L 1 7、C C L 1 8、C C L 1 9、C C L 2、C C L 2 0、C C L 2

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、ウエルシュ菌 (*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VIIa因子、第VII因子、第VIIc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/IIa (GPIIb/IIa)、GM-CSF、gp130、gp72、GRO、成長ホルモン放出因子、ハブテン (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、HGF、高分子量メラノーマ関連抗原 (HMW-MAA)、HIV gp120、HIV III 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 50

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、J-E、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
 eft y、ルイスY抗原、ルイスY関連抗原、LFA-1、LFA-3、Lfo、LIF
 、LIGHT、リボタンパク質、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、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、ミュラー管抑制因子、Mug、MuSK、N
 AIP、NAP、NCAD、N-カドヘリン、NCA90、NCAM、NCAM、ネブリ
 ライシン、ニューロトロフィン-3、-4、もしくは-6、ニュールツリン、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)、PIGF、PLP、PP14、プロインスリン
 、プロレラキシン、プロテインC、PS、PSA、PSCA、前立腺特異膜抗原(PSMA)
 、PTEN、PTHrp、PtK、PTN、R51、RANK、RANKL、RAN
 TES、RANTES、レラキシンA鎖、レラキシン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、TGF-
 RIIb、TGF-
 RIII、TGF-
 1、TGF-
 2、TGF-
 3、TGF-
 4、TGF-
 5、トロンビン、胸腺CK-1、甲状腺刺激ホルモ
 ン、Tie、TIMP、TIQ、組織因子、TMEFF2、Tmopo、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、TRUNDD)、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、HveA、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(TRAIL 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、トランスフェーリング受容体、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、VEFGR-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 R IIIa(CD16)、Fc R IIa(CD32a)、Fc R IIb(CD32b)

、 Fc R I (C D 6 4) 、 T L R 4 および T L R 9 などの T o l l 様受容体 (T L R) 、 I L - 2 、 I L - 5 、 I L - 1 3 、 I L - 1 2 、 I L - 2 3 、 および T N F などのサイトカイン、 I L - 2 R 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、 V E G F および H G F 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。

【 0 2 1 5 】

二重特異性抗体における特に好ましい組み合わせは、 C D 3 に対する抗原結合ドメイン、 ならびに C D 1 9 、 C D 2 0 、 C D 3 8 および C D 1 2 3 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

【 0 2 1 6 】

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ヤ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 s c Fv 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 s c Fv 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

【 0 2 1 7 】

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產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。

【 0 2 1 8 】

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、 C H O 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

【 0 2 1 9 】

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单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 6 2 / 0 2 5 , 9 3 1 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

【 0 2 2 0 】

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。產生されると、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、イオン交換クロモ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）。

【0221】

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 10 、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）、バーキットリンパ腫（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。

【0222】

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。

【0223】

インビオ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ピエント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；シクロヘキサンノール；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；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース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、Zn-タンパク質錯体）；および/またはツイーン（商標）、ブルロニック（商標）もしくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【0224】

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。

【0225】

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、マイクロエマルション、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルショ

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】

インビオ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、例えばリュープロンデポー(商標)(乳酸-グリコール酸共重合体および酢酸リュ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、例えばボー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。

10

20

30

40

50

【0232】

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。

【0233】

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。

【0234】

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

【0235】

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に用量および必要な期間での有効な量を指す。

【0236】

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

【0237】

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。

【0238】

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

【0239】

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、単回ボー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

【0240】

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。

【0241】

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】

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。

20

【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、およびドキソルビシン）；トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、エトボシド、テニボシド、およびダウノルビシン）；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、メルカブトプリン、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、ビンプラスチン、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）；IgBキナーゼの阻害剤を含むNF-κB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、KabatのEUインデックスに従う（Kabat 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、EUイ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

二重特異体の產生

10

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（QuikChange, 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（pH 6.0）および50mM MESの溶出緩衝液（pH 6.0 + 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）。

20

【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⁺ RPMI 8266骨髄腫細胞株の再誘導されたT細胞細胞傷害性（RTCC）についてインピトロで特徴付けた。10kのRPMI 8266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）。

30

【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⁺ RPMI 8266骨髄腫細胞株の再誘導されたT細胞細胞傷害性（RTCC）についてインピトロで特徴付けた。40kのRPMI 8266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。

40

【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 × 10⁶のRPMI 8226TrS腫瘍細胞（多発性骨髄腫、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 × 10⁶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】

50

カニクイザルにおける試験

カニクイザルに抗 C D 3 8 × 抗 C D 3 二重特異体を単回用量で与えた。抗 R S V × 抗 C D 3 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) 20 μg / kg の X m A b 1 3 5 5 1 (n = 2)、0.5 mg / kg の X m A b 1 5 4 2 6 (n = 3)、3 mg / kg の X m A b 1 4 7 0 2 (n = 3)、または 3 mg / kg の X m A b 1 3 2 4 5 (抗 R S V × 抗 C D 3 対照、n = 3) であった。抗 C D 3 8 × 抗 C D 3 二重特異体は、末梢血中の C D 3 8 + 細胞を迅速に枯渇させた(図 4 9 を参照)。抗 C D 3 8 × 抗 C D 3 二重特異体は、C D 6 9 の発現による測定の通り、T 細胞活性化をもたらした(図 5 0 を参照)。I L - 6 の血清レベルも測定した(図 5 1 を参照)。X m A b 1 3 5 5 1 と比べて、X m A b 1 5 4 2 6 が C D 3 8 + 細胞の枯渇の持続時間延長と T 細胞活性化および I L - 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】

X m A b 1 5 4 2 6 および X m A b 1 4 7 0 2 は各々、0.5 mg / kg および 3 mg / kg の単回用量で試験した。両方の抗体は、これら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 I L 6 に一致した。さらに、中程度の C D 3 親和性を有する X m A b 1 5 4 2 6 は、0.5 mg / kg で C D 3 8 + 細胞を、2、5 もしくは 20 μg / kg で投与した元の高親和性の X m A b 1 3 5 5 1 と比べてより効果的に枯渇させた。X m A b 1 5 4 2 6 による枯渇は、先行試験における最高用量の X m A b 1 3 5 5 1 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 X m A b 1 5 4 2 6 においてより著しかったが、T 細胞活性化(C D 6 9、C D 2 5 および P D 1 誘導)は、20 μg / kg の X m A b 1 3 5 5 1 群よりもさらに 25 倍高く投与した X m A b 1 5 4 2 6 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 C D 3 親和性を有する X m A b 1 4 7 0 2 は、C D 3 8 + 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、C D 3 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イ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、C D 3 8 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、C D 3 に対する親和性を低減することにより、X m A b 1 5 4 2 6 が C D 3 8 + 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 X m A b 1 3 5 5 1 と同等の用量で認められる C R S 効果を最小化することを示した。30

【0265】

実施例 3

C D 1 2 3 に対する C D R の開発

ヒト化抗体 F a b ヒト C D 1 2 3 に向けた C D R 開発の出発点は、A T C C H B - 1 2 0 0 9 からの「7 G 3 H 0 L 0」と本明細書で呼ばれる 7 G 3 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(H 1 _ L 1; 図 1 3 6 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 1 5 6 B 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、H 1 _ L 0 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)、H 1 _ L 1 構築物は 10 倍のかなりの損失を示した。これは、C D 1 2 3 を発現する K G 1 a 細胞に対して試験した場合、図 1 5 6 D に示されるように、R T C C (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 1 5 7 に示される「ライブラリー 1」)は、L D A、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 C D 1 2 3 チップ上で F a b 形式(I g G 1 からのヒト C H 1 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 158 に示されるように、最初の H 1 L 1 変異体の Tm 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 158 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、CD3 に対する s c Fv および開発した Fab を使用してボトルオープナー形式に組み込み、次に、図 159 に示されるように KG-1a 結合アッセイおよび RTCC 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。

10

【 0 2 6 9 】

図 160 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 RTCC 活性の回復をもたらした。最適な変異体、XENP14045 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 +21 倍の改善を示す)、親マウス抗体 (7G3 ; H 0 L 0) に対して活性も 2 倍増加した。XENP13967 は、CD123 側で XENP14045 と均等物であることに注目されたい。13967 は配列中に示されるように異なる CD3 s c Fv を有する。

【 0 2 7 0 】

ラウンド 2 最適化はまた、Tm 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 161 は、Tm アッセイの結果を示し、XENP13967 (同様に XENP14045) は、最初のキメラ (例えば、可変重鎖および軽鎖マウス配列) に対して +5C 、最初の H 1 L 1 変異体と比較して +4C 改善した。13967 / 14045 は、最初の H 1 L 1 配列と比較して 11 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 (-NS モチーフ) を軽鎖 CDR1 から除去した。

20

【 0 2 7 1 】

実施例 4

CD20 に対する CDR の開発

2 つの抗 CD20 Fab を、結合親和性および有効性について CD20 × CD3 二重特異性形式の構成で調査した。XENP13677 および XENP13676 の両方はリツキシマブをベースとする。13677 変異体は、13676 変異体に比べて有意に増強された効力を表し、この CD20 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、それらのインビオ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、13677 変異体のより高い効力のために、13677 変異体は、効力がより低い 13676 について投与した 0.3 mg / kg に対して、0.03 mg / kg の 10 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 13677 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 IL6 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 13676 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 IL6 を維持しながら B 細胞のより長期の枯渇を引き起こす。

30

また、本発明は以下を提供する。

40

[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 Fc ドメインを含む第 1 の定常重鎖；
 - 3) s c Fv 可変軽鎖ドメイン、 s c Fv リンカーおよび s c Fv 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 s c Fv を含む第 1 の重鎖

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の標的腫瘍抗原(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第1のTTAに結合し、かつ前記scFvはヒトCD3(配列
番号XX)に結合する、ヘテロ二量体抗体。

[2]

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、[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、CD19、CD20およ
びCD123からなる群から選択されるTTAに結合する、[1]または[2]に記載の
ヘテロ二量体抗体。

[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CD3に結合する、ヘテロ二量体抗体。

[5]

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、[4]に記載のヘテロ二量体
抗体。

10

20

30

40

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、CD19、CD20およびCD123からなる群から選択されるTTA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scFvはヒトCD3に結合する、ヘテロ二量体抗体

[8]

前記scFvが、配列番号XX(scFv13551)、配列番号XX(scFv15426)、配列番号XX(scFv13423)および配列番号XX(scFv14702)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、CD19、CD20およびCD123からなる群から選択されるTTA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；

10

20

30

40

50

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:L368D/K370S;L368D/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]

10

前記scFvが、配列番号XX(scFv13551)、配列番号XX(scFv15426)、配列番号XX(scFv13423)および配列番号XX(scFv14702)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]

20

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

30

を含み、前記第1および前記第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]

40

前記scFvが、配列番号XX(scFv13551)、配列番号XX(scFv15426)、配列番号XX(scFv13423)および配列番号XX(scFv14702)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GSSSTGAVTTSNYAN(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ALWYSNHWV(配列番号XX)を有するv1CDR3を含む可変軽鎖ドメインと；

50

b) 配列 T Y A M N (配列番号 XX) 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 XX) 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 XX) 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。

[17]

s c F v である、[16] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[18]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 XX) 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 XX) を有する、[16] または [17] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

10

[19]

前記 s c F v が配列 H 1 . 3 2 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) を有する、[18] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[20]

[19] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[21]

[20] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[22]

[21] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[23]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 G T N K R A P (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 XX) を有する v 1 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 XX) 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 XX) 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 XX) 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。

20

[24]

s c F v である、[23] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[25]

前記可変軽鎖ドメインが配列 L 1 . 4 7 (配列番号 XX) 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 XX) を有する、[23] または [24] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

30

[26]

前記 s c F v が配列 H 1 . 8 9 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) を有する、[23] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[27]

[26] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[28]

[27] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

40

[29]

[28] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[30]

a) 配列 G S S T G A V T T S N Y A N (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 G T N K R A P (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 A L W Y S N H W V (配列番号 XX) を有する v 1 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 XX) 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 XX) 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 XX) 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]

10

[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 1 C D R 1 、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v 1 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 1 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。

20

[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]

30

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]

40

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 1 C D R 1 、配列 G T N K R A P (配列番号 X X) を有する v 1 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 1 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]

50

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 1 (配列番号 XX) を有する、[44] または [45] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[47]

前記 s c F v が配列 H 1 . 3 1 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) を有する、[46] に記載の抗 C D 3 抗体結合ドメイン。

[48]

[47] に記載の s c F v をコードする核酸組成物。

[49]

[48] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[50]

[49] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

10

[51]

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；

20

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 XX) 、抗 C D 3 H 1 . 8 9 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) 、抗 C D 3 H 1 . 9 0 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) および抗 C D 3 H 1 . 3 3 _ L 1 . 4 7 (配列番号 XX) 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。

[52]

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、[51] に記載のヘテロ二量体抗体。

30

[53]

a) 配列 R A S W S V S Y I H (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 A T S N L A S (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 Q Q W T H N P P T (配列番号 XX) を有する v 1 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 XX) 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 XX) 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 XX) 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。

[54]

40

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 XX) 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 XX) を有する、[53] に記載の抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

[55]

[53] に記載の結合ドメインをコードする核酸組成物。

[56]

[55] に記載の核酸組成物を含む発現ベクター。

[57]

[56] に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[58]

50

a) 配列 R A S S S V S Y I H (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 A T S N L A S (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 XX) を有する v 1 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 XX) 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 XX) 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 XX) 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 XX) 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 XX) を有する、[5 8] に記載の抗 C D 2 0 抗体結合ドメイン。

10

[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

20

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 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 A T S N L A S (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 XX) を有する v 1 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 XX) 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 XX) 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 XX) を有する v h C D R 3 を含む、ヘテロ二量体抗体。

30

[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

40

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 XX) を有する v 1 C D R 1 、配列 A T S N L A S (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 2 、および配列 Q Q W T S N P P T (配列番号 XX) を有する v 1 C D R 3 を含み、かつ前記可変重鎖ド

50

メインは、配列 S Y N M H (配列番号 XX) 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 XX) 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 XX) を有する v h C D R 3 を含む、ヘテロ二量体抗体。

[65]

a) 第 1 の単量体であって、
 i) 第 1 の F c ドメイン；
 ii) 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
 ii) 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 K S S Q S L L N T G N Q K N Y L T (配列番号 XX) を有する v l C D R 1 、配列 W A S T R E S (配列番号 XX) を有する v l C D R 2 、および配列 Q N D Y S Y P Y T (配列番号 XX) 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 D Y Y M K (配列番号 XX) を有する v h C D R 1 、配列 D I I P S N G A T F Y N Q K F K G (配列番号 XX) を有する v h C D R 2 、および配列 S H L L R A S W F A Y (配列番号 XX) を有する v h C D R 3 を含む、ヘテロ二量体抗体。

[66]

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 および X E N P 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。

[67]

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 および X E N P 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 3 つの核酸を含む核酸組成物。

[68]

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、 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

10

20

30

40

50

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 および X E N P 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。

10

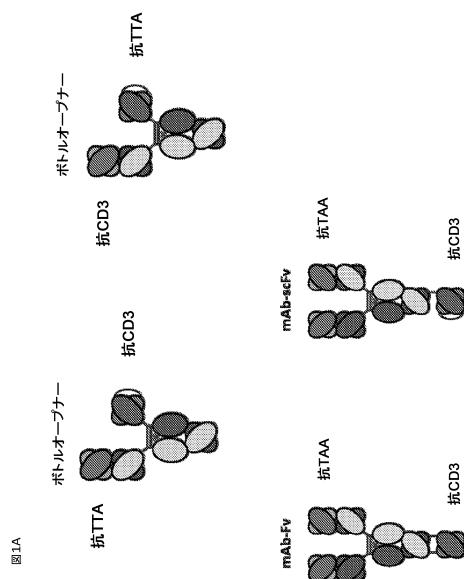
[7 1]

[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。

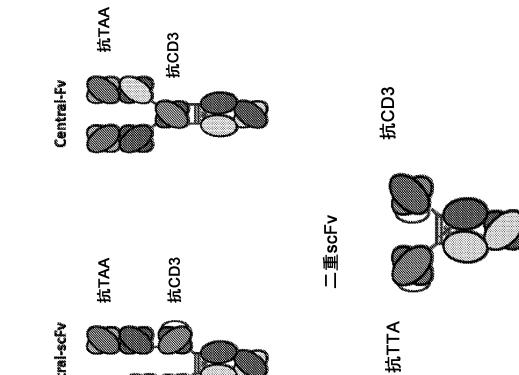
[7 2]

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。

【図 1 A】



【図 1 B】



【図1C】

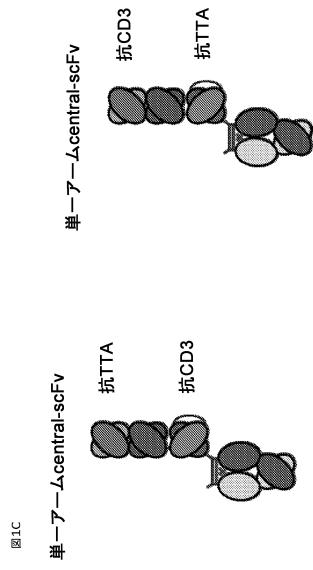


図3

High-int #2 CD3: 抗 CD3_H1.89_1.1.47

内容 配列

可変 重(vH)	EVQLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	19
ドメイン	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	
VHCDR1	TYAMN	20
VHCDR2	RIRSKANNYATYADSKKG	21
VHCDR3	HGNIFGDSVSWAY	22
可変残 (vHドメイン)	QAVYTOPESLVSPGGTVLTCGSSSTGAVTTSVYANWWVQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPE	23
VHCDR1	DEADYCALWISNHWVGGGTIVTVL	
VHCDR2	GSSTGAVTTSVYAN	24
VHCDR3	GTNKRAP	25
scFv (荷重 リンカーゼ)	EVQLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	26
VHCDR1	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	27
VHCDR2	VITLCESSIGAVTTSVYANWWVQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPEADYCALWISNHWV	
VHCDR3	YGGGTIVTVL	

【図3】

【図2】

図2

High CD3: 抗 CD3_H1.30_1.1.47

内容 配列番号

可変 重(vH)	EVOLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	1
ドメイン	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	
VHCDR1	TYAMN	2
VHCDR2	RIRSKANNYATYADSKKG	3
VHCDR3	HGNIFGDSVSWAY	4
可変残 (vHドメイン)	QAVYTOPESLVSPGGTVLTCGSSSTGAVTTSVYANWWQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPE	5
VHCDR1	DEADYCALWISNHWVGGGTIVTVL	
VHCDR2	GSSTGAVTTSVYAN	6
VHCDR3	GTNKRAP	7
scFv (荷重 リンカーゼ)	EVOLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	8
VHCDR1	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	9
VHCDR2	VITLCESSIGAVTTSVYANWWVQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPEADYCALWISNHWV	
VHCDR3	YGGGTIVTVL	

【図4】

High-int #2 CD3: 抗 CD3_H1.89_1.1.47

内容 配列

可変 重(vH)	EVQLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	19
ドメイン	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	
VHCDR1	TYAMN	20
VHCDR2	RIRSKANNYATYADSKKG	21
VHCDR3	HGNIFGDSVSWAY	22
可変残 (vHドメイン)	QAVYTOPESLVSPGGTVLTCGSSSTGAVTTSVYANWWQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPE	23
VHCDR1	DEADYCALWISNHWVGGGTIVTVL	
VHCDR2	GSSTGAVTTSVYAN	24
VHCDR3	GTNKRAP	25
scFv (荷重 リンカーゼ)	EVQLVESGGIIVOPGGSLRISSCAASGFTSTYAVINWVROAPSKGLIEWVGRISKANNYADSYVWGGTIVTVSS	26
VHCDR1	LOMNSLRAEDTAVYYCVRHGNIEGDSVYWSWFAVWGGTIVTVSS	27
VHCDR2	VITLCESSIGAVTTSVYANWWVQKPGKSPRGUGGETINKRAPGVPARFSGSLGGKAALITSGAQPEADYCALWISNHWV	
VHCDR3	YGGGTIVTVL	

【図5】

内容	配列	配列番号
可変 重(vn) ドメイン	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSS	46
vhCDR1	TYAMS	47
vhCDR2	RIRSKYNNVATYADSYKG	48
vhCDR3	HGNFGDGSYSWFAV	49
可変残 (vhドメイン)	QAVVTOEPSITVSPGGTV/TCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPE DEADYYCA/LWZNHWV/FGGTILTVL	50
vhCDR1	GSSGAVTTSNYAN	51
vhCDR2	GTNKKAP	52
vhCDR3	ALWVSNHWV	53
scFv (荷電 リカーゼ 含む)	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSSGKSPRGSSEKPGKSGQAVVTOEPSITVSPGGTV TLCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPEADYYCA/LWZNHWV FGGGTILTVL	54

【図6】

内容	配列	配列番号
可変 重(vn) ドメイン	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSS	28
vhCDR1	TYAMN	29
vhCDR2	RIRSKYNNVATYADSYKG	30
vhCDR3	HGNFGDGSYSWFAV	31
可変残 (vhドメイン)	QAVVTOEPSITVSPGGTV/TCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPE DEADYYCA/LWZNHWV/FGGTILTVL	32
vhCDR1	GSSGAVTTSNYAN	33
vhCDR2	GTNKKAP	34
vhCDR3	ALWVSNHWV	35
scFv (荷電 リカーゼ 含む)	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSSGKSPRGSSEKPGKSGQAVVTOEPSITVSPGGTV TLCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPEADYYCA/LWZNHWV YFGGGTILTVL	36

【図7】

内容	配列	配列番号
可変 重(vn) ドメイン	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSS	46
vhCDR1	TYAMS	47
vhCDR2	RIRSKYNNVATYADSYKG	48
vhCDR3	HGNFGDGSYSWFAV	49
可変残 (vhドメイン)	QAVVTOEPSITVSPGGTV/TCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPE DEADYYCA/LWZNHWV/FGGTILTVL	50
vhCDR1	GSSGAVTTSNYAN	51
vhCDR2	GTNKKAP	52
vhCDR3	ALWVSNHWV	53
scFv (荷電 リカーゼ 含む)	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSSGKSPRGSSEKPGKSGQAVVTOEPSITVSPGGTV TLCGSSITGAVTTSNYANWVQKPKSPRGLIGGTNKRAFV/PAFSGSLLGGKAALTISQAQPEADYYCA/LWZNHWV FGGGTILTVL	54

【図8】

内容	配列	配列番号
可変 重(vn) ドメイン	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSS	55
vhCDR1	Y5MWN	56
vhCDR2	EINPOSTINVATSYKG	57
vhCDR3	YGNWPPY	58
可変残 (vhドメイン)	DIVMTGSPSLASVGGRTITCASONVDTWVVAWVQKPKSPALYSASRYGVDFTGSGSDTFTLTLISLOPEDFA TYFCQOYDSP/PLTGGTTRKIK	59
vhCDR1	RASQNVDWVA	60
vhCDR2	SASRYVS	61
vhCDR3	QQYDSPPLT	62
scFv (荷電 リカーゼ 含む)	EVQVLESGGGIVQPGGSURISCAASGTTESIAMS/WVROAPGKIGLEWVGRIBSKYNNVATYADSVKGRFTSRDDSKNTLY QMINSLRAEDTAVYCVRHGNIGDSYSWFAV/WGGTILTVSSGKSPRGSSEKPGKSGQAVVTOEPSITVSPGGT NDTWWAWVQKPKSPALYSASRYGVDFTGSGSDTFTLTLISLOPEDFA/CCQDSTPL/FGGGTKEIK	63

【図13】

図13

XENP14701 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD38 Fab-Fc(OKT10 H1)) (配列番号94)

EVOLYESGGGLVOPGGSLRISCAASGFTSTYANSWYRQAPEGKLEWGRISKNNYATYADSVKGRTISRDSSKNTLYQMSNRAEDTAVYCVRHNFGDSY

QGTLTVSSASTKGPSFLAPSSKTSGGTAALGLVYKDFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPANLSSGLEYSSXVNTSRVSLTVLHQDWLNGEKEYCKVSNKAL

DKTHTCPAPVAGSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYKHEDEVKINWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPV

APIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTTIPVLDGSFLYSLTVDSRWFQGDVSCSM/MEALHNHTQ

QKSLSPGK

XENP14701 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD3 scFv-Fc(OKT10 H1)) (配列番号95)

EVOLYESGGGLVOPGGSLRISCAASGFTSTYANSWYRQAPEGKLEWGRISKNNYATYADSVKGRTISRDSSKNTLYQMSNRAEDTAVYCVRHNFGDSY

WSFAYWGGGLTVSSKGPGSPSKRPOSSEKPGSCAVVQEPSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPV

QGALITISGAQPEADYCALWNSHNVVFGGTLLTVLEKSKDTHCPCPAPPVAGSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTP

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

PVLDGSFLYSLTVDSRWFQGDVSCSM/MEALHNHTQKSLSPGK

XENP14701 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD38(OKT10 L1)) (配列番号96)

DIVMTQSPSSAASYGDRNITTCRASQNDINVAWYDQKPSGSKALAYSRSYVDRFTGSSGIDFTLTISSLOPEDFATYCCQYDSPVLTGGGKLEIKRTVA

APSVHFFPPSDEQLKSGTASVCLNNYFPREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPY

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

図14

【図14】

XENP14702 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD3 scFv-Fc(OKT10 H1-1.47)) (配列番号98)

EVOLYESGGGLVOPGGSLRISCAASGFTSTYANSWYRQAPEGKLEWGRISKNNYATYADSVKGRTISRDSSKNTLYQMSNRAEDTAVYCVRHNFGDSY

QWFMAYWGGGLTVSSKGPGSPSKRPOSSEKPGSCAVVQEPSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPV

QGALITISGAQPEADYCALWNSHNVVFGGTLLTVLEKSKDTHCPCPAPPVAGSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTP

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

PVLDGSFLYSLTVDSRWFQGDVSCSM/MEALHNHTQKSLSPGK

XENP14702 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD38(OKT10 L1-24)) (配列番号99)

DIVMTQSPSSAASYGDRNITTCRASQNDINVAWYDQKPSGSKALAYSRSYVDRFTGSSGIDFTLTISSLOPEDFATYCCQYDSPVLTGGGKLEIKRTVA

APSVHFFPPSDEQLKSGTASVCLNNYFPREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPY

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

LC (配列番号93)

XENP14703 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD3 scFv-Fc(OKT10 H1-31 L1-47)) (配列番号98)

EVOLYESGGGLVOPGGSLRISCAASGFTSTYANSWYRQAPEGKLEWGRISKNNYATYADSVKGRTISRDSSKNTLYQMSNRAEDTAVYCVRHNFGDSY

QGTLTVSSASTKGPSFLAPSSKTSGGTAALGLVYKDFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPANLSSGLEYSSXVNTSRVSLTVLHQDWLNGEKEYCKVSNKAL

DKTHTCPAPVAGSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPV

APIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTTIPVLDGSFLYSLTVDSRWFQGDVSCSM/MEALHNHTQ

QKSLSPGK

XENP14703 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD3 scFv-Fc(OKT10 H1-31 L1-47)) (配列番号99)

EVOLYESGGGLVOPGGSLRISCAASGFTSTYANSWYRQAPEGKLEWGRISKNNYATYADSVKGRTISRDSSKNTLYQMSNRAEDTAVYCVRHNFGDSY

WSFAYWGGGLTVSSKGPGSPSKRPOSSEKPGSCAVVQEPSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPV

QGALITISGAQPEADYCALWNSHNVVFGGTLLTVLEKSKDTHCPCPAPPVAGSPVLEPPKPKOTLMSRTPVTCVWVYDPEVTPKMSRTPVTCVWVYDPEVTP

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

PVLDGSFLYSLTVDSRWFQGDVSCSM/MEALHNHTQKSLSPGK

XENP14703 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD38(OKT10 L1-1.53)) (配列番号99)

DIVMTQSPSSAASYGDRNITTCRASQNDINVAWYDQKPSGSKALAYSRSYVDRFTGSSGIDFTLTISSLOPEDFATYCCQYDSPVLTGGGKLEIKRTVA

APSVHFFPPSDEQLKSGTASVCLNNYFPREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPY

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

XENP14704 抗CD38×抗CD3 Fab-scFv-Fc 重鎖(抗CD3 scFv-Fc(OKT10 H1-31 L1-47)) (配列番号98)

DIVMTQSPSSAASYGDRNITTCRASQNDINVAWYDQKPSGSKALAYSRSYVDRFTGSSGIDFTLTISSLOPEDFATYCCQYDSPVLTGGGKLEIKRTVA

APSVHFFPPSDEQLKSGTASVCLNNYFPREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPYREAKVQWVYDNLNPY

NAKTPPECOYNSTYRVSLELHQDWLNGEYKCKVSNKALAPIEKTSKAKGQPREQVTLPPSREEMTKNQV5LTCDSVGRPSDIAWESDQOPENNYKTT

LC (配列番号93)

【図17】

図19

XENP18971 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD36SP34_H1.32_L1.47mAb-scFv

HC 1 (配列番号:106)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
YSLWAIXWQGQITLTVTS/GKPGSPGSPSKRGS/QAVVTEPSPVTPGTTTGTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
SCDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGVHNAKTPREEYSTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKAL
PAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVSLTCDVSGFSPDSIAVEWSDGQPENNYKTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHT
QKSLSIHK

HC 2 (配列番号:07)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
YSLWAIXWQGQITLTVTS/GKPGSPGSPSKRGS/QAVVTEPSPVTPGTTTGTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
LIGGKAALTSQAQFEDADYYCALWYSHHWWFEGGKTLTVLFEKSDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGV
EVHNAKTPREEQYNTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKALPAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVLTCLVKGFPSPDSIAVEWNSGOPENNY
KTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHTQKSLSIHK

LC (配列番号:108)

DIVMTQSPSLSASVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALYASRYSVPDRFTGSGTDFLTLSIQPEDFATYCCQYDSPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVFIFPSDEQKLSGTASVCLINNFYREAKQWVNDALQNSQSEVTEQDSKOSTSISLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRSEC

図17

XENP13243 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD36SP34_H1.30_L1.47Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (配列番号:10)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
GOGITLTVTS/ASTKGPSVPLAPSISGFTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGVHNAKTPREEYSTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKAL
PAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVSLTCDVSGFSPDSIAVEWSDGQPENNYKTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHT
QKSLSIHK

HC 2 (scFv-Fc) (配列番号:01)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
YSLWAIXWQGQITLTVTS/GKPGSPGSPSKRGS/QAVVTEPSPVTPGTTTGTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
GGKAALTSQAQFEDADYYCALWYSHHWWFEGGKTLTVLFEKSDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGV
EVHNAKTPREEQYNTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKALPAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVLTCLVKGFPSPDSIAVEWNSGOPENNY
KTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHTQKSLSIHK

LC (配列番号:101)

DIVMTQSPSLSASVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALYASRYSVPDRFTGSGTDFLTLSIQPEDFATYCCQYDSPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVFIFPSDEQKLSGTASVCLINNFYREAKQWVNDALQNSQSEVTEQDSKOSTSISLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRSEC

【図18】

図18

XENP18967 抗CD36(OKT10_H1.77_L1.24)×抗CD36SP34_H1.32_L1.47mAb-scFv

HC 1 (配列番号:103)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
QGLITVTS/ASTKGPSVPLAPSISGFTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGVHNAKTPREEYSTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKAL
CDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGVHNAKTPREEQYNTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKAL
PAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVSLTCDVSGFSPDSIAVEWSDGQPENNYKTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHT
QKSLSIHK

HC 2 (配列番号:104)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
YSLWAIXWQGQITLTVTS/GKPGSPGSPSKRGS/QAVVTEPSPVTPGTTTGTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
QGLKAALTSQAQFEDADYYCALWYSHHWWFEGGKTLTVLFEKSDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGV
EVHNAKTPREEQYNTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKALPAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVLTCLVKGFPSPDSIAVEWNSGOPENNY
KTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHTQKSLSIHK

LC (配列番号:105)

DIVMTQSPSLSASVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALYASRYSVPDRFTGSGTDFLTLSIQPEDFATYCCQYDSPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVFIFPSDEQKLSGTASVCLINNFYREAKQWVNDALQNSQSEVTEQDSKOSTSISLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRSEC

【図20】

図20

XENP18989 抗CD36(OKT10_H1.1.24)×抗CD36SP34_H1.33_L1.47mAb-scFv

HC 1 (配列番号:109)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
GOGITLTVTS/ASTKGPSVPLAPSISGFTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
SCDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGVHNAKTPREEYSTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKAL
PAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVSLTCDVSGFSPDSIAVEWSDGQPENNYKTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHT
QKSLSIHK

HC 2 (配列番号:110)

EVOLVESGGIVQPGSURLSCAAGFTSTYAMINWVROAPGKGLFNUVEINPDSINTAVSKGRETISRDNSKNTLYOMNSLRAEDTAVYCCARYGNWFRYWV
YSLWAIXWQGQITLTVTS/GKPGSPGSPSKRGS/QAVVTEPSPVTPGTTTGTAAIGLCLKDIFPEPTVTSWNSGALTSGHHTFPAVFCGSLGTYLQFVHPEVFWYDGV
QGLKAALTSQAQFEDADYYCALWYSHHWWFEGGKTLTVLFEKSDKTHCPCPAPVAGPSVLEPPKPKDTLMSRPTPEVTCVWVHDPEVFWYDGV
EVHNAKTPREEQYNTYRVSILVHODWLNGKEYCKVSKNSKALPAPKTIKTSKAKGQREPQVYLPPSREEMTKNOVLTCLVKGFPSPDSIAVEWNSGOPENNY
KTPVLDSDSFFLYSLKTVDSRWEQDV/FCSCVMHEALHNHTQKSLSIHK

LC (配列番号:111)

DIVMTQSPSLSASVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALYASRYSVPDRFTGSGTDFLTLSIQPEDFATYCCQYDSPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVFIFPSDEQKLSGTASVCLINNFYREAKQWVNDALQNSQSEVTEQDSKOSTSISLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRSEC

【図21】

図21 XENP18973 粒CD38(OKT10_H1L1)×粒CD3(3P34_H1.31_L1.47)mAb-scFv
HC1(配列番号118)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
GGQTLTVYSS/ASTKGPSPVFLAPSKSTSSEGTAALGCLVYDFEPYPTWSWNSGALTSGHTHTPAVLCQSGLSESVTVPSSSLGTTQTCINNNHKSPTDVKDKEPK
SCDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGEYEVHNAKTKPREEYNTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKL
PAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESDGOPENNYKTTIPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号119)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
YWSFAWYQGQTLTVSS/GPKGPSPSKEPKGSSGKGSQAVVTCPEPSVYQPKGPSPRGLGNTKHAQGPARFSGSL
GKGKALTAISGAQDPEADYCAWLWYNNHAWVFGGTTKLV/EPSDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGE
VHNAKTKPREEQNSTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKLPAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESNGOPENNYK
TTPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
LC(配列番号120)
DIVMTQSPSLSAVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALIYASRYSGVDRFTGSGSTDFTLTSLOPEDFATYFCQDQDPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVHFFPSDEQKSTSASVCLINNYPREAKYQWVQDNALQNSQEVTEQDKOSTYSLTTSKADYERHKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGIC
LC(配列番号121)

図22 XENP18972 粒CD38(OKT10_H1L1)×粒CD3(3P34_H1.33_L1.47)mAb-scFv
HC1(配列番号115)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
GGQTLTVYSS/ASTKGPSPVFLAPSKSTSSEGTAALGCLVYDFEPYPTWSWNSGALTSGHTHTPAVLCQSGLSESVTVPSSSLGTTQTCINNNHKSPTDVKDKEPK
SCDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGEYEVHNAKTKPREEYNTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKL
PAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESDGOPENNYKTTIPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号116)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
YWSMFDWGGTGLTVSS/GPKGPSPSKEPKGSSGREGS/QAVVTCPEPSVYQPKGPSPRGLGNTKHAQGPARFSGSL
LKGKALTAISGAQDPEADYCAWLWYNNHAWVFGGTTKLV/EPSDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGE
VHNAKTKPREEQNSTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKLPAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESNGOPENNYK
TTPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
LC(配列番号122)
DIVMTQSPSLSAVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALIYASRYSGVDRFTGSGSTDFTLTSLOPEDFATYFCQDQDPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVHFFPSDEQKSTSASVCLINNYPREAKYQWVQDNALQNSQEVTEQDKOSTYSLTTSKADYERHKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGIC
LC(配列番号123)

【図23】

図23 XENP18973 粒CD38(OKT10_H1L1)×粒CD3(3P34_H1.31_L1.47)mAb-scFv
HC1(配列番号118)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
GGQTLTVYSS/ASTKGPSPVFLAPSKSTSSEGTAALGCLVYDFEPYPTWSWNSGALTSGHTHTPAVLCQSGLSESVTVPSSSLGTTQTCINNNHKSPTDVKDKEPK
SCDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGEYEVHNAKTKPREEYNTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKL
PAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESDGOPENNYKTTIPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
QKSLSLSPGK

HC2(配列番号119)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTSRSWVYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
YWSFAWYQGQTLTVSS/GPKGPSPSKEPKGSSGREGS/QAVVTCPEPSVYQPKGPSPRGLGNTKHAQGPARFSGSL
GKGKALTAISGAQDPEADYCAWLWYNNHAWVFGGTTKLV/EPSDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGE
VHNAKTKPREEQNSTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKLPAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESNGOPENNYK
TTPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
LC(配列番号120)
DIVMTQSPSLSAVGDRVTITCRASONVDTNVAWYQKPGSPKALIYASRYSGVDRFTGSGSTDFTLTSLOPEDFATYFCQDQDPLTFGGTLEIK/RTV
AAPSVHFFPSDEQKSTSASVCLINNYPREAKYQWVQDNALQNSQEVTEQDKOSTYSLTTSKADYERHKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGIC
LC(配列番号121)

【図24】

図24 XENP18972 粒CD38(OKT10_H1L1, CD38slow)×粒CD3(3P34_H1.33_L1.47, CD3med)Fab-scFvFc
HC1(Fab-Fc) (配列番号121)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTTYSAMNNWYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
GGQTLTVYSS/ASTKGPSPVFLAPSKSTSSEGTAALGCLVYDFEPYPTWSWNSGALTSGHTHTPAVLCQSGLSESVTVPSSSLGTTQTCINNNHKSPTDVKDKEPK
SCDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGEYEVHNAKTKPREEYNTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKL
PAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESDGOPENNYKTTIPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
QKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc) (配列番号122)
EVOLVSEGGIVQPGGSLRISCAASGFTTYSAMNNWYRQAPKGLEWSEINPDSINTVATSKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSRAEDTAVYCYCARYGNWFPYW
YWSMFDWGGTGLTVSS/GPKGPSPSKEPKGSSGREGS/QAVVTCPEPSVYQPKGPSPRGLGNTKHAQGPARFSGSL
LKGKALTAISGAQDPEADYCAWLWYNNHAWVFGGTTKLV/EPSDKTHICPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRPTVCTVWDXKHPDEPEVKINWVYDGE
VHNAKTKPREEQNSTYRVS/LVLUHQDWLNGEYKCKVSKNKLPAPIEKTSKAKGCPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCDSGPSPDIAVEWESNGOPENNYK
TTPVLDSDSFYLSKLTVDSRWEQGDYFCSVMHEALHNHT
LC(配列番号123)

【図25】

XENP13544:抗CD38(OKT11_H11_1, CD38low)×抗CD3(H1_79_L1_48)Fab-sc-Fc
H1(Fab-Fc)(細胞効率: 144)
GQGTIVLTVSSASTKGPSPVFLPAPSSKTSGETAALCIVDLYFPEPATPSWNSALTSVEHTFPAVOLPSGLSSESVTUPSSLELTQYCNVNHPSDTRKDVKEPK
SECDKTHICCPAPPIAGPSYFLPPRKPDTMLMSRPTPECVWVDKHEDPEKVNWYDGEVHEKTRPEFENNTYRVSUATLVHODWNGKEYCKCCKUSNKA
LPAPIETIKSKAGKGPQRPQVTLPPSREEMTKNQYSLTCD9GPYPSDIAEWEDGPPENNYKTPYLDGSFISLYKSLYKDRSEWQGDYFCSYMWHEALHNRY
TOKSISLSPGK
■ 25

HC2(scFv-Fc)(配列番号125)

10/20/2012 126

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWNTDTNVAWYQQKGSPKALIASYRSGVPDRFTGS>DFLTISLOPEDATFCQYDSYPLTGGGTKEIKRTV

【図27】

図 27

>sp|P07766|CD

(配列番号130)
MQSGTHWVRLGLCLLSVGVWQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQ
HNDKNIKGDEDDKNGSDEDHLSLKFESELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLRARVCE
NCMIEDMUVMSVATIVI/DICITGGLLLLVYYWSKRNRAKAKPVTGRAGAGGRQRQRQNKR
PPVNPNDYEPIRKGQRLYSGLNRRI

【図28】

图 28

ヒトCD38配列、「/」は、細胞外ドメイン(ECD)との接合部を示す

(配列番号131)

MANCFSPVSGDKPCRLSRRQAQLCLGSVILVLVILVLA VV/PVRWRRQWSPGPTKRFPEVTLARCVKYTEIHPMRHVDQSVDWDAFKGAFISKHCPNITEEYQPLMLKGQTQVPCNKILLWSRIRKDLAQHQTQVQRDMFTLIEDTLLGQYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVBHVMNLNGRSRKFIDKNSTFGSVVEHNLQPKEVQTLAEWVHGGREDSRDLCDPTKLEISIISKRNQFSCNKIYRPFKDLQCVKNPDESSCTSEI

EGD-104 (配列番号122)

VPRWRQWSPGPTKRFPTVLRACVKYTEIHPERMHRVHDQCWSVDAFKGAFISKHCNPITEYDQLMKGQTVP
NKILLWSRKDLAQHQTQVQRDMFTLEDTLGQYALLTWCGEFNTSKINYQSCPDRWKDC
SNPNPVSFVWKTVSRRFAAEACDVHVHMLNGRSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLOPEKVTLEA
WVHGGBEDSBDLCDPTIKEFISIJKBNIOECKNIVYRPLKELCVPKVNPKEDSSCTEL

【図26】

【図29A】

图 29A

单量体1	单量体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30】

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

【図31】

変異体	変異体、統き
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32】

図32

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

【図33A】

図33A

scFv単量体	Fab単量体
ヘテロ二量体pI変異体S364K/E357Q	ヘテロ二量体化pI変異体L368D/K370S
(GKPGS) _n を含むが、これに限定されない任意選択のscFv荷電リンクー(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にに対しては±428L/434S(任意選択)	FcRnにに対しては±428L/434S(任意選択)
抗CD3のscFv	抗CD38のscFv

正荷電scFvリンクー

名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGGGGGGGS	15	0	133
Whittleリンクー	GSTGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	134
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	135
+B	GKGGSKGKGSGKGGS	15	+3	136
+C	GGKGSGKGKGSGKGGS	15	+3	137
+D	GGGKGSGGGKGSGGGKS	15	+3	138
+E	GKGKGKGKGKGKS	15	+6	139
+F	GGGGKGKGKGKGGS	15	+3	140
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	141
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	142
+I	GKGKGKGKGKGKGKS	20	+8	143
負荷電scFvリンクー				
名称	配列	長さ	電荷	配列番号
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGGGGGGGGGS	20	0	144
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEFD	14	-4	145
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	146
-C	GGEGSGGGEGSGEGGS	15	-3	147
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	148
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	149
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	150
-G	GEGESGEGESGEGESGESES	20	-8	151

【図33B】

図33B
scFvリンクー

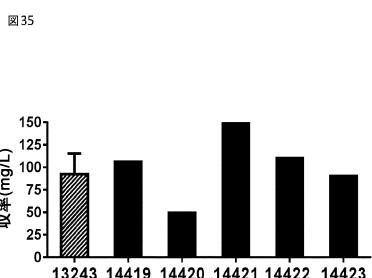
GGGGSGGGGGGGGG (配列番号152)
GGGGSGGGGGGGGGGG (配列番号153)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号154)
PRGASKSGSASQGTGSAPGS (配列番号155)
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG (配列番号156)
GTSGSSGSGSGGGGGGG (配列番号157)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS (配列番号158)

【図34】

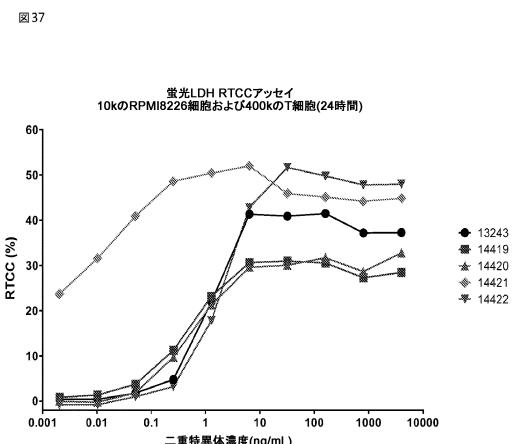
図34

XENP	ヘテロ二量体歪曲 変異体、鎖1	ヘテロ二量体歪曲 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35】

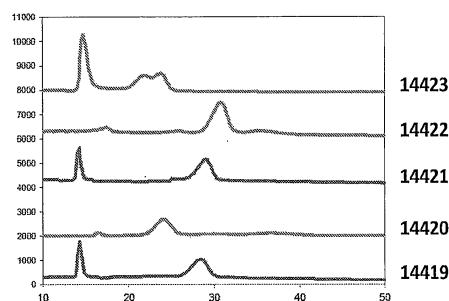


【図37】



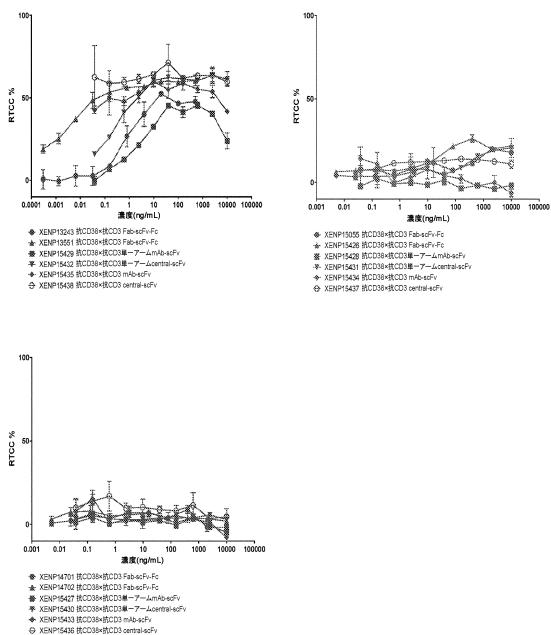
【図36】

図36



【図38】

図38



【図39】

図39

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

HC1(配列番号159)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/EVQLVESGG_GLVQPGGSLRLSCAASGFT_{SY}AM/NW_RQAPGKLEWV_RISKYNNYATY_AD_SV_KGRFTISR_DSKNTLYQMN_SRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY_SW_FAYWGGQTLTV_T

HC2(配列番号160)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/EVQLVESGG_GGGLVQPGGSLRLSCAASGFT_{SY}AM/NW_RQAPGKLEWV_RISKYNNYATY_AD_SV_KGRFTISR_DSKNTLYQMN_SRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY_SW_FAYWGGQTLTV_T

LC(配列番号161)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNV_AWYQQKPGQSPKALI_SAS_YR_SGV_PDRFTGSG_GTDF_LTISS_LQ_PEDFATYFCQ_QYDSVPLTFGGGT/LEI_KRTV_AAPS_VFI_PPSD_EQL_KSG_TAS_VCLNNF_PREAK_VQ_WK_VD_NALQ_SGN_SQESVTEQD_SKD_TST_SL_SLT_LSK_AD_EY_KH_VY_CE_VTHQGLSS_PVT_KS_FNR_GEC

【図40】

図40

XENP14420 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)mAb-scFv

HC1(配列番号162)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/EVQLVESGG_GLVQPGGSLRLSCAASGFT_{SY}AM/NW_RQAPGKLEWV_RISKYNNYATY_AD_SV_KGRFTISR_DSKNTLYQMN_SRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY_SW_FAYWGGQTLTV_T

HC2(配列番号163)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/QAV_TQE_PSLTV_SPG_TGT_TLCG_SST_GAV_TTS_NY_AW_VQ_QK_PG_KSP_RGL_IGT_NK_RAP_GV_PAF_SGS_LGG_KAA_LTS_GQ_PED_EAD_YY_CAL_W_S

LC(配列番号164)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNV_AWYQQKPGQSPKALI_SAS_YR_SGV_PDRFTGSG_GTDF_LTISS_LQ_PEDFATYFCQ_QYDSVPLTFGGGT/LEI_KRTV_AAPS_VFI_PPSD_EQL_KSG_TAS_VCLNNF_PREAK_VQ_WK_VD_NALQ_SGN_SQESVTEQD_SKD_TST_SL_SLT_LSK_AD_EY_KH_VY_CE_VTHQGLSS_PVT_KS_FNR_GEC

【図41】

図41

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

HC1(配列番号165)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/EVQLVESGG_GGGLVQPGGSLRLSCAASGFT_{SY}AM/NW_RQAPGKLEWV_RISKYNNYATY_AD_SV_KGRFTISR_DSKNTLYQMN_SRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY_SW_FAYWGGQTLTV_T

HC2(配列番号166)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD_{RSW}MNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN_{NSKNT}LYLQMSLRAEDTAVYYCARYGNWFPWGGQTLTVVS/ASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP_{AVL}QSSGLYSLSSVTV_PSSSLGTQTYICNVNHPK_STDVKDVKV_EPKSCDKTHTCP_CPA_PVG_APSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDKHEDEPVFKNWWYDGVEVHN_ATKPREEEYNS_TYRVSVLTVLHQDWLN_GKEYCKVSNKALPAPIEK_TISAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGF_PSDIAVEWE_SDQ_PENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSLKTV_DKSRW_EQGDVFCSVM_IMEALHN_HY_TQKSLSPGK_GGGGGSGGGGGGS/EVQLVESGG_GGGLVQPGGSLRLSCAASGFT_{SY}AM/NW_RQAPGKLEWV_RISKYNNYATY_AD_SV_KGRFTISR_DSKNTLYQMN_SRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY_SW_FAYWGGQTLTV_T

LC(配列番号167)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNV_AWYQQKPGQSPKALI_SAS_YR_SGV_PDRFTGSG_GTDF_LTISS_LQ_PEDFATYFCQ_QYDSVPLTFGGGT/LEI_KRTV_AAPS_VFI_PPSD_EQL_KSG_TAS_VCLNNF_PREAK_VQ_WK_VD_NALQ_SGN_SQESVTEQD_SKD_TST_SL_SLT_LSK_AD_EY_KH_VY_CE_VTHQGLSS_PVT_KS_FNR_GEC

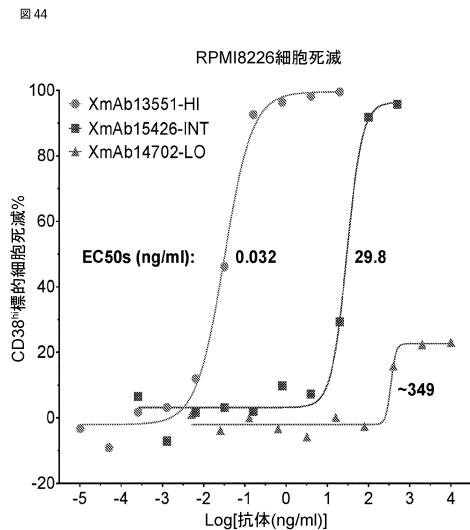
【図42】

図42
XENP14422 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)单一アームcentral-scFv
HC1(配列番号168)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMSIRTPPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEE
YNSLTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVTPPSREEMTKNQSVLTDVSGFYP
DIAWEVESDGQPENNYKTPVLDSDGSFLYSLKTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
HC2(配列番号169)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMSLRAEDTAVYCCARYGNWFPWGGQTLTVSS/ASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYPPEPVTVS
WNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHHPSNTKVDKVEPKSCGGGGSGGGG/EVQL
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMINWVRQAPGKLEWVGRISKYYNATYYADSVKGRFTISRDKNTLYL
QMSLRAEDTAVYCCARYGNWFPWGGQTLTVLQSSGKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGS
GGTTLTCGSSSTGAVITSNANWVQQKPGKSPRGLIGGTTKRAPGVPARFSGSLLLGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWWFGGTTLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPDTLMSIRTPPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVY
TLPSPREQMTKNQVKLTCVKGKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFLYSLKTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
LC(配列番号170)
DIVMTQSPSSLASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSLQ
EDFATYFCQYDQSYPLTFGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTYLSLSTLTKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

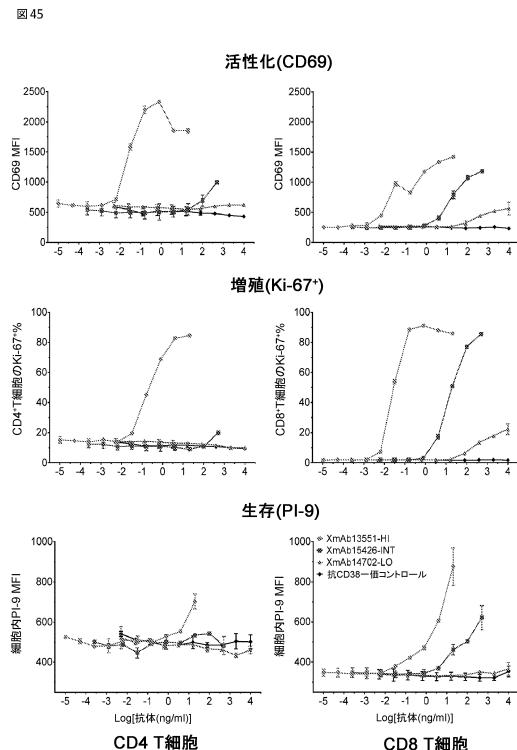
【図43】

図43
XENP14423 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.30_L1.47)central-scFv
HC1(配列番号171)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMSLRAEDTAVYCCARYGNWFPWGGQTLTVSS/ASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYPPEPVTVS
WNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHHPSNTKVDKVEPKSCGGGGSGGGG/EVQL
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMINWVRQAPGKLEWVGRISKYYNATYYADSVKGRFTISRDKNTLYL
QMSLRAEDTAVYCCARYGNWFPWGGQTLTVLQSSGKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGSCKPGS
GGTTLTCGSSSTGAVITSNANWVQQKPGKSPRGLIGGTTKRAPGVPARFSGSLLLGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWWFGGTTLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPDTLMSIRTPPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKG
QPREPQVYTLPSREQMTKNQVKLTCVKGKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFLYSLKTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
LC(配列番号172)
DIVMTQSPSSLASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTSSLQ
EDFATYFCQYDQSYPLTFGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTYLSLSTLTKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図44】



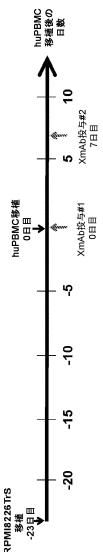
【図45】



【図46】

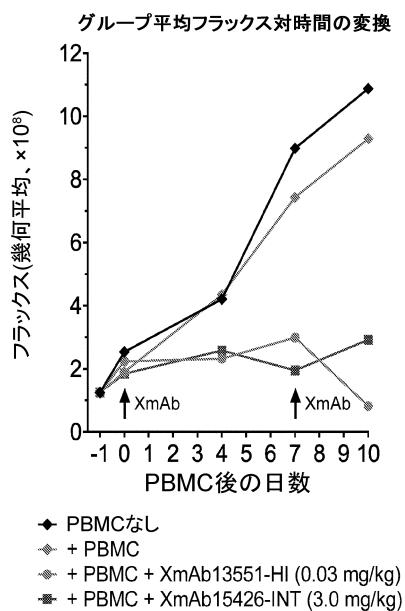
46

研究デザイン
-NSGマウスにEx10¹⁰ RPMI8226T細胞(多発性骨髓腫、ルシフェラーゼを発現する)を移植
-マウスに毎日日に10¹⁰トーピーPMBC-IP移植
-腫瘍負荷量を生じる量でシングル体CTP治療
-腫瘍負荷量を生じる量で二回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で三回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で四回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で五回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で六回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で七回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で八回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で九回投与
-腫瘍負荷量を生じる量で十回投与



【図47】

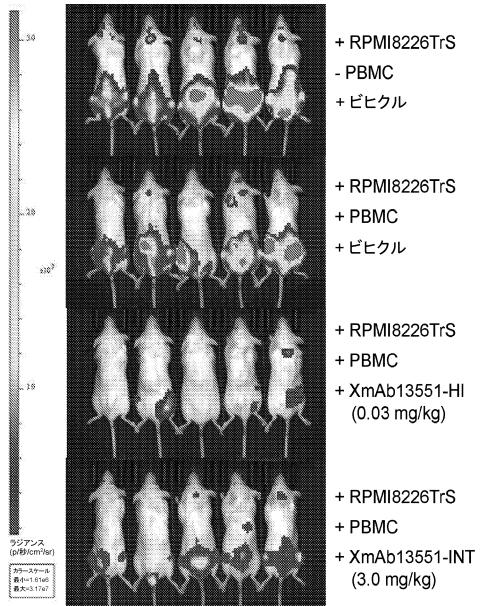
47



【図48】

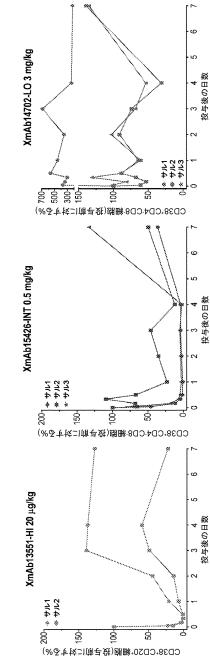
图 48

生物発光画像(10日目)



【図49】

49



【図50】

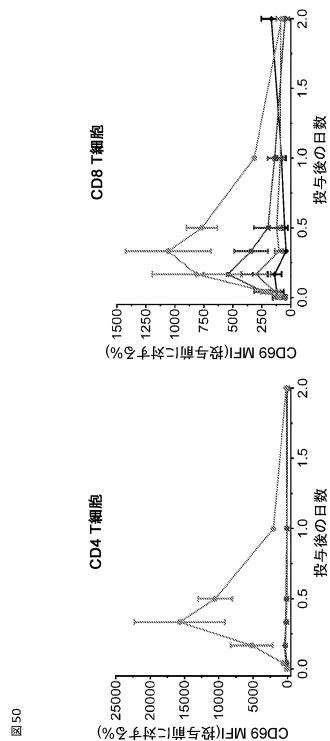


図50

【図51】

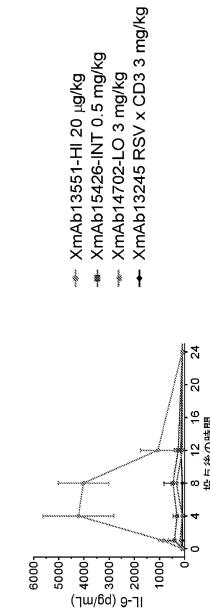


図51

【図52】

図52
XENP15427 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.31_L1.47)単一アードmAb-scFv
HC1(配列番号174)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMSRTPETCVCVVDVKHEDPEVKFNWYVGDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVVSNLTVLHQDWLNGKEYCKCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREQPVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVYPSDIAWEQDSGQPNENYKTTTPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
HC2(配列番号175)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWVNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSNLSRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLTVSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLCKDVFPEPVTVSSWNSGALTSGVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTVKDKVPEKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMSRTPETCVCVVDVKHEDPEVKFNWYVGDGEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREQPVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVYPSDIAWEQDSGQPNENYKTTTPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
HC2(配列番号176)
DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOYDSPLTFGGGTKEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLKSLADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFRNGEC

【図53】

図53
XENP15428 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1.33_L1.47)単一アードmAb-scFv
HC1(配列番号177)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMSRTPETCVCVVDVKHEDPEVKFNWYVGDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVVSNLTVLHQDWLNGKEYCKCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREQPVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVYPSDIAWEQDSGQPNENYKTTTPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
HC2(配列番号178)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWVNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSNLSRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLTVSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLCKDVFPEPVTVSSWNSGALTSGVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTVKDVKVPEKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMSRTPETCVCVVDVKHEDPEVKFNWYVGDGEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREQPVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAWEWNSNGOPENNYKTTPPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWRQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAM5WVROAPGKGLEWVGRISKYNNAYATYADSVKGRFTISRDDSKNNTLYQMSNLSRAEDTAVYYCVRHGNFEDSYSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVITNSYANWVQQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL
LC(配列番号179)
DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOYDSPLTFGGGTKEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLKSLADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFRNGEC

【図54】

図54

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

HC1(配列番号180)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVVGVEVHNNAKTKPREEE
YNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQSVLTCDFSGFVPS
DIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

HC2(配列番号181)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWMNWRQAPGKGLEWWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVKDVEPKSCDKTHTCPCPAPPAG
PSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNL
GKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

LC(配列番号182)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDYSPLTFGGGTGLEK/RTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTLSLTLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図55】

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)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVVGVEVHNNAKTKPREEE
YNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQSVLTCDFSGFVPS
DIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

HC2(配列番号184)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWMNWRQAPGKGLEWWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVKDVEPKSCDKTHTCPCPAPPAG
PSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMWVNRQAPGKGLEWWVGRISKYNNATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
GTVTLTCGSSTGAVTTSNANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWW/FGGGTKLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTL
PSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

LC(配列番号185)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDYSPLTFGGGTGLEK/RTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTLSLTLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図56】

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)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVVGVEVHNNAKTKPREEE
YNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQSVLTCDFSGFVPS
DIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

HC2(配列番号187)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWMNWRQAPGKGLEWWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVKDVEPKSCGGGGGGSGVQVLE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMWVNRQAPGKGLEWWVGRISKYNNATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
GTVTLTCGSSTGAVTTSNANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWW/FGGGTKLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTL
PSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

LC(配列番号188)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDYSPLTFGGGTGLEK/RTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTLSLTLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図57】

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)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVVGVEVHNNAKTKPREEE
YNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQSVLTCDFSGFVPS
DIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

HC2(配列番号190)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFDSRSWMNWRQAPGKGLEWWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVKDVEPKSCGGGGGGSGVQVLE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMWVNRQAPGKGLEWWVGRISKYNNATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVVYCARCNGWFPYWGQGTIVTSS/ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS
GTVTLTCGSSTGAVTTSNANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWW/FGGGTKLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTL
PSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPKG

LC(配列番号191)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDYSPLTFGGGTGLEK/RTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVQKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTLSLTLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図62】

图 62

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

HC1(配列番号204)

EVOLVESGGGLVQPGGSSLRSCA5GFDTSBSSWMNVRRAOPKGKGLEWEVNSINPDSTSYTATSVKGFRFTSRSRDSKNT
LYLQMSNLRAEDTAVVARYCARYNNWFYVWQGDTLVTSV[ASTKGWPFVPLASSPKTSSTGGTAALCLVGLVWVPPFPTV
WNSGALTSGVHTPVAQLOSSLYVSSVTPVSSPLSSQTCYVNTCNVHPKSPTDVKVKPEVCKSDTHTCPCCPAPVPG
PSVFLPPPKPKDTLMSPTEVTCVVVDKHPDEPVFKWNVWYDGVVNEHNAKTKPREEEYNSTRVSVSLVHQLDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKCKAQPGRPEVYVTLPPSREEMTKNQSLTCDGFSYPSDIAWEWSDGQPNENNYKTP
PLVTDGSDGFSFLYSLTKVSRKVRQEGDFFCSVMWEHALHNQYTKQLSSLPKG

HC2(配列番号205)

LC(配列番号206)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNWAQYQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDFRTGSGSTDFTLTISSLQPEDFATVFCQCYDSPLFTGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEFQDFKSDTSYLSSTI~~T~~LSKADYFHKVYACFVTHOGISSPVTKSENRGFC

【 図 6 3 】

63

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

HC1(配列番号207)

EVQLVSEGGLVPGSRLSCLSAASGDFPSBSWMNVRQAPGKLEWVSEINPDSSTINYATVSKGRFTISRDNKNT
LYLQMSNRLAEDTAVYCCARQNWFPWGGTTLVTSS/ASTKGPSVFLPAPSSTSQQTLALGCKLVDYFPEPVTVS
WNGSALTSGHVFPTPAVLQGSLSYLSSLTVTPPSLGGTQYTCINWNVHPSKDTWDVCKVPEKSDCKTHTPCPAPVAG
PSVFLFPCKPKDTLMSRTPTEVTVKVVDDKHEPDEPFVNWYDVGVEVHNAAKTPREEEYNTYRVSVLTVLHDWLN
GKEYKCSFKNALLPAPIEKTSKAGQPRQVYTLPPSREEMTQNVQLSTCDSVGFYPSDIAVEWESDGQPEPNNTTP
PLVSDGSDGFLYSLKTVDSKWRSEWGFDSVCSVMHEALHNHYTQSKLSLSPGK

HC2(配列番号208)

EVQLVSEGGLVQPGSRLSACASGFDPSWSWWNRQAPGKLEWSEINPDSSTINYATSVKGRTFIRSDNKSNTYLYQLNSMLRAEDTAVYCCNQWNPWFYWGQTLTVTSS/ASTKQGSVPFLAPPSSKSTQGAALGCKLVDYFPEVTVWSNGLSQTGHTFPVQLGSQSLSSLTVTPSSQTLTQYIICNWNHPSKNTVWCKVPEKSGCGGSSGGSQEVSESGGGGLQVPGGSRLSACASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGIRSKYNNYATYADSVKGRTFIRSDNKSNTLYLQGTVTTLTGCSSSTGAVTISYANWVQOKPGKPRGLGGTNTKRCAPGVAPFGRSGSSGKKAALTAQDPEADYCVLAYSNHWVFGGGTKLTVLGGGGGGGGSKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDKHEDPEVKFNWVGDVEVHNAKTPREQVNSTYTRVSVLTWHQDWLNGKEYCKVSKNALKAPIETKISKAGQRPQEVVTLPSREQMTKQNVKQLTCLVKFQYPSDIAWEVENSEQGPENNYKTPPPVLDSDGSFFYLSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号209)

DIVMTQSPSSLASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQKPGQSPKALIYSASYRSQVPDRFTGSGSTDFTLTISSQLP
EDFATYFCQQYDPSYPLTFGGGTKLEI/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDTSTYLSLTLTKADYEHKHYVACEVTHQGLSPVTKSFSNRGEC

【図 6.4】

【図 6.5】

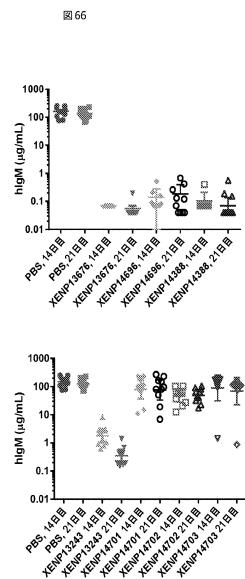
图 64

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

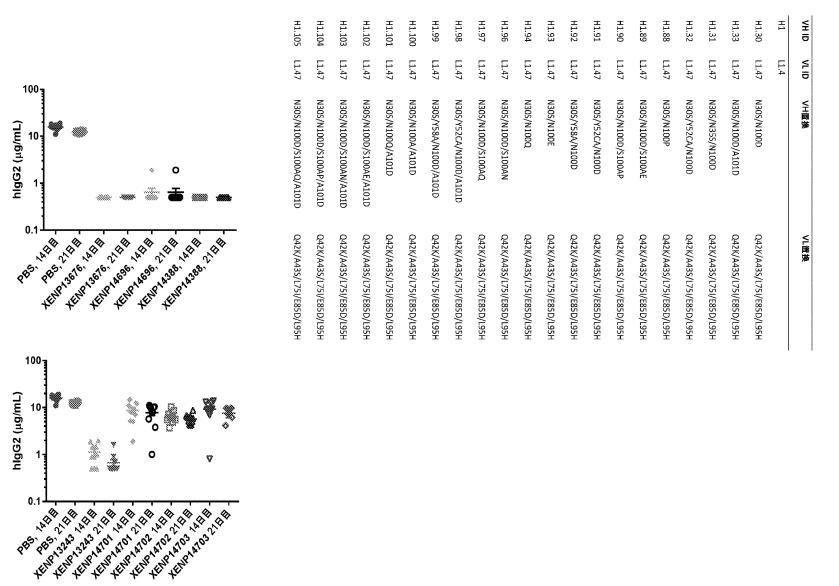
图 65

	DNA量(%)				
プール	軽鎖	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67A】



【図 6.7.B】

【図 6 8 A】

图 67B

VH ID	VL ID	VH置換	VL置換
H1.106	L1.47	N305/Y52CA/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.107	L1.47	N305/Y52CA/Y58A/N100A	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.108	L1.47	N305/Y52CA/Y58A/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.109	L1.47	N305/Y52CA/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

H1_L1.4

列傳第

EVQLVSEGGLVQPGGSILRSACASFTVYAMINWVRQAPGKLEWVRIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDS
KNTLYQLQMSNRRAEVTYVCRHGNFQDGSYSSWFAWYGGTILTVSNSGPKGSKGPSGKPSGKPSQAVVTQE
PLSVTSPGGTVLTCGSGTVAFTSNTYANWVQKQPGKPSRPLGIGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYCALVWSNHWVFFGGTKTLVGLSHHHHHH

配列番号211

EVQLVSEGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWWQRQAPGKLEWVGIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYQLQMSRNRADETVQVCHRGHDFGSYSSWFAWGGTLTWVTSVSGPKGSKGPKGSKGPKGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVLTCGSGTVAWSNTVSYANWVQQKPGKSPRGLIGGNTKRAQPVGPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYCYLWSNHVFWGGTKTIVL

配列番号212

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIKS~~Y~~YADSVKG~~Y~~RFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVRHGNFGDSYVSWFAYWQGQTLTVSS

配列番号213

QAVVTQEPSTLVSPGGTVLTCGSSGTAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHVWFGGGTKLTVL

【図 6 8 B】

図68B
H1.30_L1.47

配列番号214
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号215
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号216
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSS

配列番号217
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

図68C
H1.33_L1.47

配列番号218
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDTWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号219
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDTWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号220
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDTWGQGTLTVSS

配列番号221
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 D】

図68D
H1.31_L1.47

配列番号222
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号223
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号224
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSS

配列番号225
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

図68E
H1.32_L1.47

配列番号226
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号227
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号228
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLTVSS

配列番号229
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 F】

図68F	図68G
H1.88_L1.47	H1.89_L1.47
配列番号230	配列番号234
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号231	配列番号235
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号232	配列番号236
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号233	配列番号237
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 H】

図68H	図68I
H1.90_L1.47	H1.91_L1.47
配列番号238	配列番号242
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号239	配列番号243
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号240	配列番号244
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKNNYATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSFAYWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQE PSLTVPSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH
配列番号241	配列番号245
QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図68J】

図68J

H1.92_L1.47

配列番号246

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号247

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号248

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号249

QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図68K】

図68K

H1.93_L1.47

配列番号250

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGESVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号251

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGESVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号252

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGESVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図68L】

図68L

H1.94_L1.47

配列番号254

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号255

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号256

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFAWYGQGTLTVSS

配列番号257

QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図68M】

図68M

H1.96_L1.47

配列番号258

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号259

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYSWFAWYGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号260

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYSWFAWYGQGTLTVSS

配列番号261

QAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVITSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図68N】

図68N

H1.97_L1.47

配列番号262

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号263

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号264

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE

配列番号265

QAVVTQEPSLTSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

【図68O】

図68O

H1.98_L1.47

配列番号266

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号267

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号268

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE

QAVVTQEPSLTSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

【図68P】

図68P

H1.99_L1.47

配列番号270

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号271

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号272

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGDVSYWSFEDYWGQGTLTVSS

配列番号273

QAVVTQEPSLTSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

【図68Q】

図68Q

H1.100_L1.47

配列番号274

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGASVSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号275

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGASVSFEDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

配列番号276

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCVRHGNFGASVSFEDYWGQGTLTVSS

QAVVTQEPSLTSPGGTVLTCGSSTGAVTNSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHH

【図68R】

図68R

H1.101_L1.47

配列番号278

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFWDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号279

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFWDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号280

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFWDYWGQGTLTVSS

配列番号281

QAVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図68S】

図68S

H1.102_L1.47

配列番号282

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号283

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号284

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSS

配列番号285

QAVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図68T】

図68T

H1.103_L1.47

配列番号286

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFWDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号287

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFWDYWGQGTLTVSS

配列番号288

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFWDYWGQGTLTVSS

配列番号289

QAVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図68U】

図68U

H1.104_L1.47

配列番号290

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号291

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号292

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFWDYWGQGTLTVSS

配列番号293

QAVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGATTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 V】

図68V

H1.105_L1.47

配列番号294

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDFWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号295

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDFWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号296

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDFWGGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号297

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 W】

図68W

H1.106_L1.47

配列番号298

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号299

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号300

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号301

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 X】

図68X

H1.107_L1.47

配列番号302

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号303

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号304

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号305

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図 6 8 Y】

図68Y

H1.108_L1.47

配列番号306

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号307

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号308

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTIVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号309

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図68Z】

図68Z
H1.109_L1.47

配列番号310

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYWSWFDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTTQ
EPSLTVPSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号311

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYWSWFDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTTQ
EPSLTVPSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号312

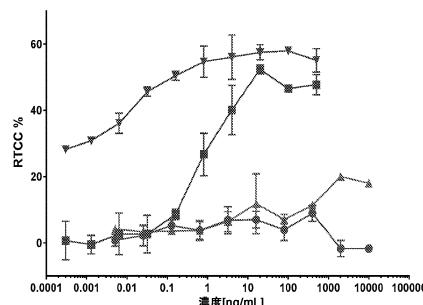
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYWSWFDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTTQ

配列番号313

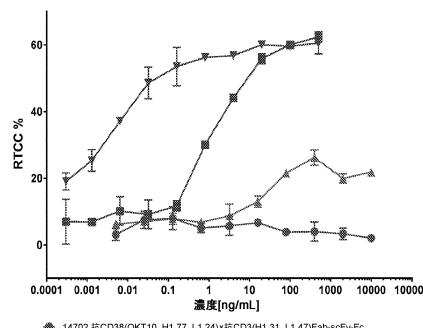
QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWFVGGGTKLTVL

【図69】

図69

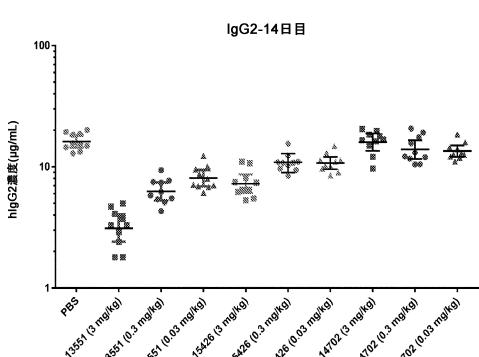
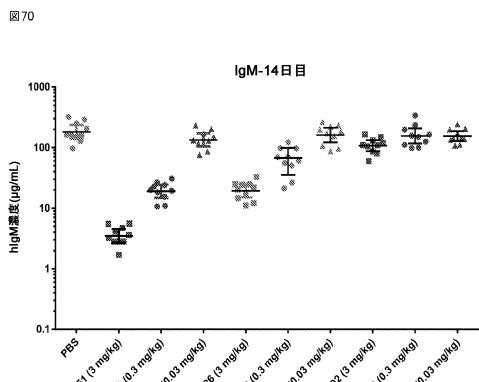


● 14701 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_31_L1.47)Fab-scFv-Fc
○ 13243 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_30_L1.47)Fab-scFv-Fc
▲ 15051 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_33_L1.47)Fab-scFv-Fc
△ 13524 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_30_L1.47)Fab-scFv-Fc



● 14701 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_31_L1.47)Fab-scFv-Fc
○ 13551 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_30_L1.47)Fab-scFv-Fc
▲ 15426 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_33_L1.47)Fab-scFv-Fc
△ 13243 抗CD38(OKT10_H1L1)×抗CD3(H1_30_L1.47)Fab-scFv-Fc

【図70】



【図71】

図71

XENP15049 抗CD19(4G7_H1.227_L1.199)×抗CD3(H1.30_L1.47)Fab-scFv-Fc

H01(Fab-Fc)(配列番号314)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGGLEWIGYINPYNDGTYNEFKGRVTISDKSKT
AYMLQNSLRSEDTAVYYCARGTYYGTRVFWGQGTLTVSSA5TKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVKDKVVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPTEVTVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGVEVHNAAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKKVSNKALPAPIEKTSKAKGQREPQVYTLPPSREEMTRKNQVSLTCDSFGPSDIAVEWSDEGQOPENNYK
TTPPVLDSDGSFFYLSKLTVDKSRWVEQDGFVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号315)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYWSWFDYWGQGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTTQEPS
LTSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

LC(配列番号316)

DIVMTQSPATLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLSNGVDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPTITGGGTLEKRTVAAAPSFVIFPSDEQLKSGTASVCLNNIFYPREAKVQWVKDNAQGS
GNSQE5VTEQDKSDSTYLSSTLTLKADYEHKVVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図72】

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320)

EVQLVESGGGLVKPGGLSLRLSCAASGYTFTSYVMHWVVRQAPGGLEWIGYINPYNDGTYNEFKGRVTISDKSKSTAYMELSSRLSEDATAVYCCARTYYGTRVFDWQGTLTVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTS GTAAALGCLVKDYPPEPVTVWSNGALTSGVHFTPAVLQSSGLYLSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPSPDTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESDGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号318)

EVQLVESGGGLVQPGGLSLRLSCAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号319)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLSNGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPTFGGGTLEKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQCGNSQESVTEQDSKDSKDTSTSLLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図73】

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)

EVQLVESGGGLVKPGGLSLRLSCAASGYTFTSYVMHWVVRQAPGGLEWIGYINPYNDGTYNEFKGRVTISDKSKSTAYMELSSRLSEDATAVYCCARTYYGTRVFDWQGTLTVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTS GTAAALGCLVKDYPPEPVTVWSNGALTSGVHFTPAVLQSSGLYLSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPSPDTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESDGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号321)

EVQLVESGGGLVQPGGLSLRLSCAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号322)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLSNGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPTFGGGTLEKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQCGNSQESVTEQDSKDSKDTSTSLLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図74】

図74

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号323)

QVQLVQSGAEVKPGASVKSCASKAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESDGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号324)

EVQLVESGGGLVQPGGLSLRLSCAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号325)

QIVLTQSPSSLASVGDRVTITCRASSSVYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYCCQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSKDTSTSLLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図75】

図75

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号326)

QVQLVQSGAEVKPGASVKSCASKAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESDGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号327)

EVQLVESGGGLVQPGGLSLRLSCAASGYTFTSYAMMWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDKSNTLYLQMNSLRAEDATAVYCCVHRGNFGDSYVSWFAYWQGTLTVSSKGPGSKPGSKPGSKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQOKPGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVDVKHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号328)

QIVLTQSPSSLASVGDRVTITCRASSSVYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYCCQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSKDTSTSLLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図76】

図76

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号329)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQFQGRVTITADKSI
STAYMELLSRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号330)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKANNNYATYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
SLTSPGTVTLTCGSSGTAVITSYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYCALWYSNHVWFGGGTAKLTVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
VKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNOVQLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号331)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFOQQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図77】

図77

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号332)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQFQGRVTITADKSI
STAYMELLSRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号333)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKANNNYATYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
LTSPGTVTLTCGSSGTAVITSYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYSNHVWFGGGTAKLTVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNOVQLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号334)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFOQQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図78】

図78

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号335)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQFQGRVTITADKSI
STAYMELLSRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号336)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKANNNYATYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
LTSPGTVTLTCGSSGTAVITSYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYSNHVWFGGGTAKLTVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNOVQLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号337)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFOQQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図79】

図79

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号338)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQFQGRVTITADKSI
STAYMELLSRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号339)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKANNNYATYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFP
LTSPGTVTLTCGSSGTAVITSYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYSNHVWFGGGTAKLTVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKDQTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNOVQLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号340)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFOQQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図80】

図80

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号341)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLVTSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号342)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVWFAVWGGTLYVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAATTSNYANWVQQKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPE
KFNWYDGEVHNAKTKPREEQYNTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

LC(配列番号343)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNAQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図81】

図81

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号344)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLVTSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号345)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAVWGGTLYVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAATTSNYANWVQQKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPE
KFNWYDGEVHNAKTKPREEQYNTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

LC(配列番号346)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNAQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図82】

図82

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号347)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLVTSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号348)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAVWGGTLYVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAATTSNYANWVQQKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPE
KFNWYDGEVHNAKTKPREEQYNTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

LC(配列番号349)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNAQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図83】

図83

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号350)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLVTSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号351)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAVWGGTLYVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAATTSNYANWVQQKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCTVVVDVKHEDPE
KFNWYDGEVHNAKTKPREEQYNTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

LC(配列番号352)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDTYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNAQSGNSQE
SVTEQDSKDKSTYLSLTLKSLADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図84】

図84

XENP15636 抗CD20(C2B8_H1L1)×抗CD3(H1.94_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号353)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSLRSLEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVYPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号354)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRVQAPGKGLEWGRIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAUTSNYANWVQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTTLVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号355)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC

【図85】

図85

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号356)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSLRSLEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVYPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号357)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRVQAPGKGLEWGRIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAUTSNYANWVQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTTLVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号358)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC

【図86】

図86

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

HC1(Fab-Fc)(配列番号359)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM/GAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSLRSLEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVYPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号360)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRVQAPGKGLEWGRIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAUTSNYANWVQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTTLVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号361)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC

【図87】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQLEWM/GAIYPGNGATSYNQKFQGRVTITADTS
STAYMELSLRSLEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
EPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCTPA
PPVAGPSVFLPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVYPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号363)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRVQAPGKGLEWGRIRSKYNNATYADSVKGRFTISRDKS
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGGDWYFNWAGTTLTVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGGTAALGLCLVKDYFP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAUTSNYANWVQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTTLVLEPKSSDKTHTCPCTPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMSRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYDGVVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVOKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号364)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKLIYATSNLASFVPRFSGSGSGTDTYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC

【図88】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTS
STAYMELLSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLSYLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSPDTVKDKVKEPKSDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWVYDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVDVSGFVPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号366)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMISWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLTVSSGKPGSKPGSGKPGSKPGSQAVVTQEPS
LTSPGGTVLTCGSGTGAVTTSNYANVWQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYVGDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNUQVKLCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号367)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDVNAQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図89】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTS
STAYMELLSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLSYLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSPDTVKDKVKEPKSDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVDVSGFVPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号369)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMISWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLTVSSGKPGSKPGSGKPGSKPGSQAVVTQEPS
LTSPGGTVLTCGSGTGAVTTSNYANVWQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEV
VKFNWYVGDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNUQVKLCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号370)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDVNAQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図90】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTS
STAYMELLSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLSYLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSPDTVKDKVKEPKSDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVDVSGFVPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号372)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMISWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLTVSSGKPGSKPGSGKPGSKPGSQAVVTQEPS
LTSPGGTVLTCGSGTGAVTTSNYANVWQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEV
KFNWYVGDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNUQVKLCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号373)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDVNAQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図91】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTS
STAYMELLSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLSYLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSPDTVKDKVKEPKSDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVDVSGFVPSDIAVEWESDGOPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号375)

EVQLVESGGGLVQPGSRLSCAASGFTFSTYAMISWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLTVSSGKPGSKPGSGKPGSKPGSQAVVTQEPS
LTSPGGTVLTCGSGTGAVTTSNYANVWQCKPGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWVSNHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCCVVDVKHEDPEV
VKFNWYVGDGEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNUQVKLCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号376)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDVNAQSGNSQE
SVTEQDSKDSYTSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図92】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVEHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号378)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMSLRAEDTAVYYCVRHNGFDEYVSVFAYWGGTTLTVSSGKPGSKGPKGSQAVTQEPS
LTSPGGTTLTCGSGTGAUTTSNANWVQQKPGKSPRGLGGTNRKAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLPEPKSSDKTHTCPCCPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVEHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVNLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号379)

QVLTQSPSSLSASVGDRVITCRASWSVSYIHWFFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSQGSDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図93】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVEHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号381)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMSLRAEDTAVYYCVRHNGFDEYVSVFAYWGGTTLTVSSGKPGSKGPKGSQAVTQEPS
LTSPGGTTLTCGSGTGAUTTSNANWVQQKPGKSPRGLGGTNRKAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLPEPKSSDKTHTCPCCPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVEHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVNLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号382)

QVLTQSPSSLSASVGDRVITCRASWSVSYIHWFFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSQGSDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図94】

図94

XENP16366 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.90_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号383)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVEHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号384)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMSLRAEDTAVYYCVRHNGFDEYVSVFAYWGGTTLTVSSGKPGSKGPKGSQAVTQEPS
LTSPGGTTLTCGSGTGAUTTSNANWVQQKPGKSPRGLGGTNRKAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLPEPKSSDKTHTCPCCPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
KFNWVYDGEVEHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKQVNLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号385)

QVLTQSPSSLSASVGDRVITCRASWSVSYIHWFFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSQGSDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図95】

図95

XENP16367 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.90_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号386)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDDWVAGTLTVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVEHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号387)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSK
NTLYLQMSLRAEDTAVYYCVRHNGFDSYVSWFDYWGQGLTVSSGKPGSKGPKGSQAVTQEPS
LTSPGGTTLTCGSGTGAUTTSNANWVQQKPGKSPRGLGGTNRKAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLPEPKSSDKTHTCPCCPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
KFNWVYDGEVEHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKQVNLKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号388)

QVLTQSPSSLSASVGDRVITCRASWSVSYIHWFFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVRFSGSQGSDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図96】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSDETAVVYCARSYMMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNWKPSDTVKDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号390)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFAGSYVSWFDYWGQGLTVTSSGKPGSKGPKGSKGPGSQAVTQEPS
LTSPGGTVLTGCGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCCPAPPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号391)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDSKDTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図97】

図97

XENP16368 抗CD20(C2B8_H1.202_L1.113)×抗CD3(H1.101_L1.47)Fab-scFv-Fc

HC1(Fab-Fc)(配列番号392)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSDETAVVYCARSYMMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNWKPSDTVKDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号393)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFAGSYVSWFDYWGQGLTVTSSGKPGSKGPKGSKGPGSQAVTQEPS
LTSPGGTVLTGCGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCCPAPPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号394)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDSKDTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図98】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSDETAVVYCARSYMMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNWKPSDTVKDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号396)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFDEYYSWFDYWGQGLTVTSSGKPGSKGPKGSKGPGSQAVTQEPS
LTSPGGTVLTGCGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCCPAPPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号397)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDSKDTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図99】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSDETAVVYCARSYMMGGDWYFDDWVAGTLTVVSSASTKGPSPVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNWKPSDTVKDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号399)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
NTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFDEYYSWFDYWGQGLTVTSSGKPGSKGPKGSKGPGSQAVTQEPS
LTSPGGTVLTGCGSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCCPAPPVAGPSVFLFPPPKDMLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWVYDGEVHNNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVLTCLVKGFFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号400)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDSKDTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【図100】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWAGTLTVVSSAKTGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSDTKVDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPEVKFNWVYDVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号402)

EVQLVESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFWDYWGQGLTVVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAVENTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYNSHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPE
KFNWWYDGEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号403)

QIVLTQSPSSLSAVGDRVTITCRAS5WSVSYIHWFOQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSLTSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図101】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWAGTLTVVSSAKTGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSDTKVDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPEVKFNWYDVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号405)

EVQLVESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFWDYWGQGLTVVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAVENTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYNSHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPE
VKFNWWYDGEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号406)

QIVLTQSPSSLSAVGDRVTITCRAS5WSVSYIHWFOQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSLTSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図102】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWAGTLTVVSSAKTGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSDTKVDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPEVKFNWYDVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号408)

EVQLVESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDYSVSWFAYWGQGLTVVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAVENTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYNSHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPE
VKFNWWYDGEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号409)

QIVLTQSPSSLSAVGDRVTITCRAS5WSVSYIHWFOQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSLTSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図103】

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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGTYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTTADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWAGTLTVVSSAKTGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKSDTKVDKVKEPKSCDKTHTCPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPEVKFNWYDVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGQOPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

HC2(scFv-Fc)(配列番号411)

EVQLVESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEP
LTSPGGTVTLTCGSGTGAVENTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
YYCALWYNSHWVFGGGTAKLTVLEPKSSDKHTTCPCCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTEVTCVVDVHKEDPE
VKFNWWYDGEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKQVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC(配列番号412)

QIVLTQSPSSLSAVGDRVTITCRAS5WSVSYIHWFOQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSLTSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYCNVNHKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPDIAVEWESEDGQOPEN
NYKTTTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号414)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSWSVFAWVQGQTLTVTWSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTOEP
SLTVSPGGLTSLCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPARFSGSLGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHVVFGGGTKLTVLEPKSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPVETVVVDVKHEDPE
VKFNWVYDGVENVNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYT
LPPSREQMTKNOVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号415)

QVLTQSPSSLSA5VGDRVTITCRASWSVSYIHWFOQQPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYTLTISSLOPEDF
ATYYCQWVTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSTLTSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【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)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSKQFQGRVTITADTSA
STAYMELSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWAGTLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYLSVTPVSSSLGTQTYCNVNHKPSDTVKDKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETVVVDVKHEDPEVKFNWVYDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPDIAVEWESEDGQOPEN
NYKTTTPVPLSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

HC2(scFv-Fc)(配列番号417)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSWSVFAWVQGQTLTVTWSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTOEP
SLTVSPGGLTSLCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPARFSGSLGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHVVFGGGTKLTVLEPKSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPVETVVVDVKHEDPE
VKFNWVYDGVENVNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYT
LPPSREQMTKNOVQLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWEQGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPKG

LC(配列番号418)

QVLTQSPSSLSA5VGDRVTITCRASWSVSYIHWFOQQPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSTDYTLTISSLOPEDF
ATYYCQWVTHNPPTFGGTKEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVEQDQSKDSTYSLSTLTSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図106】

図106
>sp|P11836|CD20_ヒトBリンパ球抗原CD20

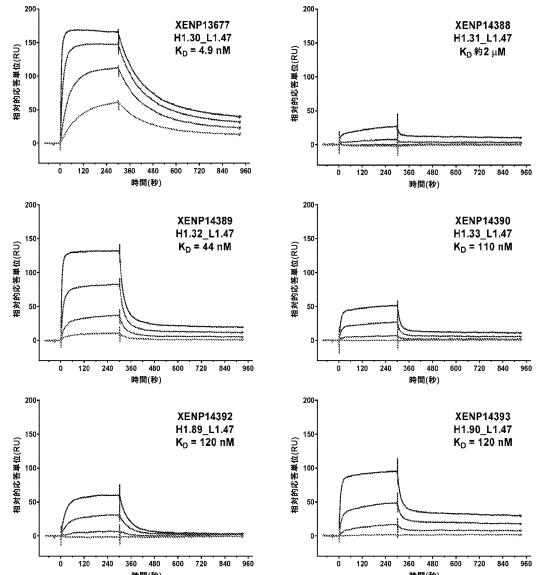
配列番号419
MTPRNSVNGTFAEPMKPIAMQSGPKPLFRMSSLVPGTQSFFMRESKTLGAQIMNG
LFHIALGGLLMIIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKLCKGKIMIN
SLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMEISLNFIARHTPYININYCEPANPSEKNPST
QCYSIQSFLGILSVMLIAFFQELVIAIGIVENEWKRTCSRPKSNIVLSSAEKKQTI
EIKEEVVGLTETSSQPKNEDEIEIPIQEEEEEETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

>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
MVLWLWTLLIALPCLLQTKEDPNPPTINLRMKAQAQTLWDLNRPNTDIECVKDADYSM
PAVNNSYCQFGAISLCEVTNTVTRVANPPFSTWILFPENSGKPWAGAENLTCWIHDVDFL
SCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVRNARQQYECLHYKTDQGTRIGCRFDDISRLSGSQQ
HILVRGRSAAFGIPCTDKFVFSQIELTPPNMATAKCNKTHSFHMKWKRSHFNRFKRYEL
QJQKRMQPVITEQVDRTSFQLLNPGTYTVQJRARERVYEFLSAWSTPQRFECQEEGAN
TRAWRSTSLLIALGTLLALVCVFCRRLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVWEAG
KAGLECLVTEVQVWQKT

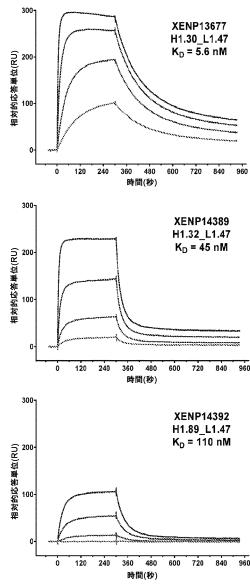
【図107】

図107



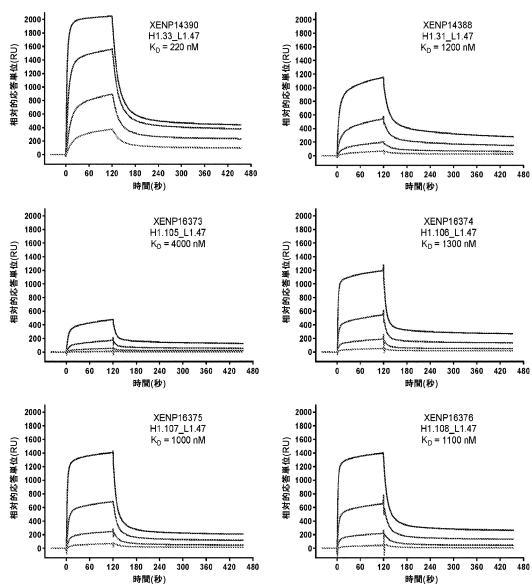
【図108】

図108



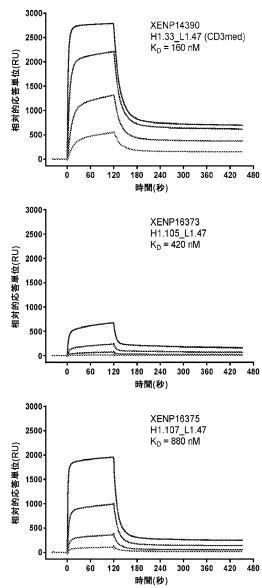
【図109】

図109



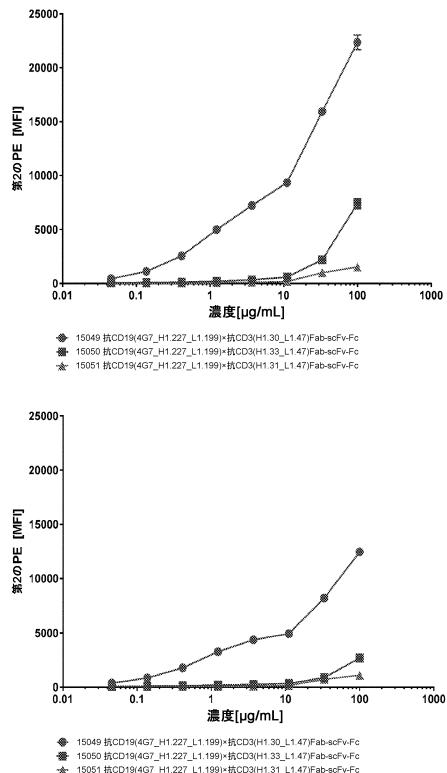
【図110】

図110

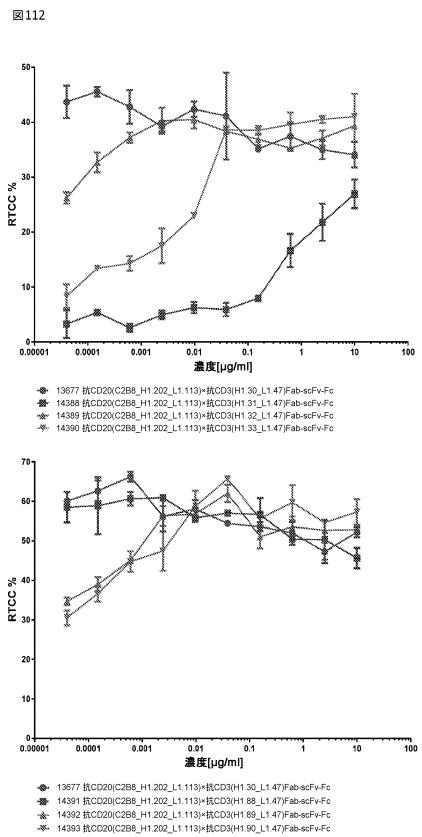


【図111】

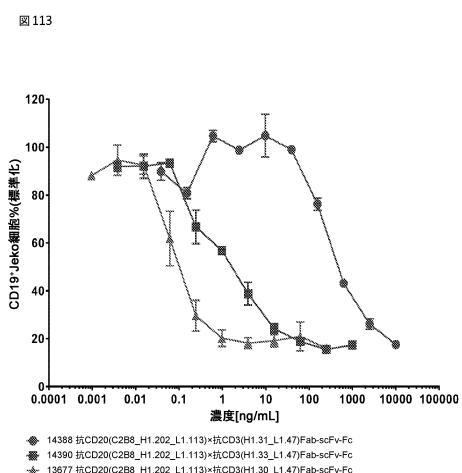
図111



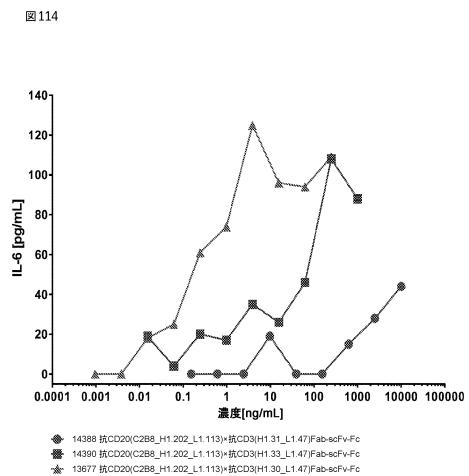
【図 1 1 2】



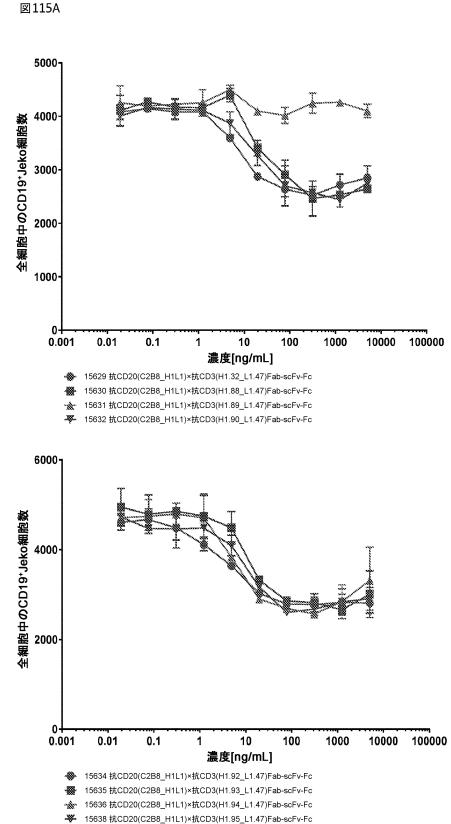
【図 1 1 3】



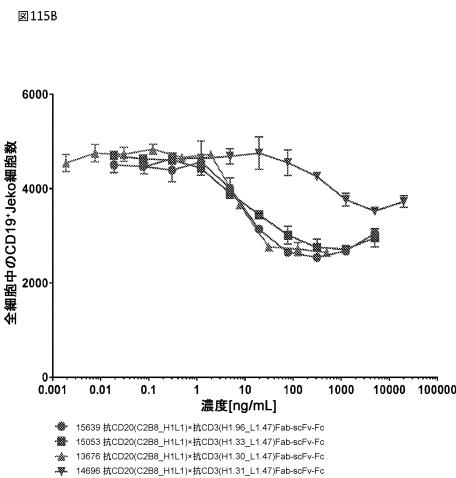
【図 1 1 4】



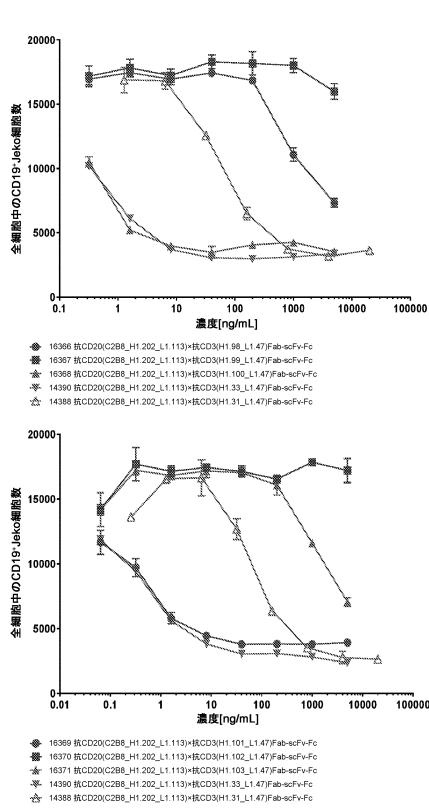
【図 1 1 5 A】



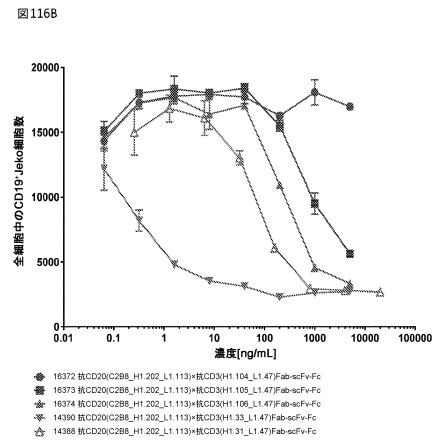
【図115B】



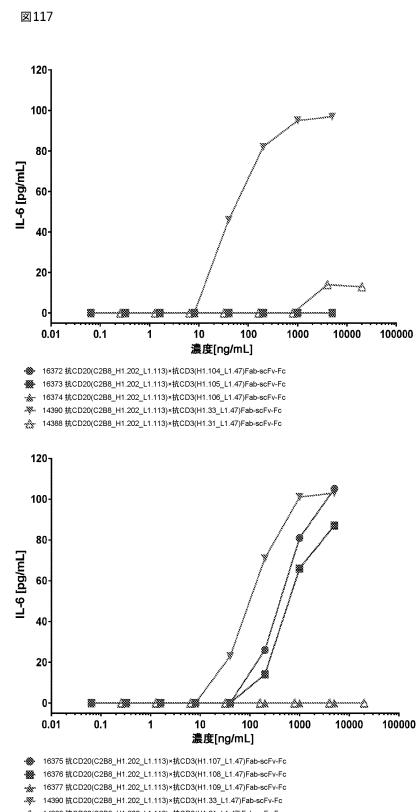
【図116A】



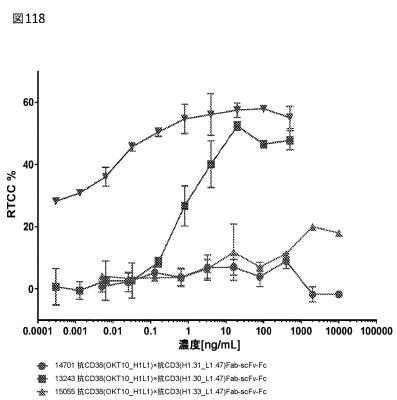
【図116B】



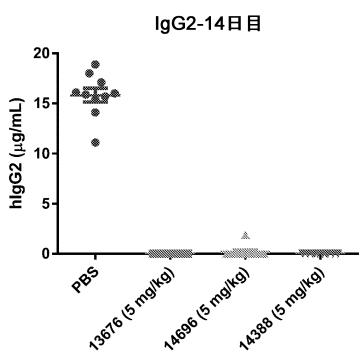
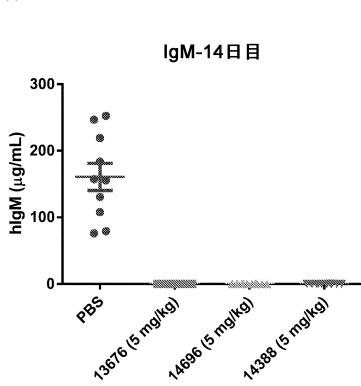
【図117】



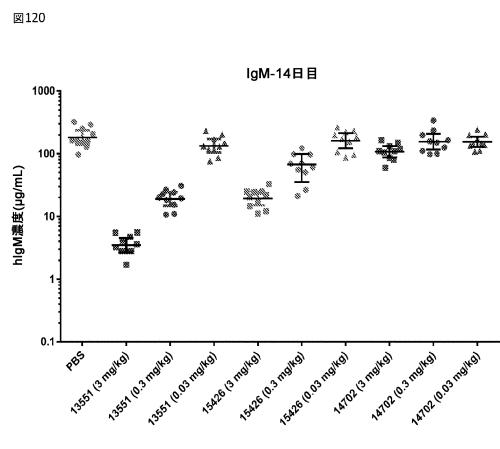
【図118】



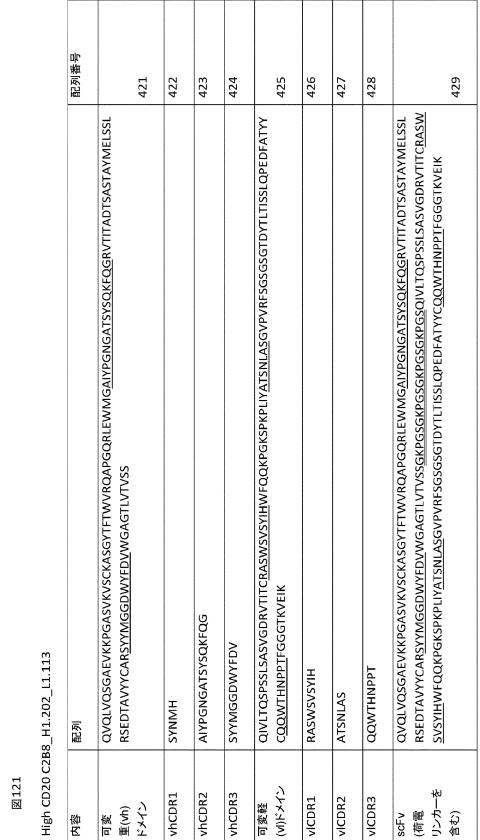
【図119】



【図120】



【図121】



【図 1 2 2】

図122

Low CD20 C2BB_H1L1

	High CD3	High-Int #1 CD3	High-Int #2 CD3	High-Int #3 CD3	Int. CD3	Low CD3	配列番号
	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	430
High CD38	H1.30_L1.47	H1.32_L1.47	H1.39_L1.47	H1.90_L1.47	H1.33_L1.47	H1.31_L1.47	431
OKT10	A, B, C, D, E, F	432					
Int CD 38	H1.77_L1.24	A, B, C, D, E, F	433				
OKT10	H1.11.24	A, B, C, D, E, F	434				
Low CD38	H1.11	A, B, C, D, E, F	435				
High CD20	C2BB_H1.20	A, B, C, D, E, F	436				
	2.41.113	A, B, C, D, E, F	437				
Low CD20	C2BB_H1L1	A, B, C, D, E, F	438				
CD123	7G3_H1.109	A, B, C, D, E, F					
	_L1.57						

【図 1 2 3】

	内容	配列番号
可変 重(vh) F→C→	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	439
vhCDR1	SYNMWH	440
vhCDR2	QWVTSNPPTFGGTKEIK	441
vhCDR3	QWVTSNPPTFGGTKEIK	442
可変 重(vh) F→C→	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	443
vhCDR1	KSSQSLINTGNKNYL	444
vhCDR2	WASTRES	445
vhCDR3	QNDYSPTV	446
scFv (荷重 リカーケ 合t)	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	447

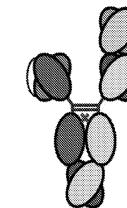
【図 1 2 4】

図124

	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3
	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3	抗CD3
High CD38	H1.30_L1.47	H1.32_L1.47	H1.39_L1.47	H1.90_L1.47	H1.33_L1.47	H1.31_L1.47	
OKT10	A, B, C, D, E, F						
Int CD 38	H1.11.24	A, B, C, D, E, F					
OKT10	H1.11	A, B, C, D, E, F					
Low CD38							
High CD20	C2BB_H1.20	A, B, C, D, E, F					
	2.41.113	A, B, C, D, E, F					
Low CD20	C2BB_H1L1	A, B, C, D, E, F					
CD123	7G3_H1.109	A, B, C, D, E, F					
	_L1.57						

【図 1 2 5】

抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc



抗CD123

図125

	内容	配列番号
可変 重(vh) F→C→	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	439
vhCDR1	DYTMK	440
vhCDR2	DIILPSNQGATFVNQKEFK	441
vhCDR3	SHLRLASWFAV	442
可変 重(vh) F→C→	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	443
vhCDR1	KSSQSLINTGNKNYL	444
vhCDR2	WASTRES	445
vhCDR3	QNDYSPTV	446
scFv (荷重 リカーケ 合t)	QVQLQSGAEVKKPGASVVKVKVKASHKLEWWGDIQPSNGATEFVNQKEFKRATLTVORSTAY MELSLRSEDTAVYCARSHLLRASWFAWGGTLVTVSS	447

【図126】

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

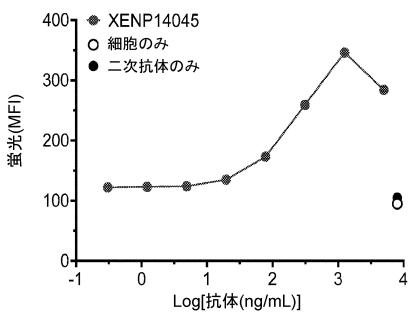
【図127】

XENP 番号	変異体	置換(VH)	置換(VL)	$k_{on} (M^{-1} s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_a (1/M)$	$K_b (M)$	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 M74L T101A Q69K R71K V72A	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 H1 - V5Q 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128】

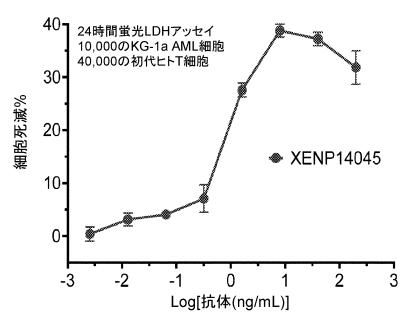
図128

KG-1a細胞に対する二重特異体αCD123×αCD3の結合

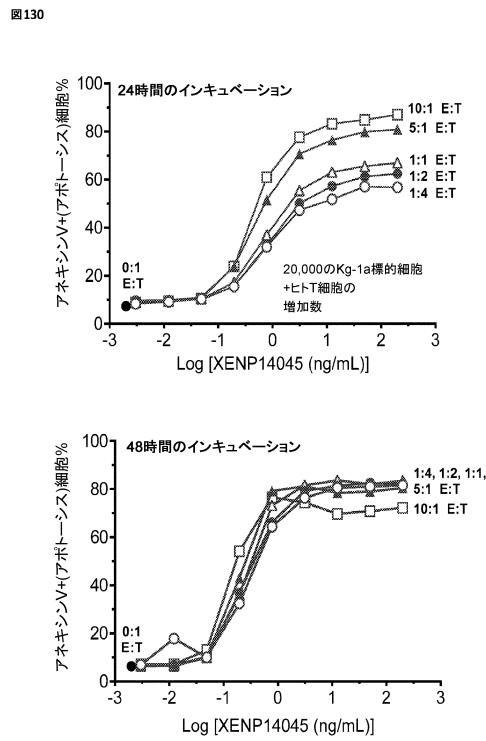


【図129】

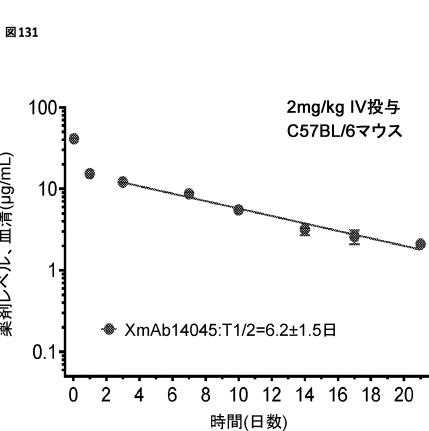
図129



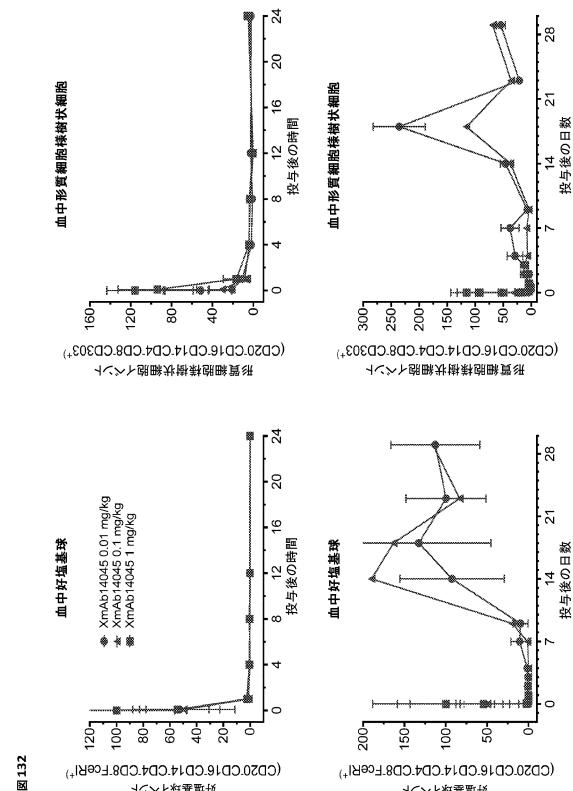
【図 1 3 0】



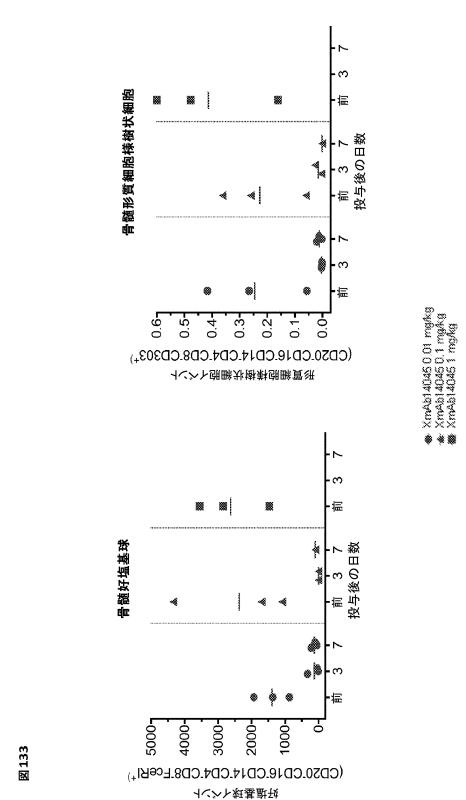
【図 1 3 1】



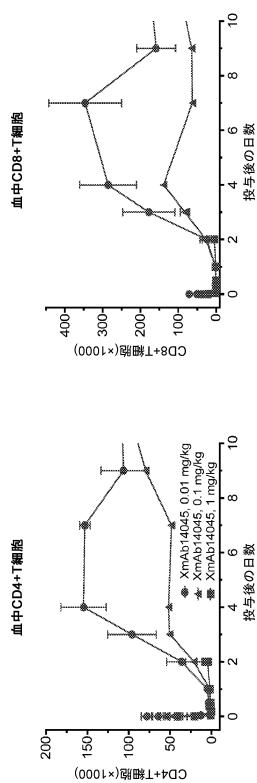
【図 1 3 2】



【図 1 3 3】

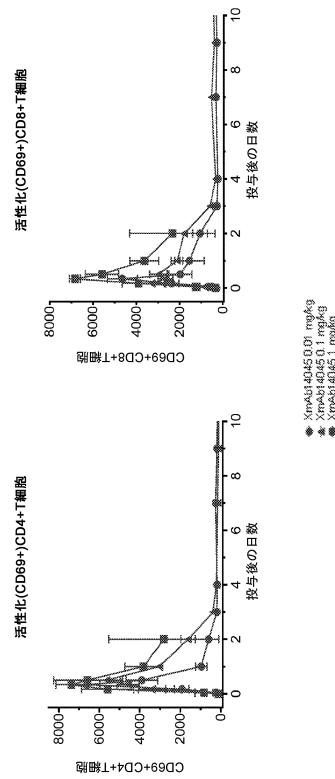


【図134】



134

【図135】



135

【図136A】

図 136A

XENP13760 7G3 HOFab His 重鎖
EVQLQSGGPGVEVPAVGSKVQSKAGSYFDTYDMWKVQKSHGSKLEWIDGJIPSNGATFYNQFKKGATLTVDRSSST
AYMLHNLSSDTSADVYCTRSHLRSLWFAWYGGQTLTVSAASTKGPSPFLAPSPSKSTGGTAAALGLCVKDYPPEPV
TWSVNGSALTGSHVTTFPAVLQSSGGLYSLSLVTVPSSSLQDQTICVNHNHPKNSNTKDVKKVPEKPCSGSHHHHH
(配體量:453)

XENP13760 7G3 H0L0 Fab His 軫鎖
DFVMTQPSSSLTVAKEVTVMSCKSSKNSGKNSGKNTLYWLYLQPKGPQPKLIIWYASITRESQVPDRFTGSGSDFT
LTISVQQAEDLAVYYCQNDYSPYPTFGGKTLKEIRTVAAVPSPVFIPPSDEQLSGTASVCLLNFPYREAKVQWKVDN
ALOSNGSNSVTEQDQKCDSTSYLTLTSKADYKEHKVYACEVTQHGLSPVTKRNSRGEQ (配列番号 454)

XENP13761 7G3 H1L1 Fab His 重鎮
QQLVQVQGKPGAVSKVCSA5GTYMWMKVRQAPGQSLWEMGDIPIPSNATFYNQFKQGRVTMTVDRS
TATSYMELSLRSRDEVTWYCTRSRHLASWFWGGTLYTVSSASTKGPSPFLAPSSKTSGTAALGCLVLDYFPE
PTVTSWNSALGTSWHTFPAVLQSGSLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNHNPKSNTVKDKVKEPKSGCSHHHHHH
(包含氨基酸455)

XENP13761 7G3 H1L Fab His 軽鎖
DFVMTQSPDSDLAVSLGERATINCKSSQNLNSQGNQKLYTWYQQPKGPQQPKLIIYWA
STRESGVPDFRTGSGSDFTT
TISLQADQEVAVYVADPQVTFGGGTLKEIRKTVAPSVPFPPSDEQLKSGTAVSVCLNNFY
PRAKEVQWVQVND
QLGSQNSVECTQDSKDSYTLSSLTSLKADYEHKKVYACEVTQHQLSSPVTKFSNRGEC (配列番号456)

XENP13961 7G3 H1.107 L1 Fab His 重鏈
QVQLQGLGAAEVKPGAVSKVCSKASGYFTDYYMKWVRQAPGQSLWMDGIPNSGATFYQNFKFKGKATLTVDRST
TAATYMLERSLSEDTAVYCARSHLRSWFAVWQGTLTVTVAASSTKGPSPVPLAPSSKTSGGTAALGLCVKDVFPEP
TVTWSNGLSATGTVHFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLLQTGYTCIVNWKHSNPKNTVKDKVVEPKSCGSHHHHH
(和品率是45%)

XENP13961 7G3.H1.107.L1 Fab His 融鏡
DFVMQTQPSDLSVSLGERATINGCKSSQSLNSGNQKNYLTYWYQQPKGPQPKLIIWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTE
TISLQLADEVAVYYCNDYVPPGKGGTLEKIRTAAPVSPFVPPSDEQLSKGTSAVCLLNRRHYYPREAKVWQVWDNA
LQSGNSQEVTEFQPSKQSTVLSITFTGKQEVKHHVWVQVYH/THVQGQSSP/TKSENPGC6 (列別番号:459)

XENP13963 7G3 H1.109 L1 Fab His. 重鎖
QVLQLQSGAEVKPGAVSKCKASGYFTDYYMKWVKOSHGKSLLEMGDII|PSNQATFYQKFKGKATLTVDRSTS
TAYMELSLRSDETAVVYCARSHLRLASWFAWYGGQTLTVSSASTKGPSPVFLAPSPSKSTSGGTTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWSNGLTSVHTFPALQSSGLYLSVTPSSSLGTQTYICVNHNPKSNTVKDKVKEPKCSGSHHHHH
(翻譯參照459)

【図 1 3 6 B】

图 136B

XENP13965 7G3.H1.107 L1.57 Fab His 重鏈
CQVQLQSGAEGVPPKGAVSCKVSKA5GFTYDDYMKWVVRQAPGQSLEWMGDIIPTNSGATFYQNQFKGKATLTVDRST
STAYMELSSRLSDTVEVYCARSHLRA5WFVWQGQTLTVTSSASTKGPSPVFLAPSSKSSTSGGTAALGLCLVKKDYPPE
VTWVSHSALTSGLVGHFTPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCIINVNHKPSNTVKDKKEPKSCGSHHHHHH
(配列番号:461)

XENP13965 7G3.H1.107.L1.57 Fab His 鞣銹
DFVMTQSPPDSLAVSLGERATINCKSSNLNTGQNKNLYTWYQQPKGPPKKLIIYWA
STRESQVGPDRFTGSGTDF
LT1SISQADAEVWVQYCNQDVSPTYFGGGTKEIRTVAPSPVFIPPPSDEQLSGTASVCLLN
NFYPREAKVQWKVDN
ALQNSGNSVTEQDSDKTSYSLTSLKADIEHKVHVVCEAVTHQGLSSPVTKFSNRGEC
(配列番号:462)

XENP13967 R6.2 H1.109 L1.57 Fab His 重鎮
QVQLQSGGAEVKKPGASVCKASQGAYTT'DYWMKVWQKSHGKSLWMDGDIIPNSGATFYQNKFKGKATLTVDRSTS
TAYMLLSELSRDEATVYVYCARSHLRSWAFVWGGTLTVTVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGTAAALGCLVDFYFPEV
TVPSWSNLGALTSGVHTFPVAVQSSGLYLSLSSVTVPSLSSLGTQTYCINVNHKPSNTKVDDKVKPCKSGSHHHHH
(配列番号: 463)

XENP13967 7G3 H1.109 L1.57 Fab His 輕鎖
DFMVTSQPSDLSLGERATINCKSSNLSTLNGNQKLYTWYQQPKGQPQPKLILY/WASTRESGVDPRTFTGSGSGTDF
LTLSLQQADEVAVYYCQNDYSPYTFGGKTLIEKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNINYYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSKTLSTLTKSADYKEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 464)

XENP13928 抗CD123x抗CD3 Fab-sc-Fc 重鎖1(抗CD123 Fab-Fc(7G3 H0))
EVQLQSGPVELVKPGAVSKMSCKASGYTAYWVMMWKSHGKSLIEWGIPLSNQATYNQFKKGKATLTVDRSSST
AYMLHNSLTSEDVAVYCTRSRSLASWFAVWQGTLTVTSAASFKPSVPLAPSKSTSGTAAALGCLVDFVPPF
TVWSNSWLSTGTVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVWTPVSSSLGTQYICINVNHHKPSDCKTUVKPEKSCDKTHTCPCCPAPPV
AGPSVFLPPRKPKLAPLMIKRTSPTEVCTVWVHEDPKEFVNWYQDGVVEHNNAKTRPKEVNSTYRVSLSVLTWHDQW
LNKEYKECKVSNKALPMLIPTKRSPTEVCTVWVHEDPKEFVNWYQDGVVEHNNAKTRPKEVNSTYRVSLSVLTWHDQW
XENP13967 7G3 H1.109 L1.57 Fab His 輕鎖
DFMVTSQPSDLSLGERATINCKSSNLSTLNGNQKLYTWYQQPKGQPQPKLILY/WASTRESGVDPRTFTGSGSGTDF
LTLSLQQADEVAVYYCQNDYSPYTFGGKTLIEKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLNINYYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSKTLSTLTKSADYKEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 464)

XENP13928 抗CD123 Fab-sc-Fc 重鎖2(抗CD3 sc-Fc)(CD13 H1.10.L47)
EVQLVEGSGGLVQPGGSLRAAQSAGFTSYANWRQVAPKGKLEWVGRIRSKYNNYVYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYQLQMNSRLAEDTAVYVCRHNGFDGSVSWFWAYWGQGLTVLVSQSGPKGSQGPKGSQGPKGSQVAVTQEPE
LTVPSCGVTTLTGGSGTATVNSYANWVQPKQPGSPRLGQKRNTPRAGPVPARFSGLLKGKAALTQAOPGQD
YIYCALWNSHNVFGGGKLTWPLPSKSDHTHTCPCPCAPPVAGPSWFPLFPKPKDLMISRPTVCTVWVDDKHEPVE
KFNWYDVGVEHNVHKTQREEQYNSTYRVSSVLTWHDLNWLNGKEYCKVNSKALPAPIEKITSAKGQPREPVQVTL
PPSREPMQTKNQVTKLCLVKGFVPPSDIAWEVNSQGPENNYKTPVPLDSDGSFFLYSLTVDKSRWQQGNVFCSSVM
HEA1H1.10.L47
人IgG1 (人IgG1) (人IgG1)

XENP13928 抗CD123x抗CD3 Fab-scFv-Fc 鞍鎖(抗CD123 L3(7G3 L0))
DPVMTQSPSPLTIVTAGEKVTMSCKSSQSLNSNGNQKNTLYWQLQPGQPKLLYWAESTRSGVPDRFTGSGSTDF
LTISVQQAEDLAVVYQNDYVPTYIFFFFGKTLERIEKTAAPVSPFVPSQDELKSGTSASVTLCLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSNQVPTFQD9KSDTSLTSLKSDAECYHKVHVAECAVTHQGLSPVTTFNRGEC (配列番号:467)

【図136C】

図136C

XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc重鎖1(抗CD123 Fab-Fc(7G3 H1.109))
 XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc重鎖2(抗CD3 scFv-Fc(cCD3 H1.30 L1.47))
 XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc軽鎖(抗CD123 LC(7G3 L1.57))

QVQLQQLSGAEVKPGASVKVSKASGYTFDYYMKWVKQSHGKSLEWMDGIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSTS
 TAYMELSSLRSEDTAVYCCARSHLRAWSFAYWQGQTLTVSSASTKGPSPVFLAPSKSTSGTAALGCLVKDYPPEPV
 TVSWNSNGLTSGVHTPAVQLQSSGLYLSLSSVTVTPSSLGTTQTYICNWNHHPKSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVVDVKHEDEPVFKNWYWDGVVEHNAKTKPREEEYNSTRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPPENNYK
 TTPVPLSDSGSFFYSLKTV/DKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号468)

XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc重鎖2(抗CD3 scFv-Fc(cCD3 H1.30 L1.47))
 XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc軽鎖(抗CD123 LC(7G3 L1.57))
 XENP14045 抗CD123×抗CD3 Fab-scFv-Fc軽鎖(抗CD123 LC(7G3 L1.57))

EVQLVEGGGLVQPQGGSIRLCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKLEWGRIRSKYNNYATYYADSVKGRTFTISRDDS
 NTLYQMNLSRAEDTAVYCCARSHLRAWSFAYWQGQTLTVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEPS
 LTWSPGGTVLTCGSGTGA/TTSNYANWVQCKPKGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWVSNHWVFGGGT/TLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVVDVKHEDPEV
 KFNWYWDGVEVHNAKTKPREEEYNSTRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTL
 PPSREQMTKNOVQVKTICLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLYSLKTV/DKSRWQQGNVFCSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号469)

EVQLVEGGGLVQPQGGSIRLCAASGFTFSTYAMINWVRQAPGKLEWGRIRSKYNNYATYYADSVKGRTFTISRDDS
 NTLYQMNLSRAEDTAVYCCARSHLRAWSFAYWQGQTLTVSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVTQEPS
 LTWSPGGTVLTCGSGTGA/TTSNYANWVQCKPKGSPRGLGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWVSNHWVFGGGT/TLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVVDVKHEDPEV
 KFNWYWDGVEVHNAKTKPREEEYNSTRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTL
 PPSREQMTKNOVQVKTICLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLYSLKTV/DKSRWQQGNVFCSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号470)

【図137】

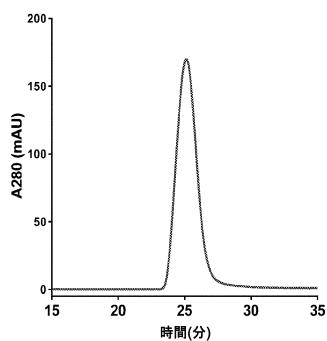
図137

ブール	DNA (%)			ヘテロ二量体(%)
	軽鎖	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138】

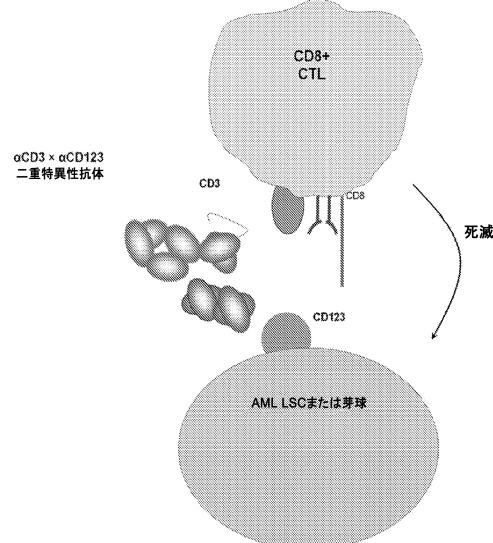
図138



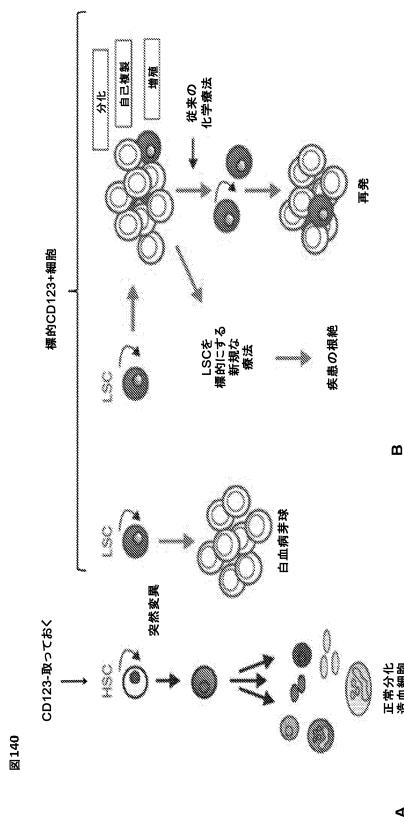
【図139】

図139

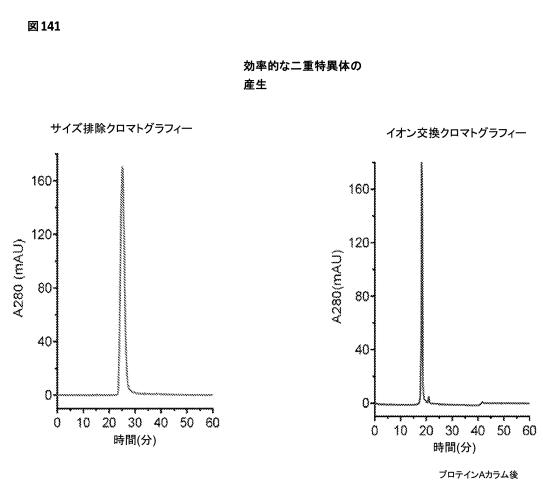
CD123+細胞のT細胞死滅



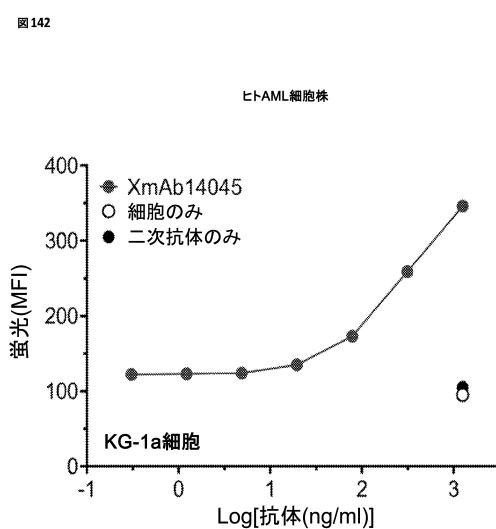
【図140】



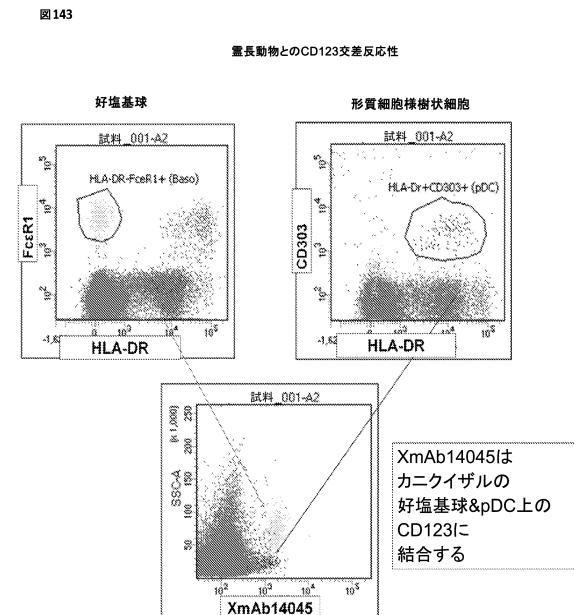
【図141】



【図142】



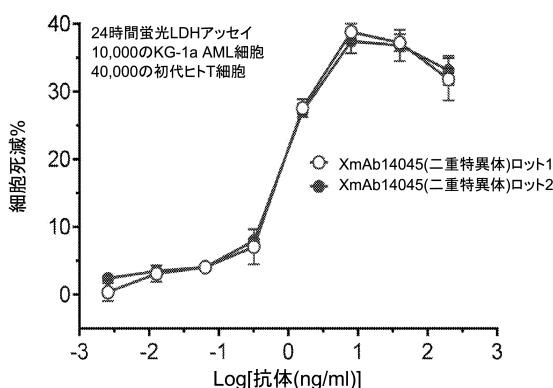
【図143】



【図144】

図144

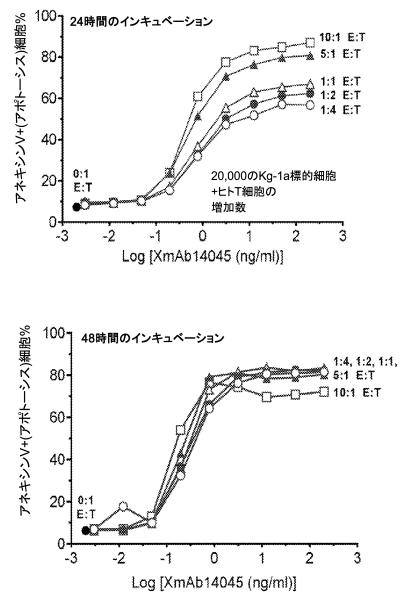
CD123+AML細胞株の死滅



【図145】

図145

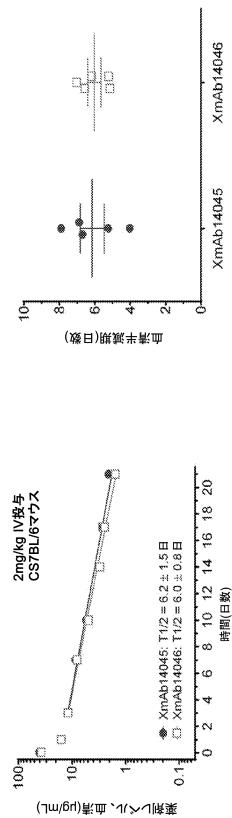
T細胞は連続キラーである



【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

XmAb14045
10, 100, または 1000 μg/Kg3匹のカニ-クイザルの3つの
グループ:

29

7

4

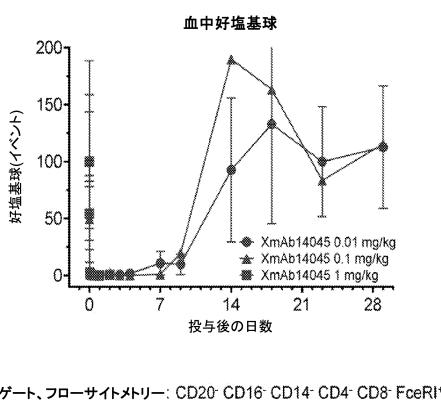
0

-6日目

骨盤

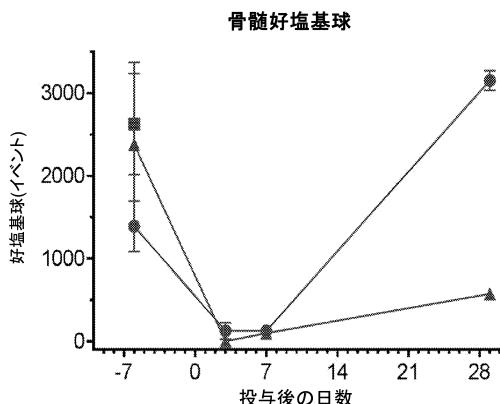
【図148】

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】

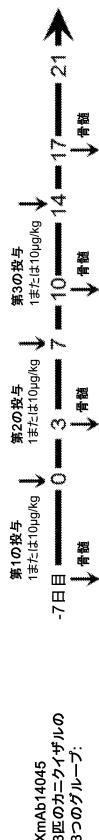
図149



【図150】

図150

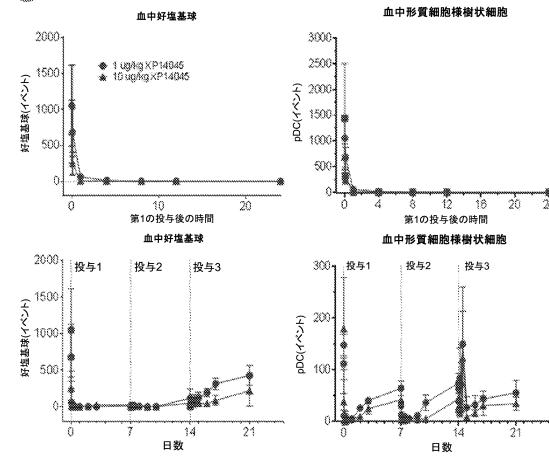
XmAb14045の低用量の繰り返しがサルにおいてCD123+細胞を検出する



【図151】

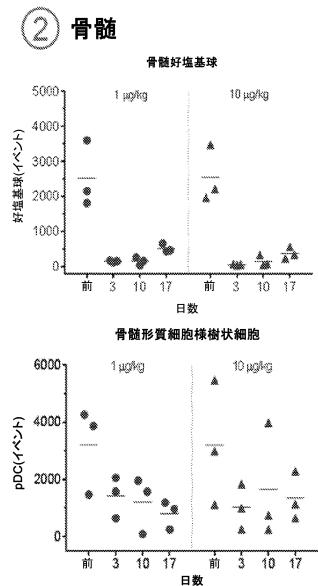
図151

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⁺

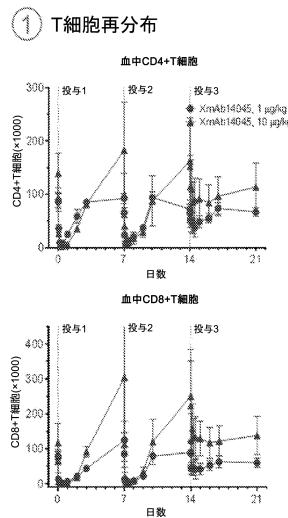
【図152】

図152



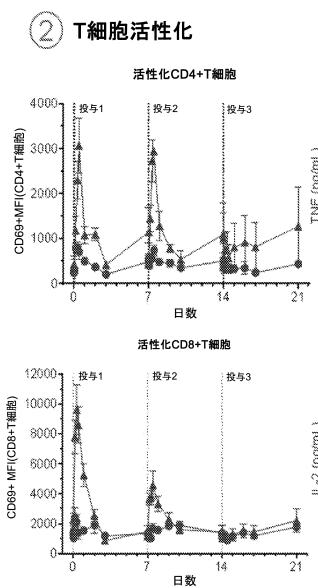
【図153】

図153



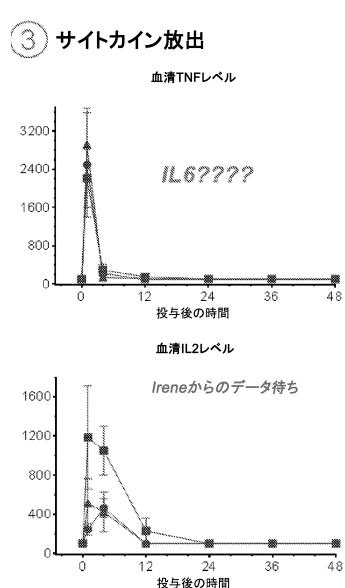
【図154】

図154

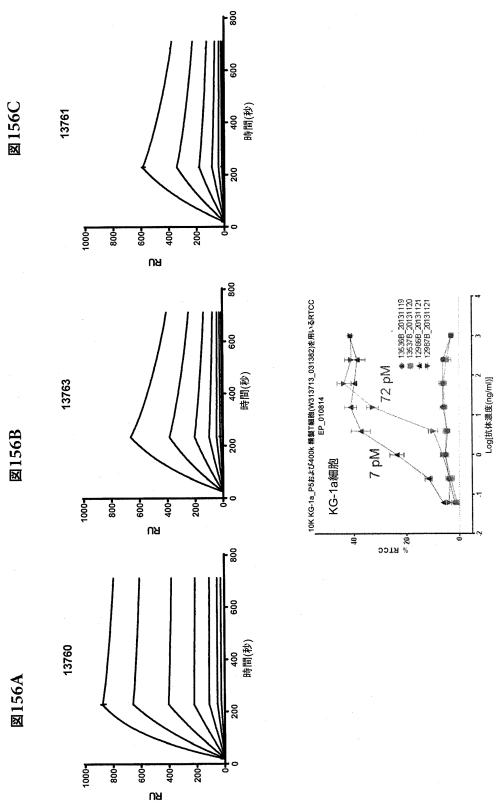


【図155】

図155



【図 156】



【図 157】

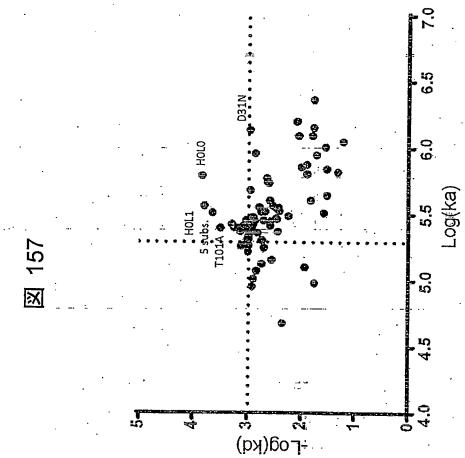


図 157

【図 158】

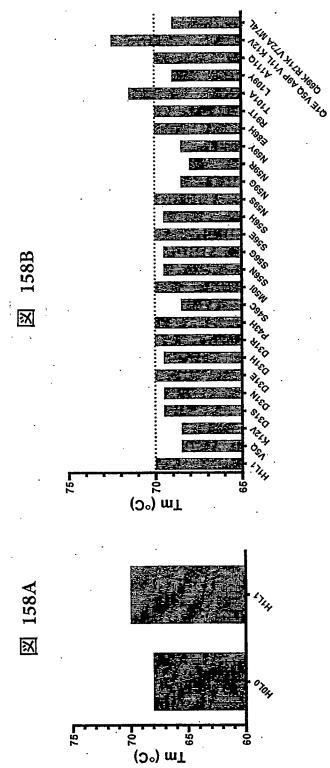
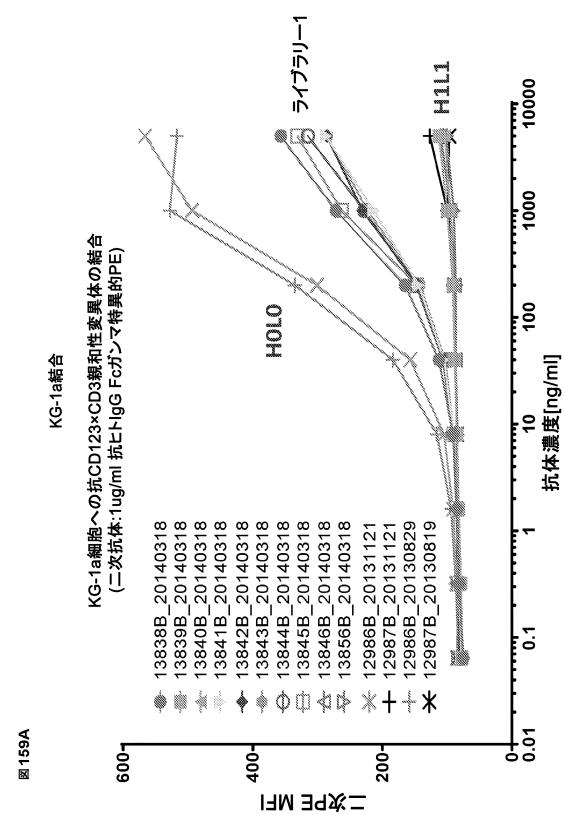


図 158B

【図 159 A】

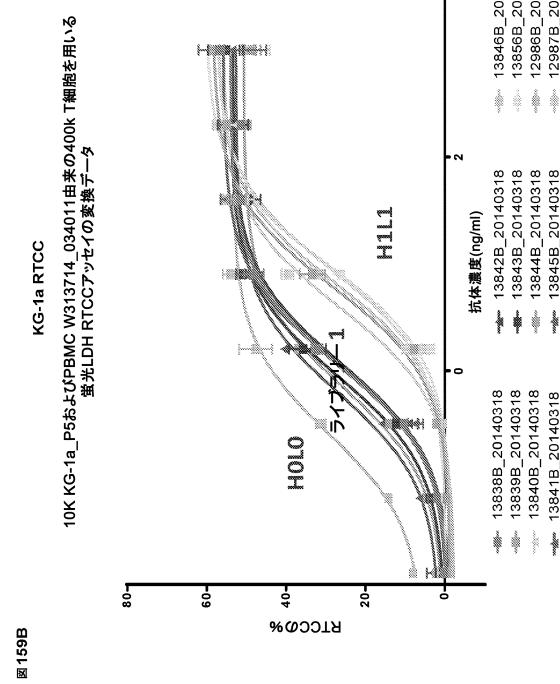


KG-1a結合

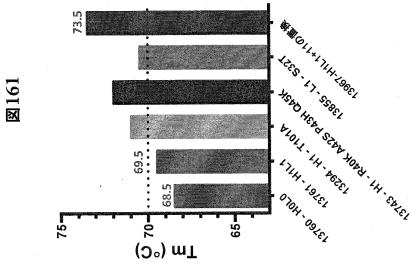
KG-1a細胞への抗CD123xCD359親和性変異体の結合
(二次抗体:1ug/ml 抗ヒトIgG Fcガンマ特異的PE)

図159A

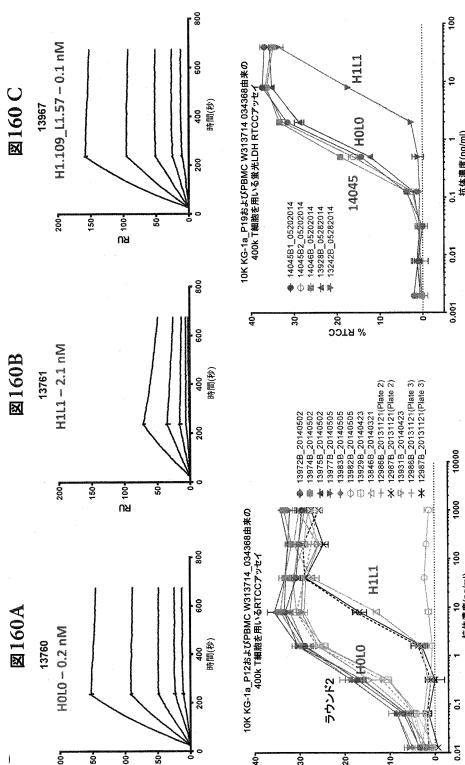
【図 159B】



【図161】



【図160】



【図162A】

図162A

ボトルオーナー骨格1
Fab側重鎖(配列番号471)
ASTKGPSVFPLAPSKTSVSGTAAALGCLVKDYPFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVKDKVKEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPK
PKDTLMSIRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDPGVVEHNAKTKPREEEYNTSYRVSVSLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSIAGQGPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVS
GFYPSDIAVEWSQDGPPENNYKTPPVLDSDGSFFLISKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMHEAL
HNHYTQKSLISPCPK

scFv重鎮(配列番号472)

EPKSSDKHTHCTPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DGVEWHNAAKTKPREEQYNSTRVSVLTVLHQDWLNCKEYKCKVSVNSKALPAPIEKTISKAK
CQPQREPVYTLPSPRSQEMTQNKVQLTCLVKGYPFSDIAWEVESNQGPENNYKTTTPVLDSDG
FSFLSKYLTUDKSRWQCGQNFSVCWMEHALNHYTQSKLSLSPK

定常軽鎖(配列番号473)

RTVAAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKFSNRGEC

【図162B】

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])

ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS
LSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDSV
GFPYPSDIAVEWESDQCPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号475)

EPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK
CQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVKGFPYPSDIAVEWESNGQCPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号476[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図162C】

図162C

ボトルオープナー骨格3
Fab側重鎖(配列番号477)

ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS
LSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDSV
GFPYPSDIAVEWESDQCPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号478)

EPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK
CQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVKGFPYPSDIAVEWESNGQCPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
定常軽鎖(配列番号479[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図162D】

図162D

ボトルオープナー骨格4
Fab側重鎖(配列番号480)

ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS
LSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDSV
GFPYPSDIAVEWESDQCPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

scFv重鎖(配列番号481)

EPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK
CQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCVKGFPYPSDIAVEWESNGQCPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号482[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図163】

図163

mAb-scFv骨格1
单量体1(Fab-scFv側)(配列番号483)

ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS
LSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDSV
GFPYPSDIAVEWESDQCPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

单量体2(Fab側)(配列番号484)

ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS
LSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDSV
GFPYPSDIAVEWESNGQCPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEA
HNHYTQKSLSLSPGK

定常軽鎖(配列番号485[骨格1と同じ])

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【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 91016, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー
111, 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 91016, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー
111, 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 91, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー 111
, 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 91, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー 111
, 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 91016, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー
111, ゼンコー・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ムシャール, ウメシュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91016, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー
111, ゼンコー・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 91016, モンロビア, ウエスト レモン アベニュー
111, 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